

Нанорозмірні ферогідрогелі на основі N-ізопропілакриламідів для контрольованого 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, yuliam@yahoо.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 контрольованою швидкістю – актуальне завдання хімії полімерів, нанотехнології та фармацевтики. Нанорозмірні гідро- та ферогідрогелі синтезовані шляхом суспензійної полімеризації N-ізопропілакриламідів та метиленбісакриламідів. Методом сканувальної електронної мікроскопії та динамічного світлового розсіювання встановлено, що розмір наногелів варіює в діапазоні 100–200 нм. Отримані наногелі характеризуються термо-, рН- та магніточутливими властивостями. Гідрогель має чіткий фазовий перехід при нагріванні вище температури 32 °С. Показано можливість надання гідрогелям магніточутливих властивостей шляхом інкорпорації попередньо синтезованих наночастинок магнетиту із середнім розміром близько 15 нм, завдяки чому створюються передумови для адресної локалізації їх поблизу органу-мішені, що дає змогу використовувати розроблені системи доставки медичних препаратів у лікарняній гіпертермії.

Ключові слова: нанорозмірні гідро- та ферогідрогелі, термо- та рН-чутливість, N-ізопропілакриламід.

Розробка систем транспорту ліків, які забезпечували б адресну доставку їх до органу-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, наночастинок 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 гідрогелевими часткам розміром менше 200 нм [4].

Перш за все це стосується так званих «розумних» гідро- та ферогелів, що здатні різко та прогнозованим чином змінювати свої характеристики (у тому числі дифузійні) під впливом незначних змін у оточуючому їх середовищі [5]. Найбільш поширені засоби впливу на транспортні параметри гідро- та ферогелів – величина рН і температура [6]. рН-чутливі гідро- та ферогелі містять у своєму складі

переважно карбоксильні чи амініні 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 рН оточуючого середовища, що істотно відрізняється для різних ділянок людського організму (шлунок – сильно-кисле рН, ротова порожнина – слабко-лужне рН, кишківник – лужне рН). Однак, найбільш перспективні матеріали для створення новітніх систем транспорту ліків – це термо- та рН-чутливі гідро- та ферогелі, перш за все, на основі N-ізопропілакриламідів (НІПАА), що здатні до фазового переходу між набухлим і сколапсованим станом при нагріванні до температури вище 32 °С [8]. Вказана температура дуже наближена до температури людського організму, а при кополімеризації НІПАА з мономерами різноманітної природи може цілеспрямовано зсуватися в область вищих (при інкорпоруванні гідрофільних ланок, наприклад акриламідних) 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 °С 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 магнітоточливості.

Експериментальна частина.

Матеріали. N-ізопропілакриламід (НІПАА, Sigma-Aldrich, 97 %), перекристалізували із гексану та висушували під вакуумом; зшиваючий агент N,N'-метиленабісакриламід, 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 – FeSO₄ та FeCl₃. Метиленовий Синій перекристалізували із 50 %-вого водного розчину етанолу та висушували у вакуумі.

Синтез магнітних наночастинок проводили реакцією лужного гідролізу висококонцентрованих розчинів солей Fe²⁺ та Fe³⁺ за співвідношення 1:2. Для цього 5 мл 2М розчину FeSO₄ та 20 мл 1М розчину FeCl₃ поміщали 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 рН 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 суспензійної полімеризації. N,N'-метиленабісакриламід використовували як зшиваючий агент, а додецилсульфат натрію – як стабілізатор суспензії. Ініціювання

Таблиця. Склад композицій для отримання нано(феро)гелів

№	НІПАА, г/мл	ПСА, г/мл	СДС, г/мл	H ₂ O, мл	МБА, г/мл	Магнетит, г/мл
1	13,33·10 ⁻⁴	0,4·10 ⁻⁴	3,86·10 ⁻⁴	150	0,2·10 ⁻⁴	-
2	13,33·10 ⁻⁴	0,4·10 ⁻⁴	15,3·10 ⁻⁴	150	0,2·10 ⁻⁴	-
3	13,3·10 ⁻⁴	0,4·10 ⁻⁴	30,6·10 ⁻⁴	150	0,2·10 ⁻⁴	-
4	12,0·10 ⁻⁴	0,4·10 ⁻⁴	3,86·10 ⁻⁴	150	0,2·10 ⁻⁴	1,3·10 ⁻⁴
5	12,0·10 ⁻⁴	0,4·10 ⁻⁴	3,86·10 ⁻⁴	150	0,2·10 ⁻⁴	2,6·10 ⁻⁴

гелеутворення здійснювали за допомогою персульфату калію. Синтез проводили у тригорлій колбі за температури 65–70 °С 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. Співвідношення компонентів, використаних при синтезі наногелів, наведені в таблиці.

