

*М. Ю. Смирнова-Замкова, І. О. Марек, О. К. Рубан,
д-р хім. наук О. В. Дуднік
(Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича
НАН України, м. Київ, Україна)*

Випарники на основі Al_2O_3 для спрямованого транспорту лікарських речовин

Вступ

Однією з провідних тенденцій, що виявляються в сучасній фармакології, є створення систем направленого транспорту ліків. Передумовою до її появи є та обставина, що препарат, введений в організм традиційними способами, розподіляється в ньому відносно рівномірно, проникаючи не тільки в органи-мішені, де він повинен проявити терапевтичний ефект, але й в інші органи, де дія препарату може носити негативний характер, тим більший, чим більша доза використувувалася. При цьому лікарська речовина досягає своїх біологічних мішеней в концентрації, значно меншій порівняно з необхідною терапевтичною, що змушує використовувати дози, які на один-два порядки перевищують теоретично необхідні.

Сьогодні розроблено цілу низку технологій спрямованого транспорту лікарських речовин, які передбачають використання найрізноманітніших прийомів — від місцевого введення препаратів до їх хімічної модифікації та укладення в капсули й оболонки. Проте більшість пропонованих носіїв ліків поки що не набули широкого поширення у зв'язку зі значною трудомісткістю їхнього одержання і високою вартістю, а в ряді випадків — з токсичністю й імуногенністю. Розвиток технологій адресної доставки лікарських препаратів в клітини-мішені в ХХІ ст. вчені пов'язують з впровадженням вискоелективних нанотранспортних систем [1].

Усе більш актуальними стають дослідження, пов'язані з отриманням нетоксичних магнітних наночастинок оксидів заліза, призначених для біомедичних застосувань. Маггеміт і магнетит, на відміну від багатьох інших металів і їхніх сполук, практично нешкідливі для людського організму. Отримання магнітних наночастинок маггеміту і магнетиту із заданими властивостями цікаві для біомедичного застосування з точки зору

доставки ліків в організм людини і лікування раку за допомогою гіпертермії. Наночастинки магнетиту (Fe_2O_3) використовуються в медицині як вибірні носії для доставки ліків до органів і маркерів, керованих зовнішнім магнітним полем [2].

Атомам феромагнетиків притаманні некомпенсовані власні магнітні моменти, які завдяки внутрішній взаємодії можуть набувати певної впорядкованості просторової орієнтації. Внаслідок цього феромагнетики проявляють спонтанну намагніченість навіть за відсутності зовнішнього магнітного поля. Показана їх низька токсичність і можливість адресного транспорту за допомогою магніту. За своєю структурою наноферомагнетики — це колоїдні дисперсні матеріали, які при використанні з метою створення лікувальних наноконструкцій необхідно стабілізувати в полярному і неполярному середовищі за допомогою поверхнево-активних молекул і біополімерів. Стабілізовані феромагнетики характеризуються плинністю, зберігають магнітні властивості, є стійкими протягом 2—5 років. Результати наукових розробок свідчать про те, що найбільш перспективною формою феромагнетиків для конструювання керованих нанокомпозитів є феромагнітні рідини, в яких містяться наночастинки магнетиту — оксиду заліза (Fe_3O_4 або $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) розмірами від 15 до 75 нм. Останнім часом розроблені різні хімічні способи отримання феромагнетиків. Однак, вони мають ряд недоліків, що стосуються стандартів відповідності їх чистоти. Одним з ефективних і економічно доцільних є метод квантово-променевої технології отримання феромагнетиків, розроблений в Інституті електрозварювання ім. Є. О. Патона. Сутність електронно-променевого впливу полягає в тому, що кінетична енергія електронного пучка (імпульсного або безперервного) перетворюється в зоні обробки в теплову. Оскільки діапазони потужності і концентрації енергії в промені великі, можливе отримання всіх видів термічного впливу на матеріал: нагрів його до заданих температур, плавлення і випаровування з високими швидкостями. Завдяки можливості концентрації теплової енергії у всьому діапазоні термічного впливу, необхідного для розпилення практично будь-якого матеріалу і ведення процесу у вакуумі, забезпечуються чистота оброблюваного матеріалу, а також повна автоматизація обладнання. Завдяки розробленій технології, наночастинки переводяться в колоїдний стан, що дозволяє використовувати феромагнетик для подальшого створення нанокомпозиту в комплексі з протипухлинними агентами і липосомами. При цьому обов'язковою умовою ефективності дії

