

ДОСЛІДЖЕННЯ МАГНІТОКЕРОВАНИХ НАНОСИТЕМ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНІ

Левітін Є. Я., Ведерникова І. О., Криськів О. С., Чан Т. М.,

Коваль А. О., Антоненко О. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра неорганічної хімії

neorganic@nuph.edu.ua

Одним з напрямків розвитку нанотехнологій у фармації є використання наночастинок магнітного матеріалу для створення фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями, що може розглядатися як вдалий приклад удосконалення немагнітних фармацевтичних об'єктів. При введенні джерела, здатного реагувати на зовнішнє магнітне поле одержують – слухняний магнітокерований засіб.

На кафедрі неорганічної хімії НФаУ синтезовані високодисперсні частинки феритових матеріалів різного складу ($M^{II}Fe^{II}Fe_2^{III}O_4$, де $M^{II} = Zn, Ba, Mn, Fe, Co, Ni, Cu$), визначені їх фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості. З використанням магнетиту Fe_3O_4 та барій гексафериту $BaFe_{12}O_{19}$ розроблені лікарські та діагностичні засоби різного складу. Створені мазі з магнетитом для лікування гнійно-запальних захворювань, м'яка лікарська форма для використання в отоларингології, діагностичний рентгеноконтрастний засіб з барій гексаферитом, придатний для рентгенологічного дослідження порожнистих органів ШКТ. Для створених препаратів знайдені нові способи їх використання з застосуванням джерел зовнішнього магнітного поля.

Синтезовано нанодисперсний порошок цинкзаміщеного магнетиту, основні функціональні показники якого (біосумісність, дисперсність, магнітний стан) дозволяють рекомендувати його до апробації у медико-біологічних технологіях. Для синтезованих частинок частково заміщеного магнетиту з катіонами цинку перемінного складу $Zn_xFe_{3-x}O_4$ визначено залежність магнітних властивостей феритів від вмісту катіона цинку. Рентгенофазовий аналіз експериментальних зразків дозволив встановити однофазність всіх зразків, підтвердити кристалографічні параметри шпінельної структури.

Мікробіологічні дослідження цинк (II) фериту («Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України») в експериментах *in vitro* виявили його помірну активність щодо грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*.

Проведено комплексне дослідження зміни функціональних параметрів систем наночастинок в умовах агресивних середовищ шлунково-кишкового тракту, які дозволяють передбачити магнітну поведінку лікарської форми внутрішнього застосування та оцінити її здатність до магнітокерованості. Досліджено кінетику розчинення частинок феритів різної структури та розміру у середовищах, які відповідають умовам шлунково-кишкового тракту; проаналізовано зміни елементного складу приповерхневого шару частинок та міжчастинкової магнітної взаємодії за цих умов; встановлено зміни структурних та функціональних параметрів наночастинок. Встановлено, що вплив агресивного кислого середовища шлунку призводить до стравлення частки структурно-дефектного приповерхневого шару частинок та не викликає змін фізико-хімічного стану їх об'ємної частки. Розчинення є функцією розміру частинок та типу кристалічної ґратки феритів і пов'язане з порушенням стехіометрії структурного складу та обмінних взаємодій зв'язків Fe-O-Fe на поверхні та в прилеглих шарах.

Вперше одержані систематичні дані щодо впливу умов синтезу на структуру модифікованих частинок, визначено оптимальне співвідношення компонентів наноконструкту та температурний режим і розроблено метод одnoreактерного синтезу МНЧ $Ag@Fe_3O_4$ зі сфе-

ричним ядром та срібною острівковою оболонкою. Розроблено спосіб кількісного визначення складу магнітного нанокompозиту $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$, за допомогою якого в одному зразку можна визначати аргентум і ферум (III) та який може бути рекомендований для використання при розробці методик контролю якості $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$. Одержано інформацію про хімічний склад поверхні та встановлено повний елементний склад зразка $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$. Запропоновано експресний оптичний метод встановлення розмірів одержаних СПМ НЧ синтезованого композиту $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$. Встановлено ряд переваг над поширеними методами: простота, невисока складність та порівняно малі затрати часу на проведення вимірювань та розрахунків. Теоретично обґрунтовано та практично доведено, що методи сучасної математичної обробки сигналу одержаних оптичних характеристик добре узгоджуються з одержаними раніше даними з використанням інструментальних методів та дають можливість визначити необхідні параметри НЧ композиту. Встановлено середній розмір НЧ синтезованого композиту, підтверджено острівковий тип покриття. Показано, що срібло на поверхні знаходиться у вигляді плоских кластерів (≥ 200 атомів). Підтверджено стабілізуючий вплив покриття при утворенні НЧ композиту.

Методами SEM з EDX, ППР досліджено стан поверхні синтезованого зразка $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ і підтверджено, що НЧС знаходяться у вигляді острівків на поверхні Fe_3O_4 і складаються з кластерів атомарного срібла розміром 20 – 100 атомів. Встановлено збільшення площі питомої поверхні зразка на 25% (порівняно з чистим магнетитом), що збільшує ймовірність контакту посріблених часток з бактеріями або вірусами, значно покращуючи його бактерицидну дію. Визначено оптимальні магнітні характеристики обраного для подальших досліджень зразка $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$. Визначено, що срібло у вигляді острівків суттєво не впливає на зниження магнітних властивостей синтезованого продукту.

Мікробіологічні дослідження зразків $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ з різним співвідношенням компонентів показали, що оптимальні антимікробні характеристики виявляє зразок зі співвідношенням $\text{Ag} : \text{Fe}_3\text{O}_4 = 0,5 : 1$, що дало можливість рекомендувати його для подальших досліджень. Створено магнітокеровані м'які лікарські форми на основі композиту $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ – мазеву композицію з магнітокерованою та теплопровідною функціями для вдосконалення способу видалення новоутворень шкіри та мазь для їх лікування. Встановлено, що мазева композиція забезпечує глибоке та повне заморожування тканин не пошкоджуючи здорової шкіри, мазь з $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ виявляє бактерицидну, бактеріостатичну та ранозагоювальну здатність, а її використання значно скорочує час проведення кріодеструкції і подальшої реабілітації.

Література

1. Characterization of $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ core-shell nanocomposites for biomedical applications / T. M. Chan, Ye. Ya. Levitin, O. S. Kryskiv, I. A. Vedernikova // J. of Chem. and Pharm. Res. – 2015, 7(5). – P. 816-819.
2. Obtaining of magnetic $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ nanocomposite with the-core-shell structure for medical purpose / Ye. Levitin, T. Chan, O. Kryskiv, M. Skoryk // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – Vol. 1. – 2015. – P. 39-45.
3. Study of properties for zinc iron (II) ferrite nanoparticles / I. Vedernikova, A. Koval, A. Fataliyeva et. al. // Int. J. of Innovative Drug Discovery. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 46-48.
4. The optical method of measurement of sizes and the refractive index of nanoparticles $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ / Ye. Levitin, M. Kokodiy, V. Timanuyk, T. Chan, O. Kryskiv // Czech and Slovak Pharmacy. – 2016. – Vol. 5, № 65. – P. 171-175.
5. Synthesis, technology and analysis of nanoparticles of barium hexaferrite for creation of magnetically controlled drug delivery systems / I. A. Vedernikova, A. A. Koval, O. V. Antonenko, T. M. Chan, O. S. Shpychak // J. Pharm. Sci. & Res. – № 10 (8). – 2018. – P. 2122-2124.