

УДК 539.1

Петренко В.І.¹, к.ф.-м.н.,
Іваньков О.І.², к.ф.-м.н.,
Авдеев М.В.³, д.ф.-м.н.,
Ніколаєнко Т. Ю.⁴, к.ф.-м.н.

Просторова структура рідинних систем на основі наночастинок магнетиту з органічним покриттям

^{1,4}Київський національний університет
імені Тараса Шевченка,
01601, м. Київ, вул. Володимирська 64/13,
e-mail: tim_mail@ukr.net

^{2,3}Об'єднаний інститут ядерних досліджень,
141980, м. Дубна, вул. Жоліо Кюрі 6,
e-mail: ivankov@jinr.ru

V.I.Petrenko¹, Ph.D.,
O.I.Ivankov², Ph.D.,
M.V.Avdeev³, Dr.Sc.,
T. Yu. Nikolaienko⁴, Ph.D.

Spatial structure of liquid systems with organic-coated magnetite nanoparticles

^{1,4}Taras Shevchenko National University of Kyiv,
01601, Kyiv, Volodymyrska st. 64/13,
e-mail: tim_mail@ukr.net,

^{2,3}Joint Institute for Nuclear Research, 141980,
Dubna, Joliot-Curie 6,
e-mail: ivankov@jinr.ru

Методом малокутового розсіяння нейтронів (МКРН) досліджено структуру магнітних рідинних систем на основі наночастинок магнетиту, поверхня яких модифікована олеатом натрію та хітозаном в полярному (вода) та неполярному (ксилол) розчинниках. З'ясовано, що додавання до системи доксорубіцину не приводить до змін спектру МКРН зразків. Разом з тим, зміна розчинника з полярного на неполярний зменшує вміст агрегатів у системі. Отримані результати можуть бути корисними у розробці методів для приготування нанорідин, придатних для медичних застосувань.

Ключові слова: магнітні наночастинок, нанорідини, малокутове розсіяння нейтронів.

By a small-angle neutron scattering (SANS) method the structure of magnetic liquid systems containing magnetite nanoparticles coated with sodium oleate and chitosan in a polar (water) and non-polar (xylole) solvents has been investigated. Considerable fraction of aggregates has been detected in the water-based samples. At the same time, replacing the polar solvent with a non-polar one leads to a considerable decrease in a nanoparticle aggregates contents. It has been found that neither addition of small fraction of doxorubicin, nor that of ammonium leads to a detectable changes in a SANS spectrum. Therefore, binding of small drug molecules does not affect the particle surface structure significantly regardless of the solution pH. Fractal dimension exponents for the observed fractal aggregates have been estimated. The particles gyration radius has been found to be close to 7.5 nm and its value appeared insensitive to the type of the solvent. The obtained results can be useful for development of new methods for preparation of nanoliquids suitable for medicinal applications.

Key Words: magnetic nanoparticles, nanoliquids, small-angle neutron scattering

Статтю представив академік НАН України, д.ф.-м.н., проф. Булавін Л.А.

Вступ

Лікування найбільш загрозливих захворювань (зокрема, раку) вимагає розробки ефективних методів для спрямованого транспорту лікарських препаратів, завдяки якому здорові тканини не будуть піддаватися впливу молекул потенційно високотоксичних лікарських засобів [1]. Одним з методів досягнення необхідної концентрації молекул лікарського препарату виключно в невеликому околі заданої ділянки живого організму є використання наночастинок на основі оксиду заліза (магнетиту)

в ролі носіїв та керування їхнім рухом всередині організму за допомогою сильного неоднорідного магнітного поля зі специфічним просторовим розподілом напруженості [2]. Необхідними умовами для успішного застосування вказаного методу є дотримання певного розподілу (нано)частинок магнетиту за розмірами [3] та така модифікація поверхні частинок, яка забезпечує її біосумісність [4], але в той же час здатна утримувати на собі молекули лікарських засобів.

Існуючі дослідження [5, 6] показують, що

олеат натрію і хітозан є перспективними покриттями, що відповідають обом зазначеним вимогам і придатні для сполучення наночастинок магнетиту з молекулами протипухлинних препаратів (зокрема, доксорубіцину). При цьому особливістю природного полісахариду хітозану є значений вміст у ньому аміно- і гідроксильних груп, що уможливує великий спектр різних схем зв'язування молекул лікарських засобів із хітозановим покриттям поверхні частинки. Окрім того, хітозан характеризується високою біосумісністю, високою адгезією до поверхні та є стабільним в широкому діапазоні рН [5]. Перевагами ж органічних покриттів на основі олеату натрію є простота та дешевизна необхідних процедур синтезу.

