

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.06.074>

УДК 644.773.432

**Ю.М. Самченко<sup>1</sup>, Л.О. Керносенко<sup>1</sup>, С.О. Крикля<sup>1</sup>,  
Н.О. Пасмурцева<sup>1</sup>, Т.П. Полторацька<sup>1</sup>, А.І. Маринін<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, Київ

<sup>2</sup> Національний університет харчових технологій, Київ

E-mail: kernosenko@ukr.net

## **pH- та термочутливі нано(феро)гелі на основі N-ізопропілакриламідів та акрилової кислоти**

*Представлено академіком НАН України М.Т. Картелем*

*Синтезовано нанорозмірні гідрогелі на основі термочутливого полі-N-ізопропілакриламідів та його співполімерів з акриловою кислотою, а також наноконізпозити на їх основі з інкорпорованим магнетитом із середнім розміром наночастинок близько 100–200 нм. Показано, що розмір синтезованих гідрогелевих матриць залежить від температури та величини рН, так само як і величина дзета-потенціалу наночастинок. Так, за умов нагрівання гідрогелю до температури вище 32 °С середній діаметр наночастинок зменшується у два–три рази, а зі зменшенням величини рН нижче 5 – у три–п'ять разів, що створює передумови для керованого вивільнення інкорпорованих протипухлинних препаратів, насамперед доксорубіцину, та застосування розроблених ферогелів при лікарській гіпертермії. Інкорпорація до складу гідрогелевих матриць нанорозмірного магнетиту забезпечує можливість адресної локалізації розроблених терапевтичних систем у безпосередній близькості до органа-мішені шляхом накладання постійного малоінтенсивного магнітного поля.*

**Ключові слова:** “розумні” гідрогелі, ферогелі, термочутливі гідрогелі, N-ізопропілакриламід, акрилова кислота, магнетит, дзета-потенціал, доксорубіцин.

Протягом останніх років полімерні наноносії на основі синтетичних та природних полімерів (полімерних міцел, наносфер, наногелів) інтенсивно досліджуються з метою одержання систем адресного вивільнення протиракових лікарських препаратів з підвищеною біодоступністю та мінімізацією побічних ефектів, зумовлених високою токсичністю ліків [1–3]. Завдяки нанорозмірності вказаних терапевтичних систем забезпечується їх висока проникність до ракових клітин і адресна локалізація в уражених тканинах [3].

Ефективність та адресність вивільнення ліків можна істотно покращити за допомогою магнітних наночастинок, оскільки хіміотерапевтичні засоби, приєднані до них, можуть концентруватися в безпосередній близькості до органа-мішені шляхом накладання зовнішнього магнітного поля. Це дає можливість застосовувати значно менші дози токсичних хіміоте-

© Ю.М. Самченко, Л.О. Керносенко, С.О. Крикля, Н.О. Пасмурцева, Т.П. Полторацька,  
А.І. Маринін, 2017

рапевтичних препаратів [4]. Однак немодифіковані магнітні наночастки (наприклад, магнетиту) мають гідрофобну поверхню і схильні до агрегації, що значно обмежує їх практичне застосування та зумовлює необхідність нанесення на них гідрофільного полімерного покриття [5]. Численні гідрофільні полімери (поліетиленгліколь, полівініловий спирт, декстрин тощо) застосовувалися для подовження часу циркуляції у кровоносному руслі носіїв лікарських препаратів. При температурі, нижчій за НКТР (32–34 °С), термочутливий полімер НІПА також практично не сорбує білки крові, що, як було показано експериментами *in vivo*, сприяє подовженню часу циркуляції носіїв лікарських препаратів на його основі в кровоносному руслі [6] і зумовлює перспективність використання полімеру при конструюванні терапевтичних наноносіїв лікарських, насамперед протиракових, препаратів. Просторово зшиті гідрофільні полімери — гідрогелі, характеризуються аномально високою біосумісністю, простотою модифікування притаманних їм властивостей і можливістю ефективної інкапсуляції (з використанням доступних механізмів) хіміотерапевтичних засобів та таргетних маркерів. Особливо перспективними видаються нанорозмірні носії лікарських препаратів — наногелі, завдяки адресному транспорту яких саме до уражених клітин (та запобіганню накопиченню в здорових тканинах людського організму) вдається значно знизити терапевтичні дози та мінімізувати побічні токсичні ефекти від використання хіміотерапевтичних засобів [7].