наноконструкції в органі-мішені повинна бути наявність магнітного поля для концентрації його в заданих параметрах. Виконані експерименти в системі *in vivo* свідчать про перевагу такого підходу щодо вибірковості дії протипухлинного препарату [3].

Мета роботи — створити випарник на основі оксиду алюмінію для електронно-променевого випаровування оксиду заліза.

Експериментальна частина

Для створення випарника обрано нанодисперсний порошок у системі $\text{Al}_2\text{O}_3\text{—ZrO}_2$ (Y_2O_3 , CeO_2) з високим вмістом Al_2O_3 . Склад порошку (мас. %): $80 \text{ Al}_2\text{O}_3$ — 20 ZrO_2 (Y_2O_3 , CeO_2). Склад твердого розчину на основі ZrO_2 (мол. %): 93 ZrO_2 — $2 \text{ Y}_2\text{O}_3$ — 5 CeO_2 .

Вихідний нанодисперсний порошок одержано комбінованим методом гідротермального синтезу / механічного змішування. Гідротермальний синтез у лужному середовищі використано для отримання нанодисперсного порошку твердого розчину на основі ZrO_2 [4—6]. Для отримання порошку композитного складу одержаний нанокристалічний порошок твердого розчину на основі ZrO_2 змішували в кульовому млині протягом 5 год у середовищі ізопропілового спирту з готовим порошком $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Одержану суміш висушили за температури 100°C на повітрі протягом 12 год і термічно обробили за температури 800°C протягом 2 год на повітрі. Після термічної обробки суміш деагломерували в середовищі ізопропілового спирту.

Формування заготовок проведено методом двохстороннього холодного одновісного пресування в сталевій прес-формі. Використано верхній пуансон зі сферичним профілем для створення випаровуючої ванночки оптимальної геометричної форми. Як пластифікатор застосовано 5 % розчин полівінілового спирту в дистильованій воді. Тиск пресування — 50 Н/мм^2 . Отримані заготовки висушили за температури 100°C на повітрі протягом 8 год.

Спикання випарників проведено в два етапи: на повітрі за температури 1300°C , 2 год в умовах повільного підйому температури; та у вакуумі за температури 1700°C , 2 год.

Результати та їх обговорення

Електронний промінь за питомою енергетичною потужністю, легкістю управління, ефективністю та локальністю нагріву перевершує всі відомі джерела, поступаючись лише лазерному

випромінюванню. Однак, на відміну від лазерного, електронний промінь може мати довільну форму. Його переваги також у тому, що він не вносить домішок у опрацьований матеріал, може працювати в агресивному або інертному середовищі. У виробництві широко використовується електронно-променеві випарники, що дають можливість отримання тонких плівок металів, сплавів і діелектриків. Хороша фокусованість електронного пучка дозволяє отримувати більшу концентрацію потужності (до $5 \cdot 10^8$ Вт/см²) і високу температуру, забезпечуючи можливість випаровування з великою швидкістю навіть самих тугоплавких матеріалів. Швидке переміщення нагрітої зони в результаті відхилення потоку електронів, регулювання і контроль потужності нагріву і швидкості осадження створюють передумови для автоматичного управління процесом [7; 8].

Вимоги до матеріалу випарника наступні: інертність до матеріалу, що випаровується; висока вогнетривкість (випарник повинен забезпечувати не тільки отримання розплаву, але і його випаровування в режимі кипіння); висока термостійкість (випарник повинен витримувати зональний перепад температури від ванни розплаву до охолоджувача). Усім цим критеріям відповідає композит складу (мас. %) $80 \text{ Al}_2\text{O}_3 - 20 \text{ ZrO}_2$ ($\text{Y}_2\text{O}_3, \text{CeO}_2$), з якого виготовлено випарники (рисунок).