Очищення гідрогелів проводили шляхом багатократної заміни розчинника методом діалізації. 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±2 °С. Робочий тиск 300 кПа у комірці задавали за допомогою стисненого азоту. Діалізацію проводили на полісульфононих мембранах марки P100 з cut off 100кДа (Microdyn Nadir). Потік по воді для мембран за тиску 300 кПа дорівнював 150–250 л/м²год. Контроль вмісту непрореагованого НІПА здійснювали спектрофотометрично за смугою поглинання з максимумом за 225 нм.

Для вимірювання розміру наночастинок та їх розподілу за розмірами використовували метод динамічного світлорозсіювання (ДСР). Виміри проводили на дзетасайзері типу NanoS (Malvern). Дослідження морфології наногелів у водних суспензіях проводили на просвічуючому електронному мікроскопі «ПЕМ-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 відцентрифугований 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

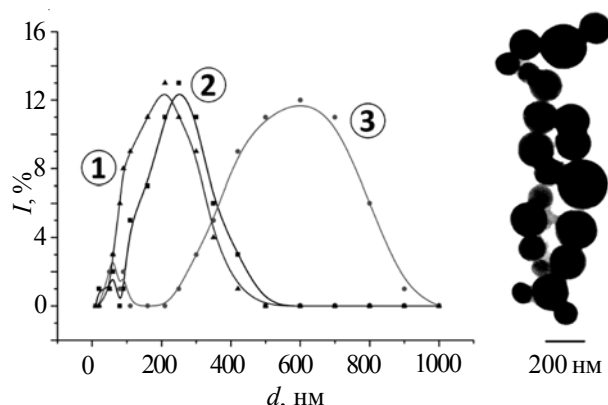


Рис. 1. Кривї розподїлу синтезованих наногелїв за даними динамїчного світлорозсїювання за концентрації СДС: $15,44 \cdot 10^{-4}$ (1); $7,72 \cdot 10^{-4}$ (2); $3,86 \cdot 10^{-4}$ г/мл (3). Вставка – мїкрофотографїя (ПЕМ) наногелю ($C_{\text{СДС}}=15,44 \cdot 10^{-4}$ г/мл)

розміром 100–200 нм можуть вибїрково акумулюватися у ракових клїтинах [4]. Методом динамїчного світлорозсїювання було продемонстровано зв'язок розміру утворених наночастинок з концентрацією стабілізатора у композиції, що полімеризується (рис. 1).

Проведенї дослідження показали, що зі збільшенням концентрації стабілізатора (СДС) в діапазонї від $3,86 \cdot 10^{-4}$ до $30,6 \cdot 10^{-4}$ г/мл спостерїгається зменшення розміру утворених наночастинок. Так, за концентрації СДС $3,86 \cdot 10^{-4}$ г/мл превалюючий розмір утворених гїдрогелїв 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 помутнїння композиції, який свїдчить про початок гелеутворення, зростає і становить 2,0; 4,0 та 5,5 год. відповідно. Подальше збільшення концентрації емульгатора призводить не тїльки до ще більшого зменшення розміру наночастинок гїдрогелю, а й до значного інгїбування реакції полімеризації, що вимагає варїювання концентрації ініціатора та умов полімеризації і буде предметом подальших досліджень.

Отриманї електроннї мїкрофотографїї чїтко корелюють з даними, отриманими методом динамїчного світлорозсїювання і свїдчать, що за концентрації емульгатора близько 3,86 мкг/мл утворюються наночастинок з гомогенним розподїлом у діапазонї від 100 до 200 нм.

Беручи до уваги медичну сферу застосування синтезованих нано(фєро)гелїв надзвичайно важливою проблемою є вїдмивання їх від непрореагованих мономерів, оскїльки реакція гелеутворення ніколи не відбувається зі 100 %-вим виходом, а практично всі акриловї мономери, на вїдмїну від відповідних полімерів [10], характеризуються високою токсичністю. У випадку макрогелїв медичного призначення їх очищення здїйснюють шляхом тривалої екстракції у відповідних розчинниках (переважно у водї) з її багаторазовою заміною. Процес повного вїдмивання триває кїлька дїб

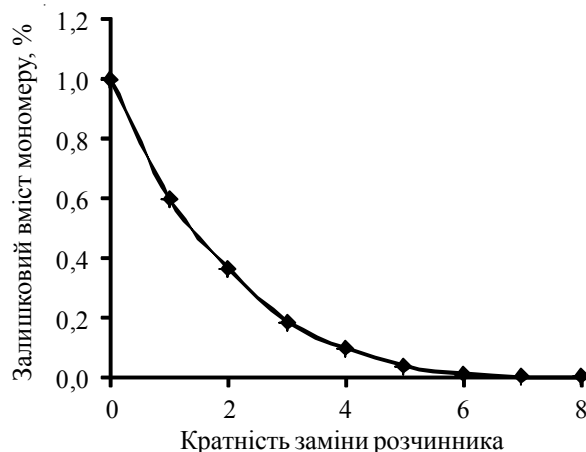


Рис. 2. Залежність залишкового вмісту мономеру від кратності заміни розчинника в процесї діалїльтрації