Крім того, відмічено, що наногелі мають значно більшу швидкість відгуку на зовнішні чинники, ніж мікро- та макрогелі. Найефективнішими видаються “розумні” наногелі, що різко змінюють свої фізико-хімічні властивості (рівноважний водовміст, розмір, дифузійні параметри тощо) під впливом незначних змін у оточуючому їх середовищі. Створення полімерів, чутливих до декількох зовнішніх факторів, дало можливість розробити нове покоління так званих “розумних” систем транспорту протиракових лікарських препаратів зі значно більшою ефективністю застосування. Особливий інтерес з-поміж них викликають системи з подвійним (рН та температура) механізмом запуску [8]. Це пояснюється тим, що численні патологічні процеси в організмі, такі як запалення, новоутворення, інфаркти, супроводжуються підвищенням температури (на 2–5 °С) чи зменшенням величини рН на 1–2,5 одиниці [9]. Таким чином, температура та рН — основні чинники, завдяки яким можливо здійснювати керування “розумними” системами транспорту ліків [10], забезпечуючи їх вивільнення в уражені тканини (з кислотою величиною рН) [11], або у локально розігріті внаслідок магнітної гіпертермії ділянки [12].

З огляду на вищесказане викликають інтерес синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей рН- та термочутливих наноферогелів на основі акрилової кислоти, N-ізопропілакриламідів та магнетиту. Наноферогелі були синтезовані методом суспензійної радикальної полімеризації і охарактеризовані з використанням трансмісійної електронної мікроскопії, динамічного світлорозсіювання та УФ спектроскопії.

*Реагенти.* N-ізопропілакриламід (НІПА) (Сігма-Олдріч, 97 %) перекристалізували з гексану і сушили під вакуумом; акрилову кислоту (АК) (Мерк, 97 %), персульфат калію (ПСК) (Сігма, 98 %), N, N'-метилен-біс-акриламід (МБА) (Мерк, 98 %), лимонну кислоту, додецилсульфат натрію використовували без додаткового очищення, переганяли під вакуумом і очищали дробною перекристалізацією, так само як і солі заліза ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), що використовувалися для синтезу магнетиту.

*Синтез наночастинок магнетиту.* 0,541 г гексагідрату хлориду заліза(III) та 0,268 г гептагідрату сульфату заліза ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) (мольне співвідношення 2:1) розчиняли у 10 мл дистильованої води та інтенсивно перемішували в атмосфері азоту при 70 °С. Через 30 хв 1,6 мл гідроксиду амонію (25 %) додавали до реакційної суміші, перемішували ще протягом 15 хв і охолоджували до кімнатної температури. Чорний осад відділяли магнітною сепарацією і промивали 5 разів гарячою дистильованою водою. Після цього для стабілізації суспензії магнетиту додавали розчин 6,4 г лимонної кислоти в 10 мл дистильованої води, перемішували суміш протягом 1 год, промивали 5 разів дистильованою водою і доводили загальний об'єм до 50 мл. Одержану суспензію наночастинок магнетиту з концентрацією 4 г/л озвучували з використанням УЗ-диспергатора УЗДН-2Т для отримання однорідної дисперсії. Як було показано в подальшому за допомогою методу ТЕМ, середній розмір наночастинок магнетиту становив близько 20 нм.

