

УДК 544.774.4+547.855.7+577.164.17+535.36

**Игнатович Ж.В., Шумская Е.Е., Новик Х.А.,  
Петкевич А.В., Синютин Ю.В., Королева Е.В.**

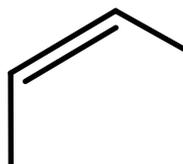
**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БИОКОМПОЗИТОВ НА  
ОСНОВЕ МАГНЕТИТА И ГИДРОКСИАПАТИТА,  
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦА-  
МИ ЗОЛОТА, СЕРЕБРА И БИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

*ИХНМ НАН Беларуси, 220141, Минск, ул. Ф.Скорины, 36  
e-mail: [ignatovich@ichnm.by](mailto:ignatovich@ichnm.by)*

**Введение.** Наночастицы (НЧ) оксидов железа и их композиты с частицами золота и серебра находят широкое применение в целевой доставке лекарственных веществ благодаря их низкой токсичности и хорошей биосовместимости [1].

Нами разработан новый способ получения бионанокompозитов соединений **C1-C6** ряда 2-аминопиримидина (БАС) с магнитным носителем на основе наноразмерного гидроксиапатита (ГА), покрытого НЧ магнетита. На основе производных 2-аминопиримидина разработаны противоопухолевые лекарственные препараты, используемые в терапии хронического миелолейкоза, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта и др. [2]. С целью повышения биосовместимости композитов их поверхность модифицировали НЧ золота или серебра и полиальдегиддекстраном (ПАД). ПАД в качестве основы нанокompозита может за счет наличия альдегидных групп образовывать ковалентные связи с биоактивными соединениями и пролонгировать их высвобождение из

композита. Известно, что ПАД легко метаболизируется в организме и не отторгается тканями человека [3].



**Приборы и методы.** В работе использовали  $N_2H_4 \cdot 2HCl$ ,  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  и  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ , поливинилпирролидон (ПВП) К 25, декстраны Т 20 и Т 500, наноразмерный ГА, полученный по методу [4]. Биокompозиты получали на основе соединений **C1-C6** (БАС), синтезированных по методике [5]. Начальные концентрации компонентов в реакционной среде составляли 10-30 об. % ДМСО, 0.05–0.50 мМ БАС **C1-C6**, 90 мМ  $N_2H_4 \cdot 2HCl$ , 2.0 М аммиака, 0.004н HCl, 15 мМ  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ , 30 мМ  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ . Для получения композита [(ГА) $Fe_3O_4$ ]ПАД-**C1-C6**]Ag (или Au) в конце синтеза в реакционную среду вносили 7,2 мкл водного раствора  $AgNO_3$  (или  $HAuCl_4$ ). Золи центрифугировали 5 мин при 5000 об/мин, супернатант удаляли, осадок промывали этанолом и диспергировали в водном растворе 0.1 г/л ПВП или дистиллированной воде. ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (в таблетках KBr) в области 400–4000  $cm^{-1}$ . Размер и форму частиц оценивали методом просвечивающей электронной микроскопии («JEM–

100СХ», Япония) и сканирующей электронной микроскопии («JEOL JCM-6000 Plus Neoscope», Япония). Гидродинамические характеристики частиц определяли на анализаторе ZetaSizer Nano-ZS («Malvern», Великобритания) в золях на дистиллированной воде. Магнитные характеристики композитов регистрировались на вибрационном магнитометре (Cryogenic LTD) в магнитных полях до 30000 Э при температуре 300 К.

**Результаты и обсуждение.** Частицы исходного наноразмерного ГА имеют вытянутую овальную форму (длина ~75 нм), которая изменяется после связывания с НЧ магнетита. На ПЭМ изображении композита (ГА) $\text{Fe}_3\text{O}_4$  можно различить от одной до нескольких НЧ магнетита на поверхности ГА (рис. 1(а)).

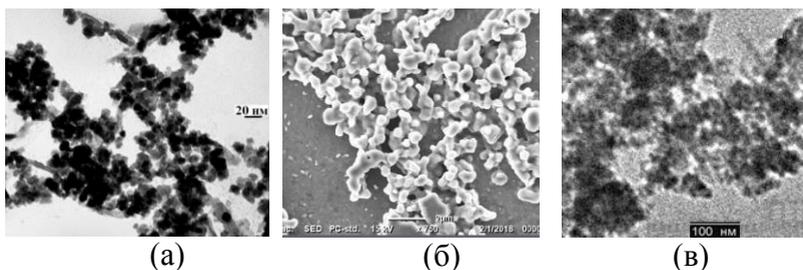


Рис. 1. ПЭМ изображение композита (ГА) $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (а) и ((ГА) $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )ПАД-С5 (в), x 100000 раз, СЭМ изображение (б).

Малый размер, низкие значения коэрцитивности ( $H_c$ ) и квадратичности петель гистерезиса ( $M_r/M_s$ ) свидетельствуют о парамагнитных свойствах композитов, что не позволяют частицам агломерировать (табл. 1). Относительно большое значение намагниченности насыщения ( $M_s$ ) образцов определяет простоту манипулирования НЧ в магнитном поле. Незначительные отличия величин  $M_r/M_s$  образцов указывают, что при осаждении БАС на поверхность НЧ изменения незначительны.

Изменение величины Ms указывает на изменение доли магнитного компонента в составе образца и может отражать эффективность присоединения БАС к магнитному ядру-носителю.

