

Нанорозмірні ферогідрогелі на основі N-ізопропілакриламіду для контролюваного транспорту лікарських препаратів

Ю.М. Самченко¹, В.В. Коновалова², С.О. Крикля¹, Н.О. Пасмурцева¹

¹Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України
42, б-р Вернадського, Київ, 03680, Україна, yulsam@yahoo.com

²Національний Університет „Києво-Могилянська Академія”
2, вул. Сковороди, Київ, 04655, Україна

Розробка нанорозмірних систем транспорту ліків, що забезпечують адресну доставку їх до органу-мішені та вивільнення з контролюваною швидкістю – актуальне завдання хімії полімерів, нанотехнології та фармацевтики. Нанорозмірні гідрогелі та ферогідрогелі синтезовані шляхом суспензійної полімеризації N-ізопропілакриламіду та метиленбісакриламіду. Методом сканувальної електронної мікроскопії та динамічного світлового розсіювання встановлено, що розмір наногелів варіє в діапазоні 100–200 нм. Отримані наногелі характеризуються термо-, pH- та магніточутливими властивостями. Гідрогель має чіткий фазовий перехід при нагріванні вище температури 32 °C. Показано можливість надання гідрогелем магніточутливих властивостей шляхом інкорпорації попередньо синтезованих наночастинок магнетиту із середнім розміром близько 15 нм, завдяки чому створюються передумови для адресної локалізації їх поблизу органа-мішені, що дає змогу використовувати розроблені системи доставки медичних препаратів у лікарняній гіптертермії.

Ключові слова: нанорозмірні гідрогелі, ферогідрогелі, термоочутливість, pH-очутливість, N-ізопропілакриламід.

Розробка систем транспорту ліків, які забезпечувають адресну доставку їх до органа-мішені та вивільнення їх з наперед встановленою швидкістю, інтенсивно розвивається на межі хімії полімерів, нанотехнології, фармацевтики та біоінженерії [1]. Спрямована доставка високодисперсних систем транспорту ліків до органу-мішені може здійснюватись по кровоносному руслу завдяки накладанню зовнішнього малоінтенсивного магнітного поля. Останнім часом були створені нанорозмірні системи транспорту ліків на основі ліпосом, міцел, вуглецевих нанотрубок, наночасток металів та їх оксидів, дендримерів тощо [2, 3]. Однак, область застосування вказаних нанорозмірних носіїв обмежена внаслідок низької стабільності та обмеженого часу циркуляції, і останнім часом перевага надається так званим наногелям – тобто гідрогелевим часткам розміром менше 200 нм [4].

Перш за все це стосується так званих «розумних» гідрогелів, що здатні різко та прогнозованім чином змінювати свої характеристики (у тому числі дифузійні) під впливом незначних змін у оточуючому їх середовищі [5]. Найбільш поширені засоби впливу на транспортні параметри гідрогелів – величина pH і температура [6]. pH-очутливі 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 [7]. Швидкість вивільнення інкорпорованих в гідрогелеву матрицю лікарських препаратів внаслідок гідролізу утворених іонних зв'язків визначається величиною pH оточуючого середовища, що істотно відрізняється для різних ділянок людського організму (шлунок – сильно-кисле pH, ротова порожнина – слабко-лужне pH, кишківник – лужне pH). Однак, найбільш перспективні матеріали для створення новітніх систем транспорту ліків – це термоочутливі гідрогелі, перш за все, на основі N-ізопропілакриламіду (NIPAA), що здатні до фазового переходу між набухлим і сколапсованим станом при нагріванні до температури вище 32 °C [8]. Вказаная температура дуже наближена до температури людського організму, а при кополімеризації NIPAA з мономерами різноманітної природи може цілеспрямовано зсуватися в область вищих (при інкорпоруванні гідрофільних ланок, наприклад акріламідних) чи нижчих (при інкорпоруванні гідрофобних ланок, наприклад акрилонітрильних) температур [9].

Введення магнітних наночастинок у системи

доставки лікарських препаратів значно розширює сферу їх використання. Так, іммобілізація хіміотерапевтичних препаратів на наночастинках магнетиту дає змогу спрямувати їх до специфічних мішеней в організмі за допомогою прикладеного зовнішнього магнітного поля [14].