*Синтез наноферогелів.* 2,3 г НПА, 0,0393 г МБА, 0,1124 г додецилсульфату натрію, 5 мл суспензії магнетиту, стабілізованого цитратною кислотою, 0,115 г АК і 135 г дистильованої води перемішували на магнітній мішалці з пропусканням аргону протягом 2 хв. Після цього суміш переносили до тригорлого реактора з вертикальною мішалкою та термометром, додавали 10 мл 0,93 %-го розчину ПСК. Синтез за умов постійного перемішування та барботації аргону проводили при 60–70 °С протягом 6 год, після чого вміст реактора відфільтровували через фільтрувальний папір для видалення механічних домішок. Детальніше синтез наногелів на основі НПА описувався нами раніше [13]. Електронні мікрофотографії (ТЕМ) одержані з використанням електронного мікроскопа JEOL JEM 1230 (Японія). Очищення нанорозмірних суспензій проводили шляхом багаторазової заміни води, а концентрування нано(феро)гелів здійснювали за допомогою магнетизації суспензій шляхом накладання постійного магнітного поля.

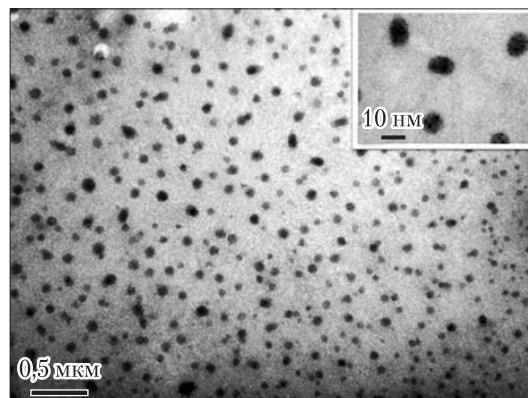
*Термоініційовані фазові переходи* в наноферогелях досліджували шляхом вимірювання світлопропускання при довжині хвилі 500 нм та різних температурах суспензій наногелів з використанням УФ спектрометра “Specord M 40”.

*Кінетику вивільнення* протипухлинного препарату доксорубіцину також досліджували з використанням УФ спектрометра “Specord M 40” (максимум поглинання 480 нм).

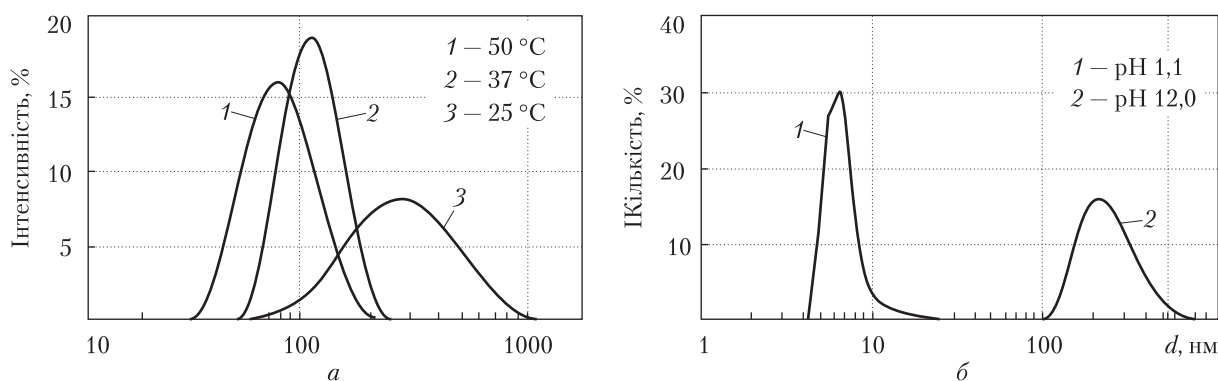
*Дзета-потенціал* синтезованих нано(феро)гелів та їх розподіл за розмірами визначали методом динамічного розсіювання світла з використанням Zetasizer Nano ZS Malvern Instruments (кут розсіювання ( $d$ ) – 173°; ( $\zeta$ ) – 13°), який обладнаний лазером He-Ne, що працює при  $\lambda = 633$  нм і має робочий діапазон від 0,6 нм до 6 мкм. Дані трьох вимірів за різних температурних умов (25; 37 і 50 °С) для кожного зразка подавалися за середнім розміром (Z-Average), а також інтенсивністю розподілу (індекс полідисперсності) відповідно до міжнародного стандарту ISO13321.