[11] і вимагає використання значних кількостей розчинника (у сотнї раз більших за масу гїдрогелевих виробів медичного призначення). Однак, такий метод позбавлення від непрореагованих мономерів не може бути адаптований для вїдмивання наногелїв через складнощі, пов'язанї з вїдділенням полімеру від розчинника. Для вїдмивання нано(фєро)гелїв від непрореагованих мономерів нами було успішно застосовано діалїльтрацію на ультрафїльтраційних мембранах. Було встановлено (рис. 2), що початкова концентрація непрореагованого НПА вїдразу після синтезу значно перевищувала гранично допустимий рівень. Після п'ятикратної заміни розчинника концентрація мономеру зменшувалась у 50 разів, а після семикратної – більше ніж у 500 разів.

Розмір наночастинок після очищення контролювали на дзеттасайзерї методом динамїчного розсїювання (рис. 3). При цьому середній розмір наночастинок зменшувався на 30–40 нм.

Синтезованї наногелї характеризуються чїтким фазовим переходом між набухлим та сколапсованим станом, що спостерїгається за температури близько 32 °С і повністю співпадає з відповідним параметром гїдрогелїв аналогічного хїмїчного складу, синтезованими нами ранїше у макро-станї [12]. Температуру фазового переходу макрогелїв для таких макрогелїв, що супроводжувався змїною ступеня набухання у десятки разів, визначали гравїметричним методом, що практично

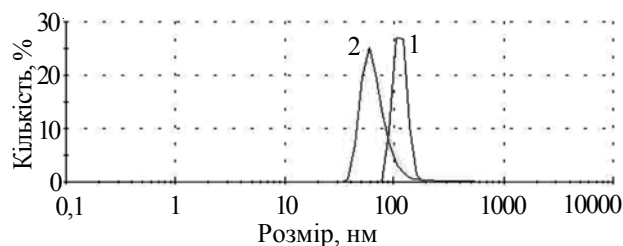


Рис. 3. Розподїл за розміром наногелю до (1) і після ультрафїльтрації (2)

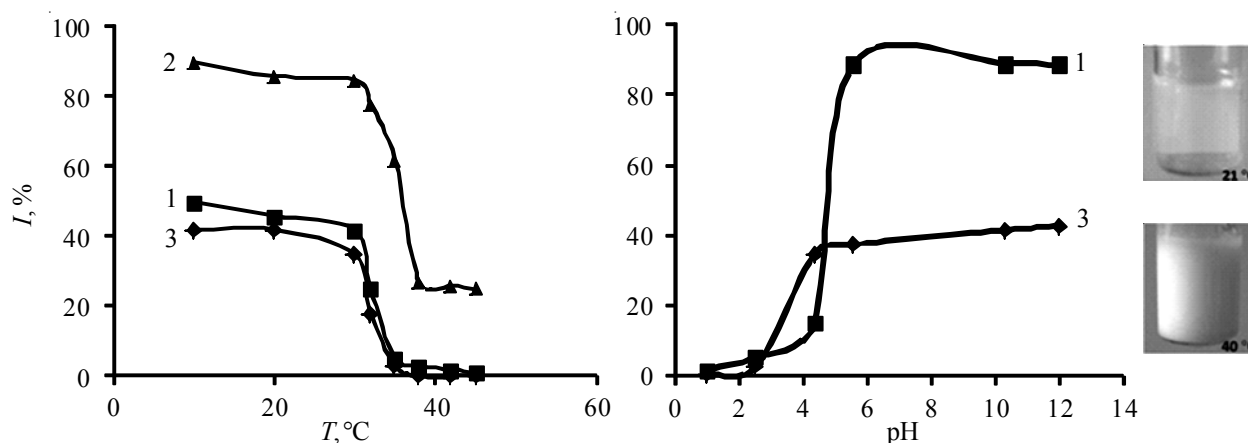


Рис. 4. Зміна світлопропускання наногелів при зміні температури (а) та рН (б): 1 – 15,3 мкг/мл СДС; 2 – 30,6 мкг/мл СДС; 3 – 15,3 мкг/мл СДС + 1,3 мкг/мл магнетиту. На вставці – зовнішній вигляд наногелю (I) за температури 21 і 40 °С