Отже, створення термочутливих нанорозмірних гідрогелевих систем з температурою фазового переходу в діапазоні від 25 до 55 °C є актуальним завданням. Метою цієї роботи була розробка методів синтезу наногелів на основі термочутливого полімеру НІПАА та ферогелів з інкорпорованими наночастинками магнетиту та дослідження їхніх властивостей. Наночастинки магнетиту були іммобілізовані в термочутливі наногелі для надання їм додаткової функції магніточутливості.

Експериментальна частина.

Матеріали. N-ізопропілакриламід (НІПАА, Sigma-Aldrich, 97 %), перекристалізовували із гексану та висушували під вакуумом; зшиваючий агент N,N'-метиленбісакриламід, МБА (Merck, 98 %); амоній персульфат, ПСА (Sigma, 98 %); N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін, ТМЕД (Merck, 99 %) використовували без додаткового очищення, так само як і додецилсульфат натрію (СДС) та солі заліза, що використовували для синтезу магнетиту – FeSO_4 та FeCl_3 . Метиленовий Синій перекристалізовували із 50 %-вого водного розчину етанолу та висушували у вакуумі.

Синтез магнітних наночастинок проводили реакцією лужного гідролізу висококонцентрованих розчинів солей Fe^{2+} та Fe^{3+} за співвідношення 1:2. Для цього 5 мл 2M розчину FeSO_4 та 20 мл 1M розчину FeCl_3 , поміщаючи в 250 мл 25 %-вого розчину аміаку інтенсивно перемішуючи до утворення зелено-чорної суміші. Розчини солей заліза попередньо продували азотом для видалення кисню. Реакція відбувалася за рівнянням: $2\text{FeCl}_3 + \text{FeSO}_4 + 8\text{NH}_4\text{OH} \rightarrow \text{Fe}_3\text{O}_4 + 6\text{NH}_4\text{Cl} + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$.

Отриману суспензію промивали дистильованою водою до нейтрального pH за допомогою магнітної преципітації, після чого додавали 3,2 г 50 %-вого розчину поліетиленіміну (Sigma-Aldrich MM 2000 Да) для функціоналізації поверхні наночастинок аміно-групами. Суспензії перемішували на магнітній мішалці протягом години після чого концентрацію доводили до 4г/л. Стабілізацію наночастинок проводили в ультразвуковій бані протягом 2 год. Розмір отриманих наночастинок магнетиту становив 10–20 нм, що було підтверджено методом трансмісійної електронної мікроскопії за допомогою електронного мікроскопа JEOL JEM 1230 (прискорювальна напруга 100 кВ).

Синтез термочутливих наногелів. Термочутливі гідрогелі на основі НІПАА були синтезовані методом сусpenзійної полімеризації. N,N'-метиленбісакриламід використовували як зшиваючий агент, а додецилсульфат натрію – як стабілізатор суспензії. Ініціювання

Таблиця. Склад композицій для отримання нано(форо)гелів

| № | НІПАА, г/мл | ПСА, г/мл | СДС, г/мл | Н ₂ О, мл | МБА, г/мл | Магнетит, г/мл |
|---|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | $13,33 \cdot 10^{-4}$ | $0,4 \cdot 10^{-4}$ | $3,86 \cdot 10^{-4}$ | 150 | $0,2 \cdot 10^{-4}$ | - |
| 2 | $13,33 \cdot 10^{-4}$ | $0,4 \cdot 10^{-4}$ | $15,3 \cdot 10^{-4}$ | 150 | $0,2 \cdot 10^{-4}$ | - |
| 3 | $13,3 \cdot 10^{-4}$ | $0,4 \cdot 10^{-4}$ | $30,6 \cdot 10^{-4}$ | 150 | $0,2 \cdot 10^{-4}$ | - |
| 4 | $12,0 \cdot 10^{-4}$ | $0,4 \cdot 10^{-4}$ | $3,86 \cdot 10^{-4}$ | 150 | $0,2 \cdot 10^{-4}$ | $1,3 \cdot 10^{-4}$ |
| 5 | $12,0 \cdot 10^{-4}$ | $0,4 \cdot 10^{-4}$ | $3,86 \cdot 10^{-4}$ | 150 | $0,2 \cdot 10^{-4}$ | $2,6 \cdot 10^{-4}$ |

гелеутворення здійснювали за допомогою персульфату калію. Синтез проводили у тригорлій колбі за температури 65–70 °C при постійному перемішуванні (400 об./хв) у атмосфері аргону протягом 6 год. Аналогічний метод використовували для синтезу наногелів з інкорпорованим магнетитом. Попередньо синтезований магнетит вводили в реакційну суміш перед додаванням ініціатора. Співвідошення компонентів, використаних при синтезі наногелів, наведені в таблиці.