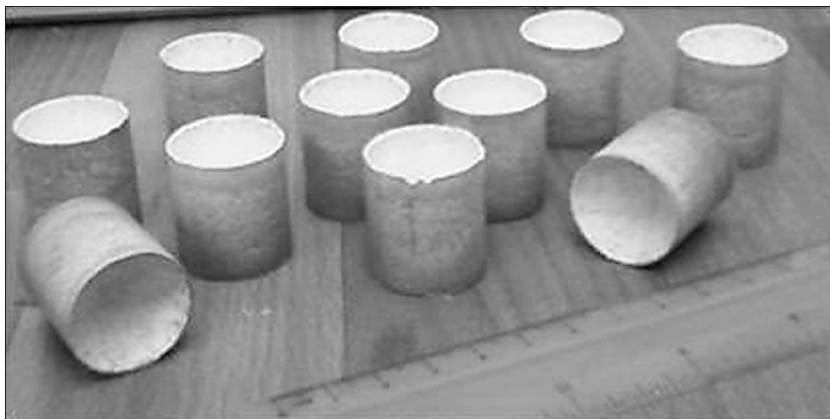


Рис. Випарники для оксиду заліза

Завдяки добавці твердого розчину на основі ZrO_2 до оксиду алюмінію збільшується як хімічна стійкість Al_2O_3 до розплаву оксиду заліза, так і термічна стійкість Al_2O_3 за рахунок збільшення механічної міцності і пластичності. Одержані випарники

використано в експериментах з електронно-променевого випаровування оксиду заліза.

Висновки

Таким чином, розроблено випарники на основі оксиду алюмінію для електронно-променевого випаровування оксиду заліза з метою створення направлених носіїв ліків у живому організмі.

Бібліографічний список

1. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы / А. Г. Иванов, Е. В. Пименов, В. А. Оборин [и др.] // Известия Коми научного центра УрО РАН. — Сыктывкар, 2012. — Вып. 1 (9). — С. 46—55.

2. Петрова О. Магнитные наночастицы γ - Fe_2O_3 для биомедицинских применений / О. Петрова // Альтернативная энергетика и экология АЭЭ. — 2007. — № 1 (45). — С. 119—120.

3. Чехун В. Ф. Создание новых лекарственных форм на основе наноконструктивных материалов для решения современных проблем онкологии / В. Ф. Чехун // Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии. — 2011. — Т. 9, № 1. — С. 261—274.

4. Гидротермальный синтез нанокристаллических порошков в системе ZrO_2 — Y_2O_3 — CeO_2 / А. В. Шевченко, Е. В. Дудник, А. К. Рубан [и др.] // Порошковая металлургия. — 2007. — № 1/2. — С. 23—30.

5. Микроструктурное проектирование материалов в системе ZrO_2 — Y_2O_3 — CeO_2 — Al_2O_3 / Е. В. Дудник, А. В. Шевченко, А. К. Рубан [и др.] // Порошковая металлургия. — 2010. — № 9/10. — С. 43—53.

6. Дудник Е. В. Изменение свойств порошков в системе ZrO_2 — Y_2O_3 — CeO_2 — Al_2O_3 при термической обработке в интервале температур 400—1300 °С / Е. В. Дудник, А. В. Шевченко // Порошковая металлургия. — 2010. — № 3/4. — С. 3—15.

7. Мовчан Б. А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине — первые шаги / Б. А. Мовчан // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 12. — С. 5—12.

8. Иванов А. Электронно-лучевое напыление: технология и оборудование / А. Иванов, Б. Смирнов // Промышленные нанотехнологии. — 2012. — № 6 (36). — С. 28—34.

Рецензент канд. техн. наук Кущенко К. І.