

УДК 615.847.8:541.8

І. О. ВЕДЕРНИКОВА

Національний фармацевтичний університет

## МАГНІТНІ НАНОЧАСТИНКИ У МОДЕЛЬНИХ БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩАХ: ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ, ОЦІНКА МАГНІТОКЕРОВАНOSTI

*Наведені результати досліджень змін функціональних параметрів наночастинок феритів (структурних та магнітних), які виникають в умовах, що імітують біологічні середовища шлунково-кишкового тракту. Встановлено незначне (до 4 %) розчинення частинок при pH = 1,6, яке залежить від їх розміру та кристалічного типу. Відбувається руйнування частки структурно-дефектного приповерхневого шару частинок, що призводить до збільшення магнітної сприйнятливості в 1,5 рази.*

*Ключові слова:* магнітні наночастинок; біологічні середовища; розчинність

### ВСТУП

Нанотехнології створюють умови для розробки нових високоефективних препаратів для лікування різних захворювань. Існує необхідність поглибленого вивчення механізмів дії нових препаратів та їхнього побічного впливу, розробки фармацевтичних технологій отримання адекватних лікарських форм з метою їх застосування в медичній практиці. Перспективним є використання магнітних наноматеріалів для цільової доставки лікарської речовини (magnetic drug targeting) [6-10]. За допомогою магнітокерованих систем доставки ліків вдається підвищити локальну концентрацію різних лікарських речовин в органах-мішенях, значно зменшити дозу препарату і, як наслідок, звести до мінімуму токсико-алергічні реакції організму.

При створенні магнітокерованих систем доставки важливо прогнозувати функціональні магнітні параметри наночастинок та їх імовірну зміну в умовах біологічних середовищ організму (шлунковий і кишковий соки, лімфа і т. п.). Такий підхід дозволяє передбачити магнітну поведінку лікарської форми та оцінити її здатність до магнітокерованості.

Для оцінки поведінки магнітних наночастинок у агресивних середовищах травної системи слід було встановити наступне: кінетику розчинення частинок феритів різної структури та розміру; дослідити зміни елементного складу приповерхневого шару частинок; встановити, як дія середовища позначається на міжчастинковій магнітній взаємодії.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджували поведінку феритів різної структури та розміру. Ферошпінелі – магнетит  $Fe_3O_4$ , куп-

руму (II) ферит  $CuFe_2O_4$  та барію гексаферит  $BaFe_{12}O_{19}$ . За розміром частинки купруму (II) фериту та барію гексафериту були подібні (~450 нм), частинки магнетиту відрізнялись за розміром (18 нм). Синтез зразків проводили методом хімічного співосадження з солями відповідних металів у лужному середовищі [1].

Кінетику розчинення зразків феритів досліджували в умовах модельного медико-біологічного експерименту відповідно до статті 2.9.3. ДФУ [2]: температури (37°C), pH травних соків, кількості та часу перебування у певному відділі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [5]. Визначення концентрацій іонів у дослідному розчині проводили методом атомно-абсорбційної спектроскопії (спектрофотометр «Сатурн») з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї [4] за наступних умов: тиск 0,2 МПа, температура полум'я – 2250 °C. Концентрації іонів дослідних зразків феритів визначали за методом градувального графіка.

Визначення розміру та елементного складу поверхні частинок проводили за допомогою скануючого електронного мікроскопа JSM-820 (JEOL) з мікроаналізатором – приставка EDX.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одержані результати кінетики розчинення феритів наведені у таблиці. Для частинок феритів різної структури та розміру спостерігалася єдина загальна тенденція розчинення. Максимальна концентрація катіонів переходила у розчин з pH = 1,6, після перебування в ньому частинок феритів протягом 120 хвилин і наступної години вона майже не змінювалася. У розчинах з більш високим значенням pH (3 ÷ 9) розчинення частинок феритів майже не відбувається.