Розмір носіїв лікарських засобів має першочергове значення, оскільки наночастинок з діаметром менше 200 нм можуть проникати всередину клітин і не видаляються з кровоносної системи макрофагами, завдяки чому подовжується термін їх циркуляції в організмі. Як видно з наведених на рис. 1 електронних мікрофотографій (ТЕМ), синтезовані наногелі характеризуються однорідністю форми та розміру і мають середній діаметр близько 100 нм. При збільшенні (див. рис. 1, вставка) можна помітити інкорпоровані до складу наноферогелів наночастинок магнетиту розміром близько 10 нм. Отримані зображення добре корелюють з результа-

**Рис. 1.** Мікрофотографії (ТЕМ) синтезованих наноферогелів на основі співполімеру НІПА – АК з інкорпорованим магнетитом



**Рис. 2.** Розподіл за розміром нано(феро)гелю на основі співполімеру НІПА – АК з інкорпорованим магнетитом залежно від температури (а) і величини рН (б)

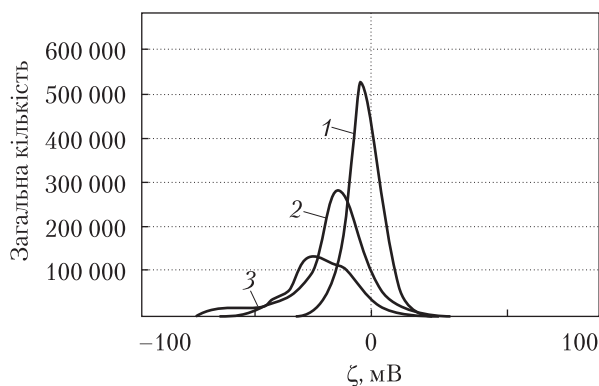


тами вимірювання динамічного світлоорозсіювання. Показано, що середній розмір синтезованих гідрогелів на основі НІПА та АК становить близько 100–200 нм і залежить від температури та величини рН, так само, як і величина дзета-потенціалу наночастинок.

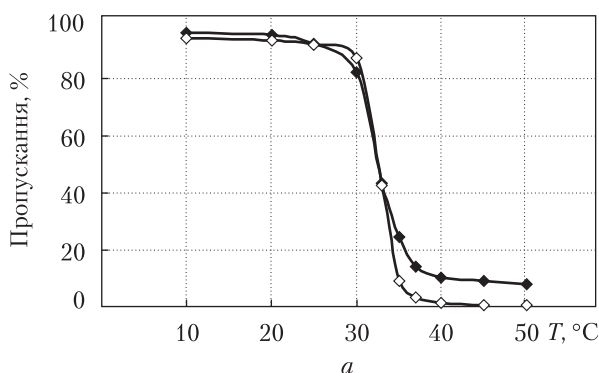
За умов нагрівання вище НКТР та підкислення оточуючого середовища діаметр їх наночастинок зменшується. Так, встановлено, що середній розмір наночастинок співполімерних гідрогелів на основі НІПА та АК під час нагрівання від 25 до 50 °С зменшується у 3–5 разів, що є наслідком термоіндукованого фазового переходу від набухлого до сколапсованого стану гідрогелю (рис. 2, а). Водночас у кислій області рН розмір наноферогелів становить близько 10 нм (див. рис. 2, б), тоді як у лужному середовищі збільшується приблизно на порядок. Відзначимо, що вказані процеси є зворотними і подальше охолодження наногелів (так само, як і зростання величини рН) спричиняє збільшення їх розмірів до вихідних значень.

