

УДК 544.77

НОВЫЙ СПОСОБ МОДИФИКАЦИИ ОБОЛОЧЕК ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КАПСУЛ НАНОЧАСТИЦАМИ МАГНЕТИТА

© 2011 г. Т. В. Букреева^{1,2}, О. А. Орлова^{1,3}, С. Н. Сульянов^{1,2},
Ю. В. Григорьев¹, П. В. Дороватовский²

¹Институт кристаллографии РАН, Москва

E-mail: bukreeva@ns.crys.ras.ru

²Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва

³Российский химико-технологический университет, Москва

Поступила в редакцию 23.03.2011 г.

Предложен новый способ модификации оболочек полиэлектролитных капсул магнитными наночастицами — *in situ* синтез магнетита методом химической конденсации. В качестве ядер капсул использовали сферические микрочастицы карбоната кальция, полимерную оболочку получали послойной электростатической адсорбцией полиаллиламина и полистиролсульфоната. После проведения *in situ* синтеза на оболочке капсулы присутствуют наночастицы различной формы, при этом основная кристаллическая фаза наночастиц представляет собой магнетит. Полученные нанокомпозитные капсулы обладают высокой чувствительностью к воздействию внешнего магнитного поля.

ВВЕДЕНИЕ

Уникальные свойства магнитных наночастиц — высокая намагниченность и магнитная анизотропия, гигантское магнитосопротивление, аномально большой магнитокалорический эффект и др. [1] — привели к интенсивным разработкам в области синтеза этих объектов и активному развитию методов их исследования. Особый интерес связан с возможностями использования магнитных наночастиц в медицине и биотехнологиях для доставки лекарственных препаратов [2], гипертермии [3, 4], повышения контраста оптической томографии [5, 6], разделения клеток [7]. Наиболее подходящими магнитными материалами для этих целей являются биосовместимые оксиды железа, в частности, оксид железа Fe₃O₄ — магнетит.

Доставка лекарств с помощью магнитных носителей (“магнитная доставка”) позволяет воздействовать на ограниченный, строго определенный участок организма; приводит к уменьшению количества вводимого функционального соединения; снижению концентрации лекарственных веществ в местах, не являющихся объектами воздействия, а следовательно, сводит к минимуму побочные эффекты препарата [2]. Для осуществления “магнитной доставки” соединение либо ковалентно связывают с поверхностью наночастицы, либо помещают в капсулы-контейнеры, модифицированные магнитными частицами. Использование магнитных контейнеров, кроме того, что приводит к преимуществам собственно “магнитной доставки”, способствует биодоступности препаратов, снижению их токсического эффекта, расширяет круг применимых лекарственных веществ.

Немногим более десяти лет назад для получения микроконтейнеров был предложен способ послойной адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов на поверхность коллоидных частиц, так называемый метод Layer-by-Layer [8]. Этот способ позволяет получать монодисперсные устойчивые капсулы с нанометровой проницаемой оболочкой из широкого диапазона полимеров, в том числе биосовместимых [9]. За счет электростатической адсорбции в процессе формирования оболочки капсулы в ее состав можно включать наночастицы, обладающие поверхностным зарядом. Таким способом полиэлектролитные капсулы были модифицированы наночастицами золота и серебра для дистанционного вскрытия оболочек воздействием лазерного излучения [10–12]. Наночастицы серебра и золота также включены в стенки полиэлектролитных капсул с помощью *in situ* синтеза, что позволило несколько ускорить и упростить методику создания нанокомпозитной капсулы [13, 14]. Предыдущая работа [15] посвящена модификации оболочек капсул наночастицами серебра с помощью проведения реакции серебряного зеркала в суспензии капсул. Было достигнуто управление размером, количеством и взаимным расположением наночастиц на оболочке капсул путем изменения типа ядра, времени реакции, температуры реакционной смеси.

Для перемещения полиэлектролитных капсул под действием внешнего магнитного поля и вскрытия их оболочек с помощью СВЧ-излучения на поверхность капсул электростатически адсорбировали предварительно синтезированные наночастицы магнетита [16]. Однако благодаря

взаимному отталкиванию заряженных наночастиц их адсорбция ограничена, а для манипулирования капсулами с помощью магнитного поля их оболочки должны содержать достаточно большое количество магнитных частиц. Альтернатива этому – получение магнитных наночастиц непосредственно на оболочке капсулы. Были найдены лишь две работы, посвященные *in situ* синтезу наночастиц магнетита для создания магнитных полиэлектролитных капсул [17, 18]. В [17] внутренние слои оболочки капсулы сформированы из нерастворимого в воде комплекса полиаллиламин/цитрат-ион, затем анионы замещены гидроксид-ионами, и капсулы помещены в раствор солей двух- и трехвалентного железа. После удаления внешних полиэлектролитных слоев в сильнощелочной среде получили сферические оболочки из полиаллиламина и наночастиц магнетита. Такие капсулы, с одной стороны, обладали магнитными свойствами, а с другой, были более механически устойчивыми по сравнению с обычными полиэлектролитными оболочками.