Метою даної роботи є дослідження просторової структури рідинних наносистем на основі наночастинок з органічними покриттями та перевірка впливу на таку структуру складу буферного розчину та зв'язування із покриттям молекул лікарських засобів.

Матеріали і методи

Експеримент з малокутового розсіяння нейтронів (МКРН) проводився на установці ЮМО на імпульсному реакторі ІБР-2 Об'єднаного інституту ядерних досліджень (м. Дубна, РФ) з використанням дводетекторної системи [7]. Діапазон модуля вектора розсіяння нейтронів складав $0,06 \div 5 \text{ nm}^{-1}$. В одержаних кривих розсіяння було враховано поправки на фонове розсіяння від буферних розчинів. Для калібрування абсолютної величини інтенсивності розсіяння під час вимірювань було використано ванадієвий стандарт. При проведенні експериментів досліджувані рідинні системи вміщувалися у термостатовані кварцеві кювети з товщиною зразка 1 мм. Виміри проводили при кімнатній температурі

Для проведення досліджень було приготовано наступні зразки:

- 1) водний розчин наночастинок магнетиту (50 мг/мл), вкритих олеатом натрію,
- 2) розчин наночастинок магнетиту (50 мг/мл), вкритих олеатом натрію, у ксилолі,
- 3) наночастинки магнетиту (13 мг/мл), вкриті хітозаном, у водному розчині (1% ваг.) оцтової кислоти,
- 4) наночастинки магнетиту (13 мг/мл), вкриті хітозаном, у водному розчині (1% ваг.) оцтової кислоти з додаванням доксорубіцину (100 мкг на 1 мл зразка),
- 5) наночастинки магнетиту (13 мг/мл), вкриті

хітозаном, у водному розчині оцтової кислоти (1% ваг.) з невеликою часткою NH_4OH (25 мкл на мл зразка, до досягнення рН 10.0) і молекул доксорубіцину (100 мкг на 1 мл зразка).

Для визначення структурних характеристик зразків використовували апроксимацію Гін'є [8] для початкової ділянки експериментальних кривих МКРН (на якій $q_{\text{max}} R_g < 1$), яка надає інтегральні характеристики частинок в рідинній системі. Для цього виконували апроксимацію залежності інтенсивності розсіяння I від модуля переданого хвильового вектора q виразом

$$I(q) = I(0) \cdot \exp(-q^2 \cdot R_g^2/3), \quad (1)$$

де $I(0)$ – інтенсивність розсіяння в нульовий кут, яка пропорційна концентрації частинок в рідинній системі, квадрату об'єму частинки та контрасту, R_g – радіус інерції частинок, який визначається геометричними параметрами частинки і, у випадку сферичних частинок, з радіусом R_s , пов'язаний з останнім формулою [8]

$$R_g^2 = \frac{3}{5} R_s^2. \quad (2)$$

Проміжна ділянка МКРН графіка описувалась степеневою залежністю, з якої знаходили властивості поверхні досліджених систем. При визначенні фрактальної розмірності агрегатів апроксимацію залежності інтенсивності розсіяння I від модуля переданого хвильового вектора q здійснювали в області найменших значень останнього з використанням виразу

$$I = A \cdot q^{-\alpha}, \quad (3)$$

де показник степеня α має зміст фрактальної розмірності масових агрегатів (якщо $1 < \alpha < 3$), або поверхневих фракталів (якщо $3 < \alpha < 4$). Якщо $\alpha = 1$, то це свідчить про циліндричну форму об'єктів, $\alpha = 2$ відповідає розсіянню на так званих 2D об'єктах (ламерярні структури), тоді як $\alpha = 4$ відповідає гладкій сферичній поверхні.

Результати та обговорення

На рис. 1 наведено результати експерименту з МКРН для водних магнітних рідинних систем.

Слід відзначити, що незважаючи на те, що в цілому криві схожі між собою, МКРН сигнал для «базової» рідинної системи (зразок 1), що стабілізована олеатом натрію, відрізняється від усіх інших модифікацій досліджуваного феррофлюїда. В той же час, спектри МКРН для «модифікованих» рідинних систем (зразки 3–5) в межах похибки збігаються між собою, що вказує