Очищення гідрогелів проводили шляхом багаторазової заміни розчинника методом діафільтрації. Для цього використовували стандартну циліндричну ультрафільтраційну комірку непроточного типу Amicon 8050 (Millipore, США) з площею поверхні 13,4 см². Комірка обладнана магнітною мішалкою, швидкість обертання мішалки становила 250±10 об/хв. Досліди з фільтрації проводили за $T=20\pm2$ °C. Робочий тиск 300 кПа у комірці задавали за допомогою стисненого азоту. Діафільтрацію проводили на полісульфонових мембранах марки P100 з cut off 100kDa (Microdyn Nadir). Потік по воді для мембран за тиску 300 кПа дорівнював 150–250 л/м²год. Контроль вмісту непрореагованого НІПА здійснювали спектрофотометрично за смugoю поглинання з максимумом за 225 нм.

Для вимірювання розміру наночасток та їх розподілу за розмірами використовували метод динамічного світlorозсіювання (DCP). Виміри проводили на дзетасайзері типу NanoS (Malvern). Дослідження морфології наногелів у водних суспензіях проводили на просвічувачому електронному мікроскопі «ЛІЕМ-125К» (Selmi).

Світлопропускання наногелів досліджували з використанням УФ-спектрофотометра за довжини хвилі 500 нм.

Кінетику вивільнення Метиленового Синього досліджували спектрофотометрично за максимумом поглинання за 670 нм. Для цього відцетрифугуваний протягом 15 хв. (10 тис. обертів за хвилину) наногель поміщали у дистильовану воду та визначали оптичну густину розчину через певні проміжки часу.

Результати дослідження та їх обговорення.

Однією з найбільш важливих характеристик носіїв лікарських препаратів є їх розмір, оскільки наночастинки діаметром менше 200 нм мають змогу проникати у клітини та не можуть бути виведені з кровоносної системи макрофагами, що значно збільшує час їх перебування в організмі [3]. Крім того відомо, що наночастинки

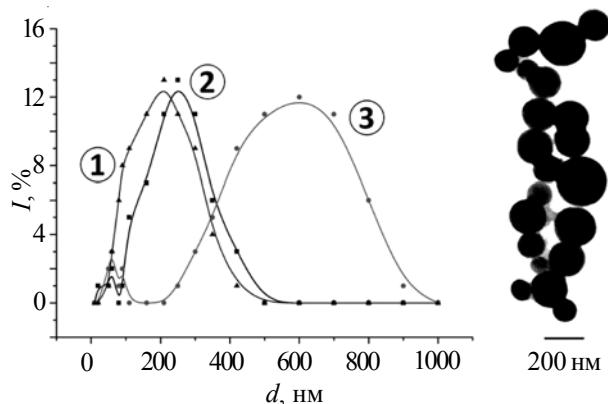


Рис. 1. Криві розподілу синтезованих наногелів за даними динамічного світlorозсіювання за концентрації СДС: $15,44 \cdot 10^{-4}$ (1); $7,72 \cdot 10^{-4}$ (2); $3,86 \cdot 10^{-4}$ г/мл (3). Вставка – мікрофотографія (ПЕМ) наногелю ($C_{\text{CDC}} = 15,44 \cdot 10^{-4}$ г/мл)

розміром 100–200 нм можуть вибірково акумулюватися у ракових клітинах [4]. Методом динамічного світlorозсіювання було продемонстровано зв’язок розміру утворених наночастинок з концентрацією стабілізатора у композиції, що полімеризується (рис. 1).