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 °С гідрогелі характеризуються розгорнутою конформацією, а при нагріванні вище 35 °С 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 °С, 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 переходять 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 розподіли 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 зменшувався 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

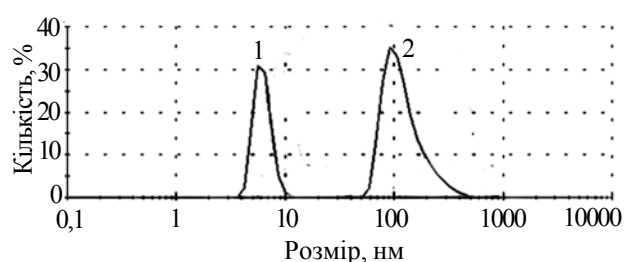


Рис. 5. Розподіл часток наногелю за розміром за рН: 1 (1) і 12 (2)

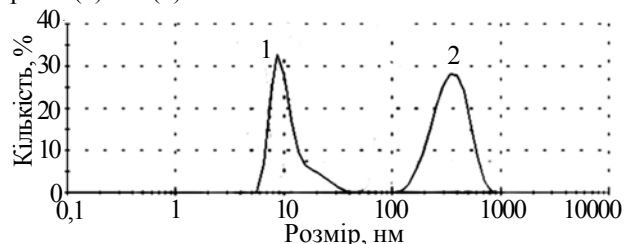


Рис. 6. Розподіл часток наноферогелю за розміром за рН: 1,1 (1) і 12,0 (2)

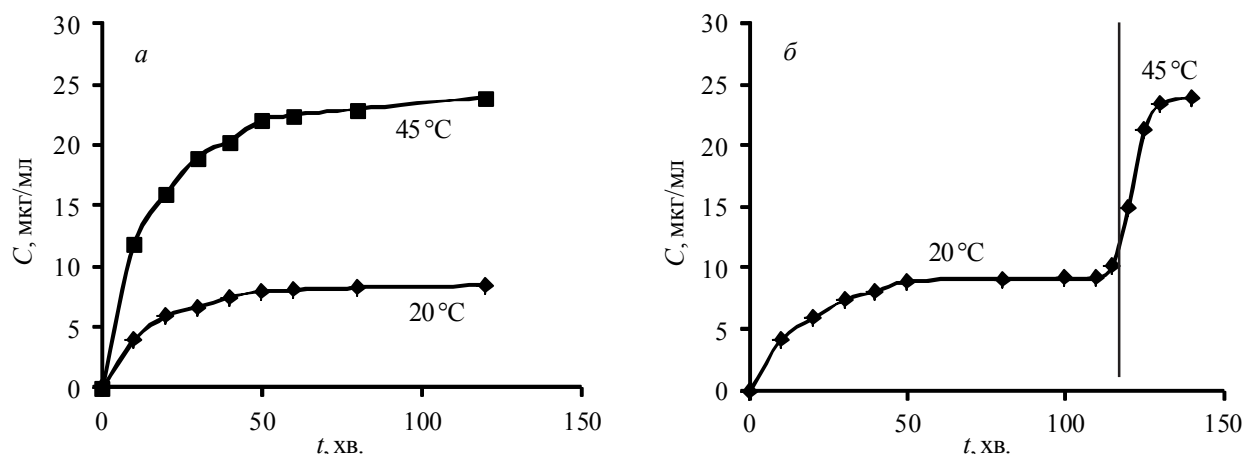


Рис. 7. Кінетика вивільнення Метиленового Синього з наноферогелів за температури 20 і 45 °С (а); та зміна швидкості вивільнення Метиленового Синього з наноферогелів при зміні температури з 20 до 50 °С (б)

термочутливих гідрогелевих наноматриць використовували Метиленовий Синій, що застосовується у медицині як високоефективний бактерицидний препарат та як фотосенсибілізатор при фотодинамічній терапії [13]. Термочутливі наногелі на основі НІПАА поведуть 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. вивільнюється 4 $\mu\text{kg/g}$ фотосенсибілізатора, а протягом 30 хв. – 6 $\mu\text{kg/g}$; а за температури 50 °С відповідні параметри зростають приблизно в 3 рази і становлять 12 та 19 $\mu\text{kg/g}$ відповідно.

Після попередньо проведеного вимивання фотосенсибілізатора за температури 11 °С 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.

Література

1. Langer R., Tirrell D. Designing materials for biology and medicine // *Nature*. – 2004. – V. 428. - С. 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. Subchash 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. – С. 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.

Надійшла до редакції 5 травня 2015 р.

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

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

¹Институт биокolloидной 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 гидрогелям 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 release

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 ferrohydrogels 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, nanoferrohydrogels thermo sensitivity, pH-responsive, N-isopropylacrylamide.