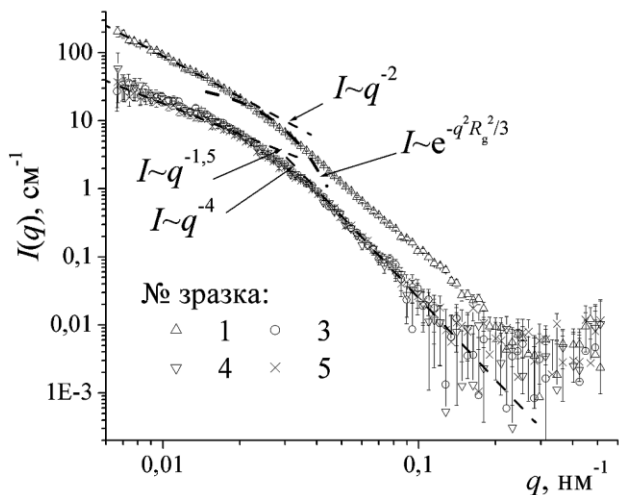


Рис. 1. Спектри МКРН магнітних систем на основі води: «базової» (зразок 1) та «модифікованих» (зразки 3–5). Пунктирними лініями показані апроксимація Гіньє та степеневі закони розсіяння.

на те, що структура цих зразків на нанометровому масштабі однакова. Таким чином, ні додавання доксорубіцину, ані розчину NH_4OH до досліджуваної рідинної системи, не приводить до змін спектру МКРН зразків.

З аналізу даних МКРН можна зробити висновок, що в усіх водних магнітних рідинних системах разом з розсіянням від «мономерних» частинок з радіусом інерції $R_g \approx 7,5$ нм спостерігаються порівняно великі агрегати (розміром понад 100 нм). Зафіксовано відмінність і в структурі агрегатів (початкова ділянка спектру МКРН) в «базовій» рідинній системі та «модифікованих»: у останніх відбувається перебудова агрегатів і їхня фрактальна розмірність (показник степеня на початковій частині МКРН кривої) стає рівною $\alpha \approx 1,5$ – на відміну від $\alpha \approx 2$ у агрегатів «базової» рідинної системи. Іншими словами, у зразків 3–5 агрегати є більш розгалуженими, аніж у зразку 1.

В області великих значень q спостерігається спадання інтенсивності МКРН з показником степеня 4, що відповідає розсіянню на окремих полідисперсних частинках сферичної форми із гладкою поверхнею. Слід зазначити, що одержані результати МКРН узгоджуються із відомими даними [6] для подібних магнітних рідин та їхніх компонентів.

Використовуючи вираз (2) для отриманого вище значення радіусу інерції частинок ($R_g \approx 7,5$ нм), можна розрахувати радіус частинок за припущення, що форма частинок є сферичною. В результаті отримуємо середній радіус частинок

в розчині, що дорівнює $R_s \approx 9,7$ нм.

Незважаючи на те, що всі досліджені зразки водних ферофлюїдів суттєво агреговані, – про що свідчить зростання сигналу розсіяння в області найменших векторів розсіяння із згаданими вище показниками степеня, – спектр МКРН для ферофлюїду на основі ксилолу (рис. 2) свідчить про те, що така система є більш стабільною.

Дійсно, одержаний спектр відповідає розсіянню на поодиноких, сильно полідисперсних частинках нанометрового розміру зі схожим до попередньому випадку радіусом інерції частинок: $R_g \approx 7,5$ нм.

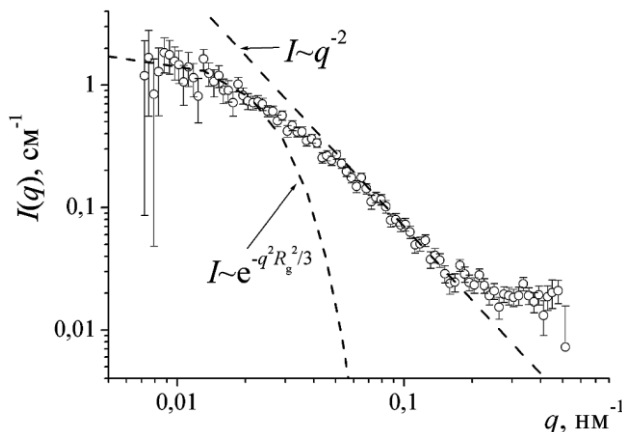


Рис. 2. Спектр МКРН для магнітної рідинної системи на основі ксилолу (зразок 2). Пунктирними лініями показані апроксимація Гіньє та степеневий закон.

В області найменших значень q не спостерігається додаткового розсіяння і значення інтенсивності виходить на константу, що вказує на справедливість закону Гіньє лише для наночастинок в діапазоні розмірів $1 \div 100$ нм.

Висновки

Узагальнюючи аналіз отриманих результатів експериментів з малокутового розсіювання нейтронів, можна сказати, що в усіх досліджених водних системах спостерігаються досить великі агрегати частинок. Разом з тим, модифікація початкового ферофлюїду (покриття частинок шаром хітозану) призводить до реорганізації агрегатів в системі.