Интересный метод *in situ* синтеза наночастиц предложен в [18]. Кристаллический магнетит получен на полиэлектролитных оболочках с использованием палладиевого катализатора. Наночастицы палладия адсорбировали на полиэлектролитные слои с положительно заряженными аминогруппами и далее проводили восстановление нитрат-ионов с помощью диметиламинборана в присутствии ионов трехвалентного железа в водной суспензии капсул при температуре 60°C.

Многостадийность и сложность приведенных выше способов *in situ* синтеза ограничивает перспективы их практического использования. В настоящей работе предложен новый простой и эффективный способ получения наночастиц магнетита на оболочках полиэлектролитных капсул – проведение синтеза наночастиц методом Элмора (химической конденсации) [19] в суспензии полиэлектролитных капсул. При этом в качестве ядер капсул используются сферические микрочастицы карбоната кальция, обладающие биосовместимостью, что особенно важно для медико-биологических применений. Кроме того, такие ядра могут включать в себя биологически активные соединения [20], что может стать одним из способов загрузки полученных магнитных капсул.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы. В работе использованы следующие вещества: полистиролсульфонат натрия (ПСС), молекулярная масса 70000; хлорид натрия; хлорид кальция; карбонат натрия; хлорид железа II тетрагидрат; хлорид железа III гексагидрат (Acros Organics, США); полиаллиламин гидрохлорид (ПАА), молекулярная масса 70000 (Sigma-Aldrich, Германия); гидроксид аммония (28%-ный раствор, Fluka, США). Для проведения

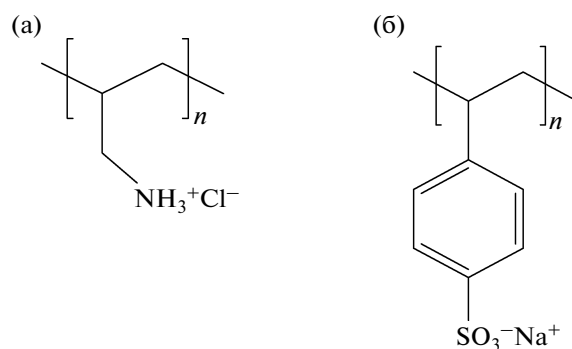


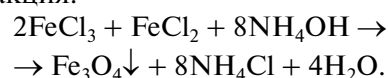
Рис. 1. Структурные формулы полиэлектролитов, из которых сформированы оболочки микрокапсул: а – ПАА, б – ПСС.

экспериментов воду очищали с помощью деионизатора Водoley (НПП Химэлектроника, Россия), удельная проводимость деионизованной воды не более 0.20 мкСм/см.

Формирование полиэлектролитных капсул. В качестве ядер капсул использовали пористые сферические микрочастицы карбоната кальция, синтезированные по методике [20] сливанием водных растворов Na_2CO_3 и CaCl_2 .

Полиэлектролитные капсулы получены последовательной адсорбцией противоположно заряженных полиионов ПАА и ПСС (рис. 1) из водных растворов на поверхность ядра [8]. Были сформированы оболочки состава $(\text{ПАА}/\text{ПСС})_4$, после чего на их поверхности проводили синтез наночастиц магнетита.

Синтез наночастиц магнетита на оболочке полиэлектролитных капсул. Метод Элмора [19] – один из наиболее простых и потому распространенных способов синтеза магнитных наночастиц. Он представляет собой химическую конденсацию высокодисперсного магнетита, в основе которой лежит реакция:



In situ синтез наночастиц магнетита на поверхности полиэлектролитных капсул проводили по следующей методике: 1 М растворы хлоридов двух- и трехвалентного железа смешивали в соотношении 1 : 2 и помещали в ультразвуковую ванну с термостатом при температуре 80°C до приобретения раствора цвета крепкого чая. Затем этот раствор приливали к суспензии капсул на ядрах CaCO_3 (1.5×10^{-5} и 3×10^{-5} моль Fe^{2+} и Fe^{3+} соответственно на 10^8 частиц) при перемешивании реакционной смеси ультразвуком и температуре 80°C, и постепенно добавляли 28%-ный раствор аммиака до приобретения капсулами темно-коричневой, почти черной окраски. После выдерживания системы при той же температуре и перемешивании ультразвуком в течение 30 мин осадок капсул с наночастицами был отделен центрифугированием и трижды промыт водой.