Таблица 1. Магнитные свойства образцов биокomпозитов

Образец	Hс, оe	Mг (остаточная намагнич.), emu/g	Ms, (намагнич. насыщения), emu/g	Mг/Ms
((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД-С1	38	1,4	37,1	0,0377
((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД-С2	38	1,4	41,0	0,0342
((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД-С3	36	1,1	27,4	0,0401
((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД-С4	39	1,6	36,5	0,0438
((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД-С5	44	1,45	29,2	0,0497
((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД-С6	44	1,2	25,2	0,0476

Присутствие БАС и ПАД в структуре магнитных наночастиц подтверждается элементным составом композитов ((ГА)Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)ПАД-БАС (получен на ЭДС-детекторе JEOL (Япония)): С (5-6%), N (5-7 %), O (38-41%), P (2-3%), Fe(40-42%), Ca (6-8%).

В ИК спектрах композитов ((ГА)Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)ПАД-БАС имеются полосы валентных колебаний групп NH бензогидразидов С4-С6 в области 3500–3430см<sup>-1</sup>, амидной (БАС) и альдегидной (ПАД) групп С=O в области 1699–1680 см<sup>-1</sup> и полосы деформационных колебаний NH групп при 1590–1580 см<sup>-1</sup>.

Массовая доля (ω, %) включенных в композиты БАС С1-С6, определенная по формуле:  $\omega = m_b \cdot 100 / (m_{ск} + m_b)$ , где m<sub>b</sub> – количество (мг) включенного БАС; m<sub>ск</sub> – масса (мг) высушенных композитов, содержащих БАС, составляет от 15 - 25 %. Эффективность включения БАС в композиты 90-94%. Потери БАС при двукратной промывке осадков не более 5% от массы включенного.

Практически полное высвобождение БАС из биокомпозита [(ГА)Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]С2 проходит в кислой среде, моделирующей среду желудка, в течение 4-6 ч. В композитах с ПАД ((ГА)Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)ПАД-С6 из-за медленного гидролиза в кислой среде ковалентной связи С=N время высвобождения БАС составляет 20-21 ч.

Таблица 2. Гидродинамические характеристики композитов на основе гидроксиапатита и магнетита

Образец	Диаметр частиц, ± 10 нм	Индекс полидисперсности Pdl	ξ-потенциал, мВ
(ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	730	0.570	-8.5
[(ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ]С1	870	0.007	-23.1
[(ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ]С2	840	0.136	-24.1
[(ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ]С3	920	0.064	-22.8
[(ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ]ПАД-С4	900	0.111	-6.4
[(ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ]ПАД-С5	1070	0.217	-19.6
[(ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ]ПАД-С6	580	0.104	-21.5
[((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД- С3]Au	935	0.316	5.92
[((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД- С3]Ag	870	0.186	-14.5
[((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД- С1]Au	1376	0.076	10.5
[((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД- С1]Ag	1120	0.350	11.3
[((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД- С5]Au	805	0.290	-11.5
[((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД- С5]Ag	933	0.388	-24.8
[((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД- С6]Au	725	0.204	-9.46
[((ГА)Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )ПАД- С6]Ag	1370	0.193	-16.3

Гидродинамические характеристики композитов (табл. 2) указывают, что биокомпозиты на основе НЧ гидроксиапатита, магнетита, НЧ Ag, Au и производных 2-ариламинопиримидина имеют в сравнении с исходными НЧ (ГА)Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> больший гидродинамический диаметр и отличаются величиной ξ-потенциала от образцов

композитов [(ГА)Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]БАС, [(ГА)Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]ПАД-БАС. Наибольшее по модулю значение  $\xi$ -потенциала у биокомпозита [((ГА)Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)ПАД-С1]Ag. Существенные различия в размерах частиц обусловлены агломерацией НЧ и композитов в водной среде.

**Выводы.** Предложенная методика получения композитов позволяет формировать магнитный наноноситель и одновременно функционализировать его БАС. Свойства композитов незначительно варьируются в зависимости от иммобилизуемого БАС, и существенного изменения в магнитных свойствах композитов разного состава не происходит. Высвобождение БАС из композитов происходит в течение 4-6 часов, при наличии ПАД из-за медленного гидролиза в кислой среде ковалентной –C=N– связи увеличивается до 20-21 часа.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nanochemistry and Nanomedicine for Nanoparticle-based Diagnostics and Therapy. / G.Chen [et al.] // Chem. Rev. – 2016. – Vol. 116, № 5. – P. 2826-2885.
2. Aminopyrimidine derivatives as protein kinases inhibitors. Molecular design, synthesis, and biologic activity. / E.V. Koroleva [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2016. –Vol. 52. – P. 139-177.
3. Functionalized magnetic dextran-spermine nanocarriers for targeted delivery of doxorubicin to breast cancer cells. / S.Tarvirdipour [et al.] // Int. J. of pharmaceutic 2016. – Vol. 501 – P. 331-341.
4. Boanini E. Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature. / E.Boanini, M.Gazzano, A.Bigi // Acta Biomaterialia. –2010. –Vol. 6, № 6. – P. 1882-1894.
5. Синтез новых производных арилкарбоновых кислот, содержащих гетероциклические заместители. / Е.В.Королева [и др.] // Изв. НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2015. – №1 – С.63-69.