Водночас, структура магнітної рідинної системи на основі ксилолу значно відрізняється від досліджених водних магнітних рідинних систем: сигналу від агрегатів в спектрі МКРН не спостерігається. Натомість, в спектрі присутній сигнал лише від розсіяння на полідисперсних поодиноких наночастинок.

В подальшому доцільно провести експеримент МКРН з використанням методики варіації контрасту (змінним співвідношенням H_2O / D_2O в системі), що дозволить визначити розподіл агрегатів за величиною довжини

розсіювання, якою вони характеризуються.

Роботу виконано в рамках теми молодих вчених Київського національного університету імені Тараса Шевченка №15БФ051-01.

Список використаних джерел

1. Localized doxorubicin chemotherapy with a biopolymeric nanocarrier improves survival and reduces toxicity in xenografts of human breast cancer / [S. Cai, S. Thati, T. R. Bagby et al.]. // *Journal of Controlled Release*. – 2010. – V.146. – P. 212–218.
2. Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress / [S. Naqvi, M. Samim, M. Z. Abdin et al.]. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2010. – V.5. – P. 983–989.
3. Albanese A. The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems / A. Albanese, P. S. Tang, W. C. Chan. // *Annual review of biomedical engineering*. – 2012. – V.14. – P. 1–16.
4. Bhattarai N. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery / N. Bhattarai, J. Gunn, M. Zhang. // *Advanced drug delivery reviews*. – 2010. – V. 62. – P. 83–99.
5. Synthesis and adsorption properties of chitosan-silica nanocomposite prepared by sol-gel method / [T. M. Budnyak, I. V. Pylypchuk, V. A. Tertykh et al.]. // *Nanoscale research letters*. – 2015. – V. 10. – P. 87.
6. Structure of water-based ferrofluids with sodium oleate and polyethylene glycol stabilization by small-angle neutron scattering: contrast-variation experiments / [M. V. Avdeev, A. V. Feoktystov, P. Kopcansky et al.]. // *Journal of Applied Crystallography*. – 2010. – V.43. – P. 959–969.
7. Kuklin A. I. Two-detector System for Small-Angle Neutron Scattering Instrument / A. I. Kuklin, A. K. Islamov, V. I. Gordeliy. // *Neutron News*. – 2005. – №16. – С. 16–18.
8. Feigin L. A. Structure Analysis by Small-Angle X-ray and Neutron Scattering / L. A. Feigin, D. I. Svergun. – New York: Plenum Press, 1987. – 335 p.

References

1. CAI, S., THATI, S., BAGBY, T. R., DIAB, H. M., DAVIES, N. M., COHEN, M. S. & FORREST, M. L. (2010) Localized doxorubicin chemotherapy with a biopolymeric nanocarrier improves survival and reduces toxicity in xenografts of human breast cancer. *Journal of Controlled Release*. 146(2), p. 212-218.
2. NAQVI, S., SAMIM, M., ABDIN, M. Z., AHMED, F. J., MAITRA, A. N., PRASHANT, C. K. & DINDA, A. K. (2010) Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress. *International Journal of Nanomedicine*. 5, p.983–989.
3. ALBANESE, A., TANG, P. S. & CHAN, W. C. (2012) The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems. *Annual review of biomedical engineering*. 14, p.1-16.
4. BHATTARAI, N., GUNN, J. & ZHANG, M. (2010) Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 62(1), p. 83-99.
5. BUDNYAK, T. M., PYLYPCHUK, I. V., TERTYKH, V. A., YANOVSKA, E. S., & KOLODYNSKA, D. (2015). Synthesis and adsorption properties of chitosan-silica nanocomposite prepared by sol-gel method. *Nanoscale research letters*, 10(1), p.87.
6. AVDEEV, M. V., FEOKTYSTOV, A. V., KOPCANSKY, P., LANCZ, G., GARAMUS, V. M., WILLUMEIT, R. & BULAVIN, L. A. (2010) Structure of water-based ferrofluids with sodium oleate and polyethylene glycol stabilization by small-angle neutron scattering: contrast-variation experiments. *Journal of Applied Crystallography*. 43(5), p. 959-969.
7. KUKLIN, A.I., ISLAMOV, A.KH. & GORDELIY, V.I. (2005) Two-detector System for Small-Angle Neutron Scattering Instrument. *Neutron News*. 16(3), p. 16-18.
8. FEIGIN, L. A. & SVERGUN, D. I. (1987) *Structure Analysis by Small-Angle X-ray and Neutron Scattering*. New York: Plenum Press.

Надійшла до редколегії 10.09.2015