Проведені дослідження показали, що зі збільшенням концентрації стабілізатора (СДС) в діапазоні від $3,86 \cdot 10^{-4}$ до $30,6 \cdot 10^{-4}$ г/мл спостерігається зменшення розміру утворених наночастинок. Так, за концентрації СДС $3,86 \cdot 10^{-4}$ г/мл превалюючий розмір утворених гідрогелів становить близько 600 нм, за концентрації СДС $7,72 \cdot 10^{-4}$ г/мл – 260 нм, а за концентрації СДС $15,44 \cdot 10^{-4}$ г/мл – 200 нм. При цьому час помутніння композиції, який свідчить про початок гелеутворення, зростає і становить 2,0; 4,0 та 5,5 год. відповідно. Подальше збільшення концентрації емульгатора призводить не тільки до ще більшого зменшення розміру наночасток гідрогелю, а й до значного інгібування реакції полімеризації, що вимагає варіювання концентрації ініціатора та умов полімеризації і буде предметом подальших досліджень.

Отримані електронні мікрофотографії чітко кореляють з даними, отриманими методом динамічного світlorозсіювання і свідчать, що за концентрації емульгатора близько 3,86 мкг/мл утворюються наночастинки з гомогенним розподілом у діапазоні від 100 до 200 нм.

Беручи до уваги медичну сферу застосування синтезованих нано(форо)гелів надзвичайно важливою проблемою є відмивання їх від непрореагованих мономерів, оскільки реакція гелеутворення ніколи не відбувається зі 100 %-вим виходом, а практично всі акрилові мономери, на відміну від відповідних полімерів [10], характеризуються високою токсичністю. У випадку макрогелів медичного призначення їх очищення здійснюють шляхом тривалої екстракції у відповідних розчинниках (переважно у воді) з її багаторазовою заміною. Процес повного відмивання триває кілька діб

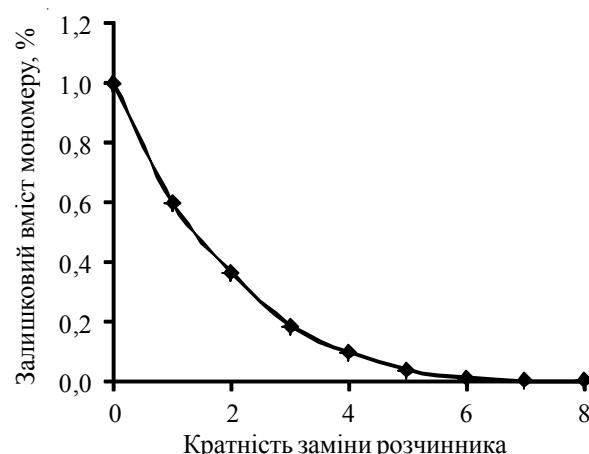


Рис. 2. Залежність залишкового вмісту мономеру від кратності заміни розчинника в процесі діафільтрації

[11] і вимагає використання значних кількостей розчинника (у сотні раз більших за масу гідрогелевих виробів медичного призначення). Однак, такий метод позбавлення від непрореагованих мономерів не може бути адаптований для відмивання наногелів через складнощі, пов’язані з відділенням полімеру від розчинника. Для відмивання нано(форо)гелів від непрореагованих мономерів нами було успішно застосовано діафільтрацію на ультрафільтраційних мембронах. Було встановлено (рис. 2), що початкова концентрація непрореагованого НІПА відразу після синтезу значно перевищувала гранично допустимий рівень. Після пятикратної заміни розчинника концентрація мономеру зменшувалася у 50 разів, а після семикратної – більше ніж у 500 разів.

Розмір наночастинок після очищення контролювали на дзеттасайзері методом динамічного розсіювання (рис. 3). При цьому середній розмір наночастинок зменшувався на 30–40 нм.