Вказана поведінка нанорозмірних гідрогелевих матриць створює передумови для спонтанного адресного вивільнення інкорпорованих протипухлинних препаратів, насамперед доксорубіцину (див. рис. 2), під час їх нагрівання у прийнятному діапазоні температур, наприклад, у разі лікарської гіпертермії чи контакту з ураженими клітинами, для яких характерна кисла величина рН.

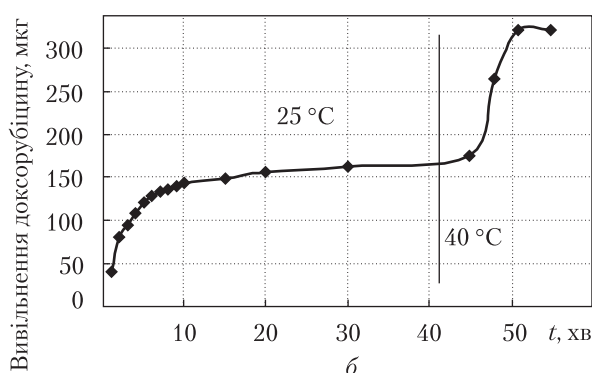
Також показано (рис. 3), що з підвищенням температури в діапазоні від 25 до 37 °С і, особливо, до 50 °С збільшується (за абсолютною величиною) дзета-потенціал, що свідчить про зростання агрегативної стійкості відповідних колоїдних систем і зумовлює можливість



**Рис. 3.** Дзета-потенціал нано(феро)гелю на основі співполімеру НІПА – АК з інкорпорованим магнетитом при 25 °С (1), 37 °С (2) і 50 °С (3)



**Рис. 4.** Вплив температури на світлопропускання для неочищеного (1) та очищеного (2) нано-гелю на основі НІПА і АК з інкорпорованим магнетитом при рН 7 (а) та кінетика вивільнення доксорубіцину з нього залежно від температури (наноферогель насичувався розчином препарату з концентрацією  $2,5 \cdot 10^{-2}$  %) (б)



використання синтезованих наносуспензій для лікарської гіпертермії. Така закономірність може пояснюватися розривом міжмолекулярних водневих зв'язків, які зумовлюють агрегацію з посиленням броунівського руху під час нагрівання макромолекул НІПА.

Беручи до уваги медичну сферу застосування синтезованих наноферогелів, надзвичайно важливою проблемою є їх відмивання від непрореагованих мономерів та інших вихідних реагентів. Реакція гелеутворення ніколи не відбувається з виходом 100 %, а практично всі вихідні акрилові мономери токсичні [14], на відміну від отриманих полімерів. Відмивання макрогелів медичного призначення переважно здійснюють за допомогою тривалого екстрагування (протягом 4–10 діб) непрореагованих реагентів придатним розчинником (переважно водою) шляхом його багаторазової заміни. Відмивання нанорозмірних гідрогелів можна істотно інтенсифікувати шляхом діалізації – ультрафільтраційної мембранної технології, що передбачає багаторазову заміну розчинника зі збереженням сталого об'єму. При цьому вихідна концентрація наногелю не змінюється, що дає змогу запобігати агрегації наночастинок. Використовувалися мембранні фільтри cutoff 100 кДа. Такі мембрани затримують компоненти суспензії з більшою молекулярною масою. Менші молекули, такі як мономери, ініціатори, розчинники, вільно проникають через мембрану. Одразу після синтезу концентрація непрореагованого НІПА значно перевищує допустимий рівень. Після 5-разової зміни розчинника концентрація мономера зменшується в 50 разів, а після 7-разової заміни – більш ніж у 500 разів, що дає змогу застосовувати синтезовані гідрогелі для створення виробів медичного призначення.