Для частинок магнетиту було встановлено найбільшу розчинність 4 % мас., зумовлену найменшим

## РОЗЧИННІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ ЧАСТИНОК ФЕРИТІВ У СЕРЕДОВИЩІ З РІЗНИМИ ЗНАЧЕННЯМИ pH

Час, хв	pH	CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		BaFe <sub>12</sub> O <sub>19</sub>		Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
		концентрація Fe(III), моль/л	концентрація Cu(II), моль/л	концентрація Fe(III), моль/л	концентрація Ba (II), моль/л	концентрація Fe заг, моль/л
30	1,6	(2,67 ± 0,04) × 10 <sup>-2</sup>	(3,97 ± 0,03) × 10 <sup>-2</sup>	(7,45 ± 0,04) × 10 <sup>-3</sup>	(2,1 ± 0,2) × 10 <sup>-4</sup>	(1,61 ± 0,07) × 10 <sup>-3</sup>
60	1,6	(3,21 ± 0,04) × 10 <sup>-2</sup>	(7,87 ± 0,04) × 10 <sup>-2</sup>	(9,23 ± 0,03) × 10 <sup>-3</sup>	(2,4 ± 0,3) × 10 <sup>-4</sup>	(2,68 ± 0,04) × 10 <sup>-3</sup>
90	1,6	(3,93 ± 0,07) × 10 <sup>-2</sup>	(9,84 ± 0,06) × 10 <sup>-2</sup>	(1,71 ± 0,05) × 10 <sup>-4</sup>	(2,5 ± 0,3) × 10 <sup>-4</sup>	(3,21 ± 0,02) × 10 <sup>-3</sup>
120	1,6	(4,46 ± 0,05) × 10 <sup>-2</sup>	(1,14 ± 0,05) × 10 <sup>-3</sup>	(5,40 ± 0,02) × 10 <sup>-4</sup>	(2,6 ± 0,1) × 10 <sup>-4</sup>	(3,31 ± 0,05) × 10 <sup>-3</sup>
150	1,6	(5,01 ± 0,03) × 10 <sup>-2</sup>	(1,17 ± 0,03) × 10 <sup>-3</sup>	(5,43 ± 0,06) × 10 <sup>-4</sup>	(2,7 ± 0,3) × 10 <sup>-4</sup>	(3,93 ± 0,03) × 10 <sup>-3</sup>
180	1,6	(5,71 ± 0,04) × 10 <sup>-2</sup>	(1,18 ± 0,07) × 10 <sup>-3</sup>	(5,75 ± 0,20) × 10 <sup>-4</sup>	(2,7 ± 0,4) × 10 <sup>-4</sup>	(3,57 ± 0,04) × 10 <sup>-3</sup>
30	5	(8,92 ± 0,07) × 10 <sup>-6</sup>	(2,36 ± 0,02) × 10 <sup>-6</sup>	не знайдено	не знайдено	(5,28 ± 0,07) × 10 <sup>-6</sup>
60	5	(3,57 ± 0,04) × 10 <sup>-6</sup>	(6,29 ± 0,04) × 10 <sup>-6</sup>	не знайдено	не знайдено	(5,57 ± 0,04) × 10 <sup>-6</sup>
240	7	не знайдено	не знайдено	не знайдено	не знайдено	не знайдено
240	9	не знайдено	не знайдено	(1,02 ± 0,07) × 10 <sup>-4</sup>	не знайдено	(7,62 ± 0,02) × 10 <sup>-4</sup>
480	9	(8,92 ± 0,02) × 10 <sup>-4</sup>	(1,57 ± 0,04) × 10 <sup>-4</sup>	(1,07 ± 0,04) × 10 <sup>-4</sup>	не знайдено	(7,83 ± 0,02) × 10 <sup>-4</sup>

розміром частинок та, ймовірно, шпінельною структурою кристалічної решітки. Незважаючи на те, що купрум (II) ферит має аналогічний тип кристалічної решітки, його розчинність у 2,7 рази менша. Це пояснюється значно більшим розміром частинок купрум (II) фериту. На відміну від нього частинки барію гексафериту аналогічного розміру, але гексагонального типу у 3,8 рази гірше розчиняються у кислому середовищі.

Максимальна концентрація катіонів барію та феруму, яка перейшла у розчин, складала у перерахунку на середню масу людини  $C(\text{Fe}_{\text{зар}}) = 4,25 \times 10^{-6}$  моль/кг та  $C(\text{Ba}^{2+}) = 4,00 \times 10^{-7}$  моль/кг. Гранично допустимі концентрації для катіонів  $\text{Fe}^{3+}$  і  $\text{Ba}^{2+}$  складають відповідно:  $3,57 \times 10^{-4}$  моль/кг та  $3,65 \times 10^{-5}$  моль/кг [3]. Таким чином, розчинення частинок феритів не тільки не зможе спричинити токсичної дії, але й може розглядатися як джерело мікроелементів, важливих для профілактики залізодефіцитної анемії. Авторами [11] в експериментальних дослідженнях встановлено, що внутрішньовенне введення суперпарамагнітних частинок магнетиту приводить до відновлення показників гемоглобіну та гематокриту крові тварин, радіоізотопне дослідження підтвердило включення феруму магнетиту у процес синтезу гемоглобіну.