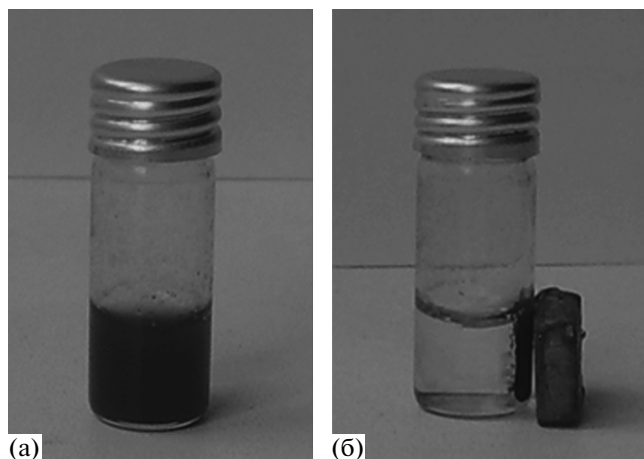


Рис. 2. Фотографии водной суспензии капсул (ПАА/ПСС)₄/Fe₃O₄: до (а) и после (б) воздействия магнита.

Физико-химические методы исследования. Для визуализации микрокапсул использовали световой оптический микроскоп Nikon Eclipse E200, снабженный 100× иммерсионным объективом с числовой апертурой 1.25.

Нанокomпозитные капсулы исследовали методом порошковой дифракции на станции синхротронного излучения Белок с двумерным CCD-детектором Rayonix SX165 (2048 × 2048) [21]. Использована схема “на просвет”, длина волны $\lambda = 0.9845 \text{ \AA}$. Зависимость $I(2\theta)$, где 2θ – угол дифракции, получена из двумерной картины методом [22]. Подгонку профиля брэгговских пиков проводили функцией pseudo-Voigt. Для автоиндексирования применена программа DICVOL [23].

Для получения изображения капсул в режиме светлого поля, а также в режиме просвечивающей микроскопии (STEM) был использован просвечивающий электронный микроскоп (ПЭМ) FEI Tecnai G²30ST с ускоряющим напряжением 300 кВ и разрешением по точкам 2.0 Å.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полиэлектролитные капсулы из ПАА и ПСС к магнитному полю не восприимчивы. После проведения химической конденсации магнетита в суспензии капсул микрочастицы приобрели магнитные свойства – они быстро перемещаются в водной среде под действием внешнего магнитного поля (рис. 2). Сильная магнитная восприимчивость капсул позволяет сделать вывод, что основная часть синтезированных наночастиц представляет собой магнитные оксиды железа – $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ и/или Fe_3O_4 . Однако темно-коричневая окраска полученных частиц ближе к черной окраске магнетита, чем к красно-коричневой окраске оксида железа III.

Как известно, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ и Fe_3O_4 имеют сходную кристаллическую структуру: в кубической плотной упаковке атомов кислорода находятся тетра-