У випадку макроголів температуру їх фазового переходу між набухлим та сколапсованим станом (що визначає можливість керування їх фізико-хімічними властивостями, насамперед дифузійними) визначають гравіметрично, що практично неможливо у випадку наногелів. Однак було показано, що не менш точно температуру фазового переходу можна визначити шляхом вимірювання величини рН. Як видно з рис. 4, а, під дією температури менше 30 °С гідрогелі знаходяться в розгорнутій конформації, тоді як під час нагрівання вище 32 °С (НКТР) відбувається фазовий перехід до компактного сколапсованого стану завдяки руйнуванню водневих зв'язків між молекулами води та гідрофільними амідними групами НІПА, спричиненому броунівським рухом, а також посиленню гідрофобних взаємодій ізопропільних груп НІПА. У результаті спостерігається різке зменшення світлопропускання дисперсій, а температура фазового переходу становить для наноферогелів близько 35 °С. З аналізу рис. 4, б випливає, що при 25 °С вивільнення протипухлинного препарату доксорубіцину завершується через 30–40 хв, тоді як нагрівання вище НКТР спричиняє спонтанне вивільнення препарату зі сколапсованого гідрогелю.

Таким чином, синтезовані нано(феро)гелі на основі НІПА, АК та магнетиту завдяки їх унікальним властивостям являють собою перспективний матеріал для створення терапевтичних систем адресної доставки і керованого вивільнення лікарських засобів.

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Park W., Park S.j., Na K. Potential of self-organizing nanogel with acetylated chondroitin sulfate as an anti-cancer drug carrier. *Colloid. Surfaces B.* 2010. **79**. P. 501–508.
2. Soppimath K.S., Aminabhavi T.M., Kulkarni A.R., Rudzinski W.E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J. Control.Release.* 2001. **70**. P. 1–20.
3. Mitra S., Gaur U., Ghosh P., Maitra A. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *J. Control.Release.* 2001. **74**. P. 317–323.
4. Agiotis L., Theodorakos I., Samothrakitis S., Papazoglou S., Zergioti I., Raptis Y.S. Magnetic manipulation of superparamagnetic nanoparticles in a microfluidic system for drug delivery applications. *J. Magn. Magn. Mater.* 2016. **401**. P. 956–964.
5. Dilnawaz F., Singh A., Mohanty C., Sahoo S.K. Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy. *Biomaterials.* 2010. **31**. P. 3694–3706.
6. Yallapu M.M., Jaggi M., Chauhan S.C. Design and engineering of nanogels for cancer treatment. *Drug Discovery Today.* 2011. **16**. P. 457–463.
7. Morinloto N., Qiu X.P., Winnik F.M., Akiyoshi K. Dual stimuli-responsive nanogels by self-assembly of polysaccharides lightly grafted with thiol-terminated poly(N-isopropylacrylamide) chains. *Macromolecules.* 2008. **41**. P. 5985–5987.
8. Chang B., Sha X., Guo J., Jiao Y., Wang C., Yang W. Thermo and pH dual responsive, polymer shell coated, magnetic mesoporous silica nanoparticles for controlled drug release. *J. Mater. Chem.* 2011. **21**. P. 9239–9247.
9. Liu C., Guo J., Yang W., Hu J., Wang C., Fu S. Magnetic mesoporous silica microspheres with thermo-sensitive polymer shell for controlled drug release. *J. Mater. Chem.* 2009. **19**. P. 4764–4770.
10. Oh N. M., Oh K.T., Baik H.J., Lee B.R. A self-organized 3-diethylaminopropyl-bearing glycol chitosan nanogel for tumor acidic pH targeting: In vitro evaluation. *Colloid. Surfaces B.* 2010. **78**. P. 120–126.
11. Bae Y., Nishiyama N., Fukushima S., Koyama H., Yasuhiro M., Kataoka K. Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with Intracellular pH-triggered drug release property: tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy. *Bioconjugate Chem.* 2005. **16**. P. 122–130.
12. Yadavalli T., Ramasamy S., Chandrasekaran G. Dual responsive PNIPAM–chitosan targeted magnetic nanoparticles for targeted drug delivery. *J. Magn. Magn. Mater.* 2015. **380**. P. 315–320.