Синтезовані наногелі характеризуються чітким фазовим переходом між набухлим та сколапсованим станом, що спостерігається за температури близько 32°C і повністю співпадає з відповідним параметром гідрогелів аналогічного хімічного складу, синтезованими нами раніше у макро-станні [12]. Температуру фазового переходу макрогелів для таких макрогелів, що супроводжувався зміною ступеня набухання у десятки разів, визначали гравіметричним методом, що практично

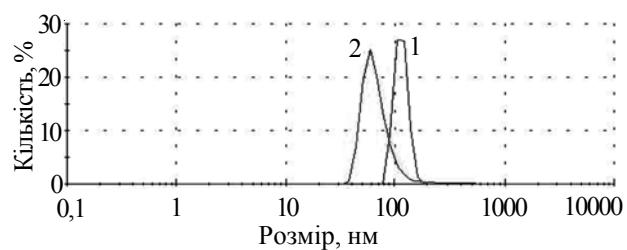


Рис. 3. Розподіл за розміром наногелю до (1) і після ультрафільтрації (2)

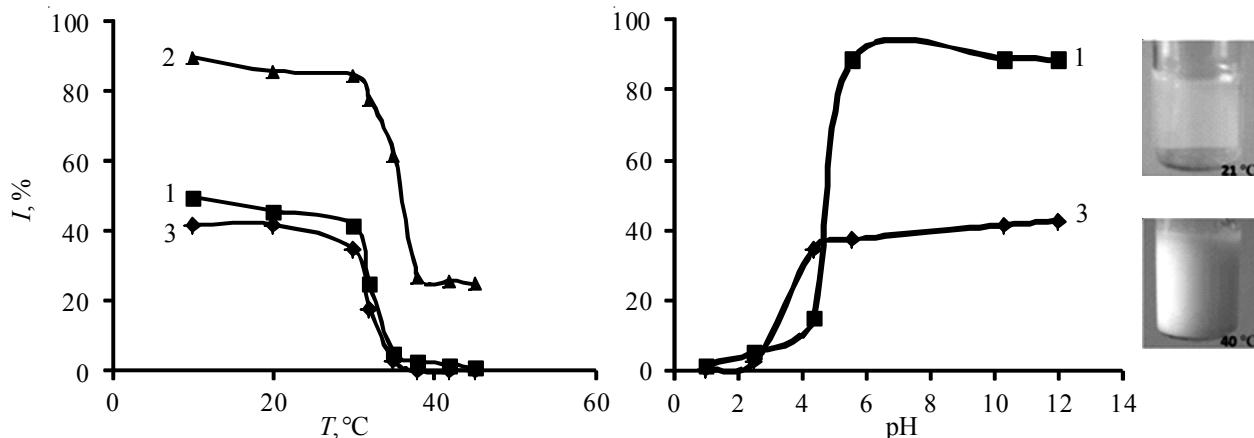


Рис. 4. Зміна світлопропускання наногелів при зміні температури (а) та рН (б): 1 – 15,3 мкг/мл СДС; 2 – 30,6 мкг/мл СДС; 3 – 15,3 мкг/мл СДС + 1,3 мкг/мл магнетиту. На вставці – зовнішній вигляд наногелю (1) за температури 21 і 40 °C

неможливо реалізувати у випадку наногелів. Але не менш чітка залежність була отримана шляхом вимірювання температурної залежності світлопропускання нанодисперсій гідрогелів. Як видно з наведених на рис. 4 даних, за температури нижче 30 °C гідрогелі характеризуються розгорнутою конформацією, а при нагріванні вище 35 °C спостерігається фазовий перехід у компактний сколапсований (дегідратований) стан, що зумовлено руйнуванням водневих зв'язків між молекулами води та гідрофільними амідними групами НІПАА під впливом броунівського руху та зростанням гідрофобних взаємодій між ізопропільними групами полімеру. Світлопропускання водних дисперсій при цьому різко зменшується. Температура фазового переходу для наноферогелю, що містить магнетит, становить близько 35 °C, а його прозорість трохи менша, ніж у випадку ненаповненого наногелю.

Аналогічний метод використовували для дослідження рН-ініційованих фазових переходів у нанорозмірних кополімерах НІПАА та АК, що характеризуються не тільки термо-, а ще й рН-чутливістю. На рис. 4б наведені залежності зміни світлопропускання при зміні величини рН. Зі зростанням величини рН система водневих зв'язків, утворених між карбоксильними групами і утримуючими макромолекулярну систему у компактному сколапсованому стані, руйнується і гідрогелі переходят у розгорнуту конформацію. Світлопропускання дисперсій наногелів при цьому різко зростає. Так, у діапазоні рН від 4,5 до 5,5 світлопропускання зростає на порядок (рис. 4б, крива 1). Дещо менш інтенсивний рН-ініційований фазовий перехід характерний для наногелю з інкорпорованим магнетитом (крива 2).