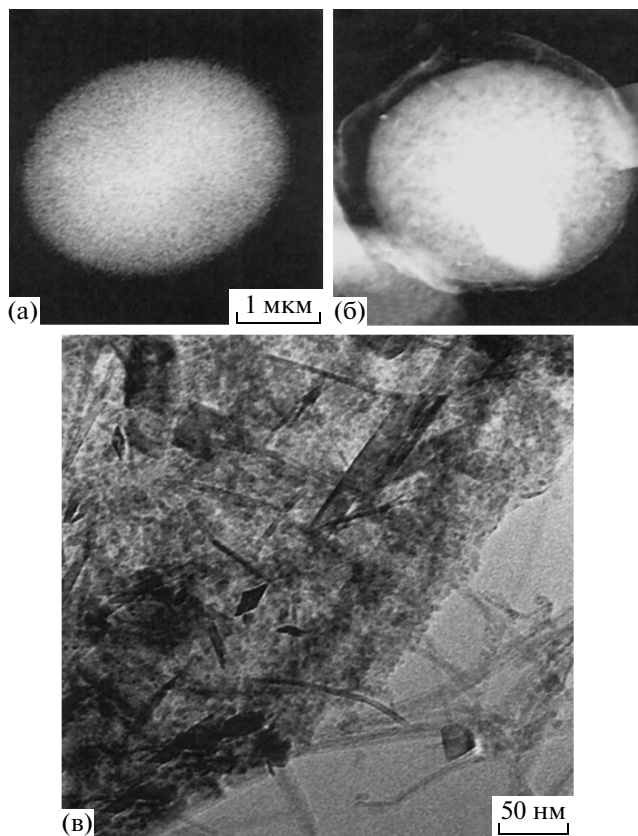


Рис. 3. ПЭМ-изображения микрокапсул: а, б – темнопольные STEM-изображения полиэлектролитной оболочки на ядрах CaCO₃ до и после синтеза магнетита соответственно; в – ПЭМ-изображение наночастиц, располагающихся на оболочке полиэлектролитной капсулы.

эдрические и октаэдрические пустоты, в которых распределяются ионы Fe^{2+} и Fe^{3+} [24]. При исследовании нанокomпозитных капсул методом порошковой дифракции обнаружены пики, относящиеся к двум кристаллическим фазам. Первая имеет параметры ячейки $a = 4.9917(2)$, $c = 17.055(1) \text{ \AA}$. Критерий достоверности (figure of merit) по Smith-Snyder $F(2\theta) = 87.9(0.0038, 60)$. Данная фаза соответствует кальциту CaCO_3 , пр. гр. $R\bar{3}c$. Параметры ячейки достаточно хорошо соответствуют синтетическому кальциту: $a = 4.9896(2)$, $c = 17.0610(11) \text{ \AA}$ [25].

Вторая фаза – кубическая с параметром ячейки $a = 8.3709(14) \text{ \AA}$, $F(8) = 15.1(0.0104, 51)$. Эта фаза по законам погасаний, относительным интенсивностям и параметру ячейки соответствует оксиду железа Fe_3O_4 , пр. гр. $Fd\bar{3}m$, $a = 8.396 \text{ \AA}$ (ICDD file № 19-0629). Таким образом, определено, что основная кристаллическая фаза наночастиц, синтезированных на оболочке полиэлектролитных капсул, представляет собой магнетит.

По соотношению интенсивностей пиков этих двух фаз (в предположении их чистого состава) установлено, что оксид железа составляет около

3% по весу. Анализ уширения пиков оксида железа затруднен в виду их малого числа, слабой интенсивности и наложения на более сильные пики кальцита. Однако по четырем пикам методом Williamson-Hall проведена экстраполяция на $1/d = 0$ (d – межплоскостное расстояние). Физическое уширение $\Delta 2\theta$ рассчитывали в приближении функции “Коши в квадрате” как для эталона, так и для образца. По формуле Шеррера $L = 0.89\lambda/\Delta 2\theta$ (при $\theta = 0$) оценка размера области когерентного рассеяния составила $D = 200 \text{ \AA}$.

Методом ПЭМ выявлено наличие в образце сферических частиц, покрытых оболочкой, размерами 2.5–4.5 мкм. На ПЭМ-изображениях (рис. 3а, 3б) нанокompозитных капсул видно, что после прохождения реакции кальцийкарбонатные ядра частично растворены. После синтеза магнетита на оболочке наблюдаются наночастицы двух форм (рис. 3в) – октаэдрической, характерной для кристаллов магнетита, со стороной от 5 до 30 нм, и стержневидной, шириной в основном 5–10 нм и длиной около 100 нм. Стержневидная форма не характерна для наночастиц магнетита, такие частицы вероятнее могут быть образованы немагнитными соединениями $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ или FeOON . Так как порошковая дифракция не обнаружила соответствующих структур, наблюдающиеся частицы требуют отдельного исследования.