13. Konovalova V.V., Samchenko Yu.M., Kryklya S.O., Scherbakov S.M., Burbank A.F., Ulberg Z.R. Synthesis and characterization of multi-responsive nano-sized hydrogel based on *N*-isopropylacrylamide and magnetite. *J. Appl. Chem. Sci. Intern.* 2016. **6**. P. 132–140.
14. Staples C.A., Murphy S.R., McLaughlin J.E., Leung H.W., Cascieri T.C., Farr C.H. Determination of selected fate and aquatic toxicity characteristics of acrylic acid and a series of acrylic esters. *Chemosphere*. 2000. **40**. P. 29–38.

Надійшло до редакції 26.12.2016

## REFERENCES

1. Park, W., Park, S., j. & Na, K. (2010). Potential of self-organizing nanogel with acetylated chondroitin sulfate as an anti-cancer drug carrier. *Colloid. Surfaces B.*, 79, pp. 501-508.
2. Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkarni, A.R. & Rudzinski, W.E. (2001). Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J. Control. Release*, 70, pp. 1-20.
3. Mitra, S., Gaur, U., Ghosh, P. & Maitra, A. (2001). Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *J. Control. Release*, 74, pp. 317-323.
4. Agiotis, L., Theodorakos, I., Samothrakitis, S., Papazoglou, S., Zergioti, I. & Raptis, Y.S. (2016). Magnetic manipulation of superparamagnetic nanoparticles in a microfluidic system for drug delivery applications. *J. Magn. Magn. Mater.*, 401, pp. 956-964.
5. Dilnawaz, F., Singh, A., Mohanty, C. & Sahoo, S. K. (2010). Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy. *Biomaterials*, 31, pp. 3694-3706.
6. Yallapu, M. M., Jaggi, M. & Chauhan, S. C. (2011). Design and engineering of nanogels for cancer treatment. *Drug Discovery Today*, 16, pp. 457-463.
7. Morinloto, N., Qiu, X. P., Winnik, F. M. & Akiyoshi, K. (2008). Dual stimuli-responsive nanogels by self-assembly of polysaccharides lightly grafted with thiol-terminated poly(*N*-isopropylacrylamide) chains. *Macromolecules*, **41**, pp. 5985-5987.
8. Chang, B., Sha, X., Guo, J., Jiao, Y., Wang, C. & Yang, W. (2011). Thermo and pH dual responsive, polymer shell coated, magnetic mesoporous silica nanoparticles for controlled drug release. *J. Mater. Chem.*, 21, pp. 9239-9247.
9. Liu, C., Guo, J., Yang, W., Hu, J., Wang, C. & Fu, S. (2009). Magnetic mesoporous silica microspheres with thermo-sensitive polymer shell for controlled drug release. *J. Mater. Chem.*, 19, pp. 4764-4770.
10. Oh, N. M., Oh, K. T., Baik, H. J. & Lee, B. R. (2010). A self-organized 3-diethylaminopropyl-bearing glycol chitosan nanogel for tumor acidic pH targeting: In vitro evaluation. *Colloid. Surfaces B.*, 78, pp. 120-126.
11. Bae Y., Nishiyama N., Fukushima S., Koyama, H., Yasuhiro, M. & Kataoka, K. (2005). Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with Intracellular pH-triggered drug release property: tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy. *Bioconjugate Chem.*, 16, pp. 122-130.
12. Yadavalli, T., Ramasamy, S. & Chandrasekaran, G. (2015). Dual responsive PNIPAM–chitosan targeted magnetic nanoparticles for targeted drug delivery. *J. Magn. Magn. Mater.*, 380, pp. 315-320.
13. Konovalova, V. V., Samchenko, Yu. M., Kryklya, S. O., Scherbakov, S. M., Burbank, A. F. & Ulberg, Z. R. (2016). Synthesis and characterization of multi-responsive nano-sized hydrogel based on *N*-isopropylacrylamide and magnetite. *J. Appl. Chem. Sci. Intern.*, 6, pp. 132-140.
14. Staples, C. A., Murphy, S. R., McLaughlin, J. E., Leung, H. W., Cascieri, T. C. & Farr, C. H. (2000). Determination of selected fate and aquatic toxicity characteristics of acrylic acid and a series of acrylic esters. *Chemosphere*, 40, pp. 29-38.