Зміна розміру наночастинок гідрогелів при зміні величини рН підтверджена також методом динамічного світлорозсіювання. Дані, отримані з використанням обох методів, гарно корелюють між собою. Так, на рис. 5 показано, що розмір наночастинок за рН = 1

становить менше 10 нм, а при зміні рН до 12 збільшується в 10 разів.

Подібні закономірності спостерігали і для наноферогелів. На рис. 6 співставлені розподілі їх частинок за розміром для величин рН 1,1 і 12,0 відповідно. При переході від кислого рН до лужного середній розмір наночастинок зростає більш ніж на порядок.

За даними динамічного світлорозсіювання було також показано, що у нейтральній області рН середній розмір наночастинок при нагріванні вище температури фазового переходу зменшується приблизно удвічі – від 200 до 90 нм. Зазначені механізми впливу на гідродинамічний радіус наночастинок шляхом незначної зміни величини рН чи/або температури можна використовувати як ефективні важелі впливу на їхні дифузійні властивості.

Як модельну сполуку для вивчення термо-ініційованої дифузії інкорпорованих лікарських препаратів з

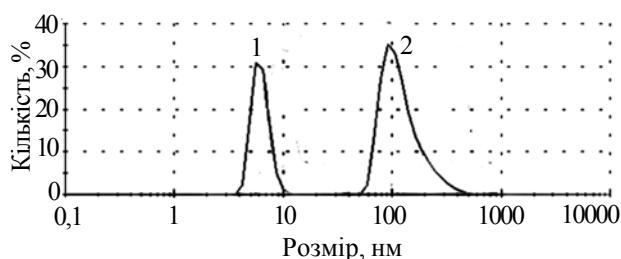


Рис. 5. Розподіл часток наногелю за розміром за рН: 1 (1) і 12 (2)

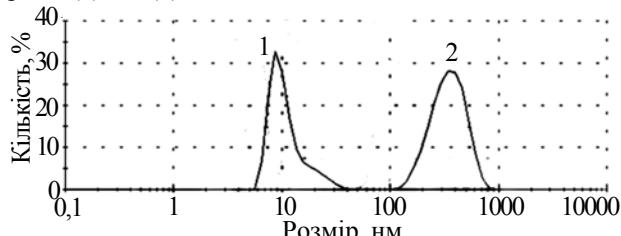


Рис. 6. Розподіл часток наноферогелю за розміром за рН: 1,1 (1) і 12,0 (2)

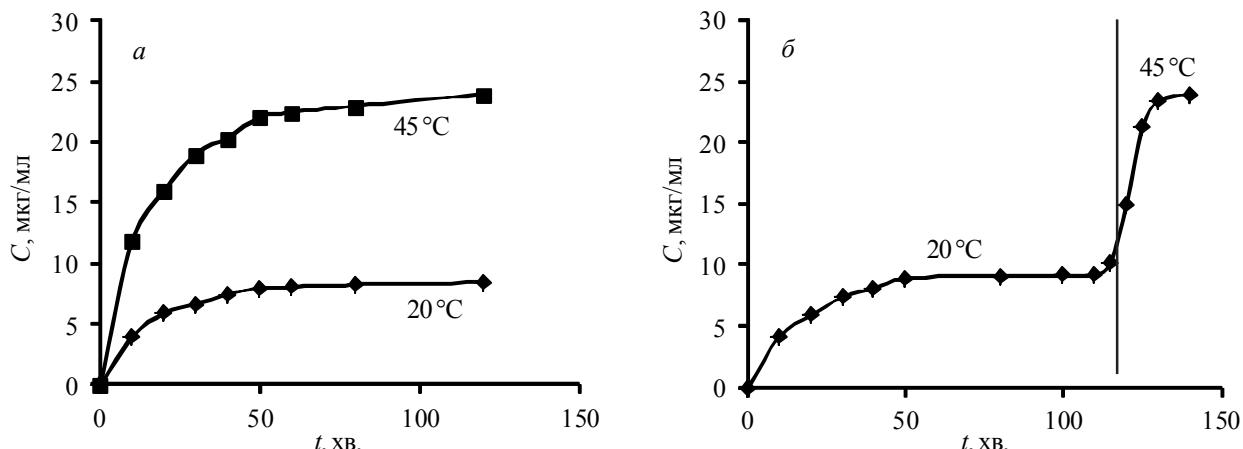


Рис. 7. Кінетика вивільнення Метиленового Синього з наноферогелів за температури 20 і 45 °C (а); та зміна швидкості вивільнення Метиленового Синього з наноферогелів при зміні температури з 20 до 50 °C (б)