Можно предположить, что формирование наночастиц магнетита на полиэлектролитных капсулах с использованием метода химической конденсации происходит следующим образом. После добавления растворов хлоридов железа к суспензии коллоидных частиц карбоната кальция, покрытых полиэлектролитной оболочкой, часть ионов железа адсорбируется на поверхность отрицательно заряженного слоя ПСС. Катионы также могут адсорбироваться внутри оболочки на нескомпенсированных отрицательно заряженных группах полианиона. Другая часть ионов железа находится в растворе, поэтому при добавлении основания формирование наночастиц магнетита происходит как на поверхности и в объеме оболочки капсул, так и в объеме раствора. Наночастицы, образовавшиеся в растворе, адсорбируются на поверхность полиэлектролитных капсул, где частично стабилизируются полимерами оболочки. Повышенная температура способствует скорейшему созреванию частиц, хотя при необходимости процесс осаждения наночастиц с использованием гидроксида аммония можно проводить и при 25–40°C [19]. Это позволит применять предложенный способ, например, при капсулировании лабильных белков, в частности ферментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

In situ синтез наночастиц магнетита методом химической конденсации эффективно придает магнитные свойства полиэлектролитным капсулам – потенциальным средствам доставки лекар-

ственных веществ. Способ достаточно прост, не требует использования высоких температур и токсичных соединений. Основная кристаллическая фаза синтезированных наночастиц представляет собой биосовместимый магнетит, что делает предложенный способ модификации капсул весьма перспективным для использования в медицине и биотехнологиях.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-03-01169).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губин С.П., Кокиаров Ю.А., Хомутов Г.Б. и др. // Успехи химии. 2005. Т. 74. С. 539.
2. Lubbe A.S., Alexiou C., Bergemann C. // J. Surg. Res. 2001. V. 95. P. 200.
3. Jordan A., Scholz R., Wust P. et al. // J. Magn. Magn. Mater. 1999. V. 201. P. 413.
4. Брусенцов Н.А., Брусенцова Т.Н., Филинова Е.Ю. // Хим.-фармацевт. журн. 2007. Т. 41. № 9. С. 3.
5. Tiefenauer L.X., Tschirky A., Kuhne G., Andres R.Y. // Magn. Reson. Imaging 1996. V. 14. P. 391.
6. Брусенцов Н.А., Полянский В.А., Пирогов Ю.А. и др. // Хим.-фармацевт. журн. 2010. Т. 44. № 6. С. 7.
7. Zborowski M., Sun L., Moore L.R. et al. // J. Magn. Magn. Mater. 1999. V. 194. P. 224.
8. Sukhorukov G.B., Donath E., Lichtenfeld H. et al. // Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects. 1998. V. 137. P. 253.
9. De Geest B.G., De Koker S., Sukhorukov G.B. et al. // Soft Matter. 2009. V. 5. P. 282.
10. Skirtach A.G., Dejumat C., Braun D. et al. // Nano Lett. 2005. V. 5. P. 1371.
11. Angelatos A.S., Radt B., Caruso F. // J. Phys. Chem. B. 2005. V. 109. P. 3071.
12. Букреева Т.В., Парахонский Б.В., Скиртач А.Г. и др. // Кристаллография. 2006. Т. 51. № 5. С. 183.
13. Antipov A.A., Sukhorukov G.B., Fedutik Y.A. et al. // Langmuir. 2002. V. 18. P. 6687.
14. Коо Н.У., Чой В.С., Ким Д.У. // Small. 2008. V. 4. P. 742.
15. Букреева Т.В., Марченко И.В., Парахонский Б.В., Григорьев Ю.В. // Коллоид. журн. 2009. Т. 71. № 5. С. 596.
16. Gorin D.A., Portnov S.A., Inozemtseva O.A. et al. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2008. V. 10. P. 6899.
17. Shchukin D.G., Sukhorukov G.B., Mohwald H. // Angew. Chem. Int. Ed. 2003. V. 42. P. 4472.
18. Nakamura M., Katagiri K., Koumoto K. // J. Colloid Interface Sci. 2010. V. 341. P. 64.
19. Elmore W. C. // Phys. Rev. 1938. V. 54. P. 309.
20. Volodkin D.V., Petrov A.I., Prevot M., Sukhorukov G.B. // Langmuir. 2004. V. 20. P. 3398.
21. Хейкер Д.М., Ковальчук М.В., Шилин Ю.Н. и др. // Кристаллография. 2007. Т. 2. С. 374.
22. Sulyanov S.N., Popov A.N., Kheiker D.M. // J. Appl. Cryst. 1994. V. 27. P. 934.
23. Boultif A., Louer D. // J. Appl. Cryst. 2004. V. 37. P. 724.
24. Спицын В.И., Мартыненко Л.И. Неорганическая химия. Ч. II. М.: Изд-во МГУ, 1994. 624 с.
25. Effenberger H., Mereiter K., Zemann J. // Z. Kristallogr. 1981. V. 156. S. 233.