При узагальненні результатів експерименту було визначено, що концентрації катіонів у розчині не відповідають стехіометріям зразків. Можна передбачити, що під впливом агресивних середовищ відбувається стравлення приповерхневого шару частинок, структурна дефектність якого встановлювалася у багатьох роботах [8, 10]. Розчинення частинок феритів пов'язане з порушенням стехіометрії хімічного складу. Дефіцит ~ 20 % феруму та завищення вмісту кисню на відкритій поверхні кристалів призводять до зміни обмінних взаємодій зв'язків Fe–O–Fe на поверхні та в прилеглих шарах. Це прогнозовано викликає трансформацію колінеарної магнітної структури фериту на «скошену» магнітну структуру у при-

поверхневому шарі, суттєво знижує магнітні характеристики в цілому.

Для встановлення механізму трансформацій, які відбуваються у розчині з pH = 1,6, було проведено дослідження елементного складу приповерхневого шару частинок барію гексафериту методом рентгеновської фотоелектронної спектроскопії. Аналіз одержаних спектрів з поверхні зразків (рис. 1) встановив зменшення вмісту феруму на 30 % та кисню на 15 % по відношенню до складу поверхні вихідного зразка. За результатами досліджень було встановлено, що при обробці частинок барію гексафериту = 220 нм з товщиною приповерхневого шару 3,5 нм розчином кислоти (pH = 1,6) стравлюється 1,5 нм частинки.

При дослідженні параметра результуючої магнітної взаємодії частинок барію гексафериту вимірюванням залишкової намагніченості в залежності від величини зовнішнього магнітного поля було встановлено зменшення максимальної міри міжчастинкової магнітної взаємодії (майже у 3 рази) під впливом кислого (pH = 1,6) середовища і збільшення початкової магнітної сприйнятливості у 1,5 рази (рис. 2).

Збільшення початкової магнітної сприйнятливості під впливом агресивного кислотного середовища обумовлене стравлюванням приповерхневого структурно-дефектного шару з наближенням магнітних параметрів до параметрів внутрішніх шарів струк-

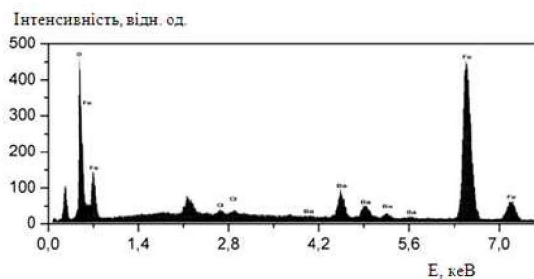
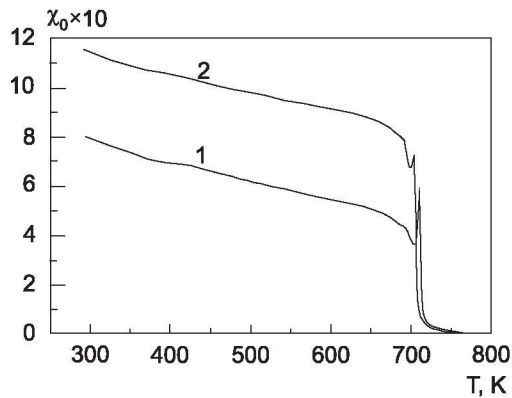


Рис. 1. Нормовані рентгеноелектронні спектри поверхні BaFe<sub>12</sub>O<sub>19</sub> після обробки розчином HCl (pH = 1,6, t = 37 °C, 1 година).





**Рис. 2.** Температурна залежність початкової магнітної сприйнятливості синтезованих частинок  $BaFe_{12}O_{19}$ : 1 – без обробки; 2 – обробка розчином  $HCl$  ( $pH = 1,6$ ),  $t = 37^\circ C$ , 1 год.