термоочутливих гідрогелевих наноматриць використовували Метиленовий Синій, що застосовується у медицині як високоефективний бактерицидний препарат та як фотосенсиблізатор при фотодинамічній терапії [13]. Термоочутливі наногелі на основі НІПАА поводять себе як резервуари з водою і при нагріванні спонтанно вивільняють інкорпорований лікарський препарат, переходячи в сколапсований стан. Як видно з рис. 7, за температури нижче фазового переходу з наногелів протягом 10 хв. вивільняється 4 мкг/г фотосенсиблізатора, а протягом 30 хв. – 6 мкг/г, а за температури 50 °C відповідні параметри зростають приблизно в 3 рази і становлять 12 та 19 мкг/г відповідно.

Після попередньо проведеного вимивання фотосенсиблізатора за температури 11 °C через 1 год. його дифузія за вказаної температури практично припиняється, але при нагріванні вище температури фазового переходу спостерігали інтенсивне вивільнення лікарського препарату (рис. 7б) зі збільшенням його концентрації у рази.

Висновки.

Розроблено методи синтезу нанорозмірного гідрогелю на основі НІПАА із середнім розміром частинок близько 100–200 нм. Проведені дослідження показали, що розмір отриманих наночастинок зменшується від 600 до 200 нм зі збільшенням концентрації стабілізатора в діапазоні від $3,86 \cdot 10^{-4}$ до $15,44 \cdot 10^{-4}$ г/мл.

Гідрогель характеризується чітким фазовим переходом при нагріванні вище температури 32 °C. Показано можливість надання гідрогелям магнітоочутливих властивостей шляхом інкорпорації попередньо синтезованих наночастинок магнетиту із середнім розміром близько 15 нм, завдяки чому створюються передумови для адресної локалізації їх поблизу органа-мішенні. При нагріванні термоочутливих наноферогелів у фізіологічно прийнятному діапазоні, але вище температури фазового переходу (до 40–50 °C) спостерігали зростання швидкості вивільнення інкорпорованого лікарського препарату, що дає змогу використовувати розроблені системи доставки медичних препаратів в лікарняній гіпертермії.

Література

1. Langer R., Tirrell D. Designing materials for biology and medicine // Nature. – 2004. – V. 428. - C. 487.
2. Van Vlerken L., Amiji M. Multi-functional polymeric nanoparticles for tumour-targeted drug delivery//Expert Opin. Drug Deliv. – 2006. - V.3. - P. 205.
3. Haley B., Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment // Urol. Oncol. – 2008. - V.26. - P. 57.
4. Murali M., Meena J. Subhash Chauhan Design and engineering of nanogels for cancer treatment // Drug Discov Today. – 2011. - V 16. - P. 457; V. 18. - P. 1345-1360.
5. Galaev I., Mattiasson B. ‘Smart’ polymers and what they could do in biotechnology and medicine // Trends Biotechnol. – 1999. - V. 17. - P. 335.
6. Samchenko Yu., Ulberg Z., Korotych O. Multipurpose smart hydrogel systems // Advances in Colloid and Interface Sci. – 2011. - V.168. - P.247.
7. Schmaljohann D. Thermo-and pH-responsive polymers in drug delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2006. – V. 58. – P. 1655.
8. Gong C., Wei Qi., Qian Z. Thermosensitive Polymeric Hydrogels As Drug Delivery Systems // Current Medicinal Chem. – 2013. – V. 20. – P.79.
9. Korotych O., Samchenko Yu., Boldeskul I., Ulberg Z., Zholobak N., Sukhodub L. N-isopropylacrylamide-based fine-dispersed thermosensitive ferrogels obtained via in-situ technique // Mater. Sci. and Engineer. – 2013. – C. 33. – P. 892.
10. Staples C.A., Murphy S.R., McLaughlin J.E., Leung H.W., Cascieri T.C. and Farr C.H. “Determination of selected fate and aquatic toxicity characteristics of acrylic acid and a series of acrylic esters.” Chemosphere 40.1 (2000): 29-38.