тури частинок (параметрів монокристалічного зразка). Оскільки початкова магнітна сприйнятливість характеризує здатність матеріалу до намагнічування в магнітному полі ( $H \ll H_c$ ), зафіксоване зростання цього параметра дозволяє прогнозувати покращену функціональну характеристику лікарської форми з магнітними наночастинками.

#### ВИСНОВКИ

Досліджено кінетику розчинення частинок феритів різної структури та розміру у середовищах, які відповідають умовам ШКТ. Максимальне розчинення частинок феритів відбувається у розчині з  $pH = 1,6$  (відповідає  $pH$  травних соків). Зафіксоване збільшення початкової магнітної сприйнятливості магнітних частинок у 1,5 рази під впливом агресивного кислотного середовища, яке відповідає  $pH$  травних соків. Це дозволяє прогнозувати покращену функціональну здатність (магнітокерovanість) лікарської форми з магнітними наночастинками. Одержані результати є важливими і будуть використані для подальших досліджень.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ведерникова И. А. Наночастицы ферритовых материалов – объект магнитной нанофармации / И. А. Ведерникова, А. А. Коваль // Теоретические и практические аспекты современной медицины: сб. тр. – Новосибирск: Изд-во «Сибирская ассоциация консультантов», 2012. – С. 127-131.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. Доп. 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
3. Ершов Ю. А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю. А. Ершов. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
4. Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия / В. Прайс; пер. с англ. Б. В. Львова. – М.: Мир, 1976. – 360 с.
5. Фармакотерапия: [учеб.] / Под ред. Б. А. Самуры. – Х.: Прапор, Изд-во НФАУ, 2000. – Т. 1. – 672 с.
6. Emerich D. Targeted nanoparticle-based drug delivery and diagnosis / D. Emerich, C. Thanos // J. Drug Target. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 163-183.
7. Goya G. Magnetic nanoparticles for cancer therapy / G. Goya, V. Grazu, M. Ibarra // Current Nanosci. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 801-816.
8. Krishnan K. Biomedical nanomagnetism: a spin through possibilities in imaging, diagnostics, and therapy / K. Krishnan // IEEE Transactions on Magnetic. – 2010. – Vol. 46, № 7. – P. 2523-2558.
9. Kumar C. Nanomaterials for medical diagnosis and therapy / C. Kumar. – Darmstadt, Germany: Wiley VCH, 2009. – 289 p.
10. Saiyed Z. Advancement in the field of magnetic fluids for drug discovery, medicine and biotechnology / Z. Saiyed, S. Telang, C. Ramchand // Ind. J. Eng. Mater. Sci. – 2004. – Vol. 11. – P. 358-362.
11. Weissleder R. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity / R. Weissleder, D. Stark, B. Engelstad // AJR. – 1989. – № 152. – P. 167-173.

**УДК 615.847.8:541.8****И.А. Ведерникова****МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ В МОДЕЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ: ИЗУЧЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ, ОЦЕНКА МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОСТИ**

Приведены результаты анализа изменений функциональных параметров наночастиц ферритов (структурных и магнитных), которые возникают в условиях, имитирующих биологические среды желудочно-кишечного тракта. Установлено незначительное (до 4 %) растворение частиц при pH = 1,6, которое зависит от размера и кристаллического типа частицы. Происходит разрушение части структурно-дефектного приповерхностного слоя частиц, что приводит к увеличению магнитной восприимчивости в 1,5 раза.

**Ключевые слова:** магнитные наночастицы; биологические среды; растворение

**UDC 615.847.8:541.8****I. O. Vedernikova****MAGNETIC NANOPARTICLES IN SIMULATED BIOLOGICAL ENVIRONMENTS: A STUDY OF DISSOLVING, EVALUATION OF MAGNETIC DELIVERY**

The article presents the results of studies in functional parameters changes of ferrite nanoparticles (structural and magnetic), which occur in simulated biological environments of the gastrointestinal tract. A slight dissolving (up to 4 %) of particles at pH = 1.6 was determined, depending on the size and crystal structure. The part of structurally defective surface layer of the particles gets destroyed, which leads to an increase in the magnetic susceptibility of 1.5.

**Key words:** magnetic nanoparticles; biological environments; dissolving

*Адреса для листування:*

62343, Харьковская область, Дергачевский район,

Малая Даниловка, Мостовой въезд, 2.

Тел. (063) 602 73 61.

E-mail: irina.vedernicova@rambler.ru

Надійшла до редакції

16.04.2015 р.