11. *Gertsyuk M., Samchenko Y.* Separation of Nonreacted Acrylamide from Polyacrylamide Gel for Endoprothesing// *Ars Separatoria Acta.* – 2007. – № 5. – P. 99-102.
12. *Vinogradov S.* Nanosized cationic hydrogels for drug delivery: preparation, properties and interactions with cells // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2002. – V.54. – P. 135.
13. *Bromberg L., Ron E.* Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1998. – V. 31. – P. 197.
14. *Dilnawaz F., Singh A., Mohanty C., Sahoo S.K.* Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy // *Biomaterials.* – 2010. – V. 31. – P. 3694–3706.

Наодійшила до редакції 5 травня 2015 р.

Наноразмерные феррогидрогели на основе N-изопропилакриламида для контролированного транспорта лекарственных препаратов

Ю.М. Самченко¹, В.В. Коновалова², С.О. Криклия¹, Н.О. Пасмурцева¹

¹Институт биоколлоидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины

42, б-р Вернадского, Киев, 03680, Украина, yu1sam@yahoo.com

²Национальный университет «Киево-Могилянская Академия»

2, ул. Сковороды, Киев, 04655, Украина

Разработка наноразмерных систем транспорта лекарств, которые обеспечивают адресную доставку их в орган-мишень и высвобождение с контролируемой скоростью – актуальная задача химии полимеров, нанотехнологии и фармацевтики. В работе наноразмерные гидрогели и феррогидрогели были синтезированы путем суспензионной полимеризации N-изопропилакриламида и метиленбисакриламида. Методом сканирующей электронной микроскопии и динамического светового рассеивания установлено, что размер наногелей варьирует в диапазоне 100–200 нм. Полученные наногели проявляют термо-, pH- и магниточувствительность. Гидрогели характеризуются четким фазовым переходом при нагревании выше температуры 32 °С. Показана возможность предоставления гидрогелем магнито-чувствительных свойств путем инкорпорации предварительно синтезированных наночастиц магнетита со средним размером около 15 нм, благодаря чему создаются предпосылки для адресной локализации их вблизи органа-мишени, что позволяет использовать разработанные системы доставки медицинских препаратов в медицинской гипертермии.

Ключевые слова: наноразмерные гидрогели, феррогидрогели, термочувствительность, pH-чувствительность, N-изопропилакриламид.

Nanosized ferrohydrogels based on N-isopropylacrylamide for controlled drug resease

Yu. Samchenko¹, V. Konovalova², S. Kryklua¹, N. Pasmurceva¹

¹Institute of Biocolloid Chemistry NAS of Ukraine

42, Vernadsky av., Kyiv, 03680, Ukraine, yu1sam@yahoo.com

²National University of Kiev-Mohyla Academy

2, Skovorody str., Kyiv, 04655, Ukraine, vita@ukma.kiev.ua

Development of nanosized transport drugs to ensure their targeted delivery to target organs and release with controlled speed urgent task of polymer chemistry, nanotechnology and pharmaceuticals. In the paper nanosized hydrogels and ferrogels were synthesized by suspension polymerization of N-isopropylacrylamide and methylenbisacrylamide. The method of scanning electron microscopy and dynamic light scattering demonstrated that nanogel size varies in the range 100–200 nm. Obtained nanogels characterized thermal, pH and magneto-sensitive properties. Hydrogel is characterized by a clear phase transition when heated above the temperature of 32 °C. it has been shown the possibility of providing hydrogels magneto-sensitive properties by the incorporation of previously synthesized nanoparticles of magnetite with an average size of about 15 nm. Obtained nanogels could be applied for targeted localization near their target organs, allowing use of these delivery systems of medicines in a medical hyperthermia.

Key words: nanohydrogel, nanoferrogels thermo sensitivity, pH-responsive, N-isopropylacrylamide.