Received 26.12.2016

Ю.М. Самченко<sup>1</sup>, Л.А. Керносенко<sup>1</sup>, С.О. Крикля<sup>1</sup>,  
Н.А. Пасмурицева<sup>1</sup>, Т.П. Полторацкая<sup>1</sup>, А.И. Маринин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренко НАН України, Київ

<sup>2</sup> Національний університет пищевих технологій, Київ

E-mail: kernosenko@ukr.net

#### рН- И ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НАНО(ФЕРРО)ГЕЛИ НА ОСНОВЕ N-ИЗОПРОПИЛАКРИЛАМИДА И АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Синтезованы наноразмерные гидрогели на основе термочувствительного поли-N-изопропилакриламида и его сополимеров с акриловой кислотой, а также нанокompозитов на их основе с инкорпорированным магнетитом со средним размером наночастиц около 100–200 нм. Показано, что размер синтезированных гидрогелевых матриц зависит от температуры и величины рН, так же как и величина дзета-потенциала наночастиц. Так, при нагревании гидрогеля до температуры выше 32 °С средний диаметр наночастиц уменьшается в два–три раза, а при снижении величины рН ниже 5 – в три–пять раз, что создает предпосылки для управляемого высвобождения инкорпорированных противоопухолевых препаратов, прежде всего доксорубина, и применения разработанных феррогелей при лекарственной гипертермии. Инкорпорирование в состав гидрогелевых матриц наноразмерного магнетита обеспечивает возможность адресной локализации разработанных терапевтических систем в непосредственной близости к органу-мишени путем наложения постоянного малоинтенсивного магнитного поля.

**Ключевые слова:** “умные” гидрогели, феррогели, термочувствительные гидрогели, N-изопропилакриламид, акриловая кислота, магнетит, дзета-потенциал, доксорубин.

Yu.M. Samchenko<sup>1</sup>, L.O. Kernosenko<sup>1</sup>, S.O. Kryklya<sup>1</sup>,  
N.O. Pasmurtseva<sup>1</sup>, T.P. Poltoratska<sup>1</sup>, A.I. Marynin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> F.D. Ovcharenko Institute of Biocolloidal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

<sup>2</sup> National University of Food Technologies, Kiev

E-mail: kernosenko@ukr.net

#### рН- AND THERMOSENSITIVE NANO(FERRO)GELS BASED ON N-ISOPROPYLACRYLAMIDE AND ACRYLIC ACID

Nanosized hydrogels based on thermosensitive poly-N-isopropylacrylamide, copolymers with acrylic acid, and their nanocomposites with incorporated magnetite nanoparticles (approximate particle size of 100-200 nm) are synthesized. It was shown that the hydrogel matrix size and the zeta potential of nanoparticles depend on the temperature and pH. The diameter of nanoparticles is reduced by 2-3 times, if the hydrogel is heated up to 32 °C, and by 3-5 times, if pH decreases below 5. This creates conditions for the controllable release of incorporated anticancer drugs (in particular, doxorubicin) and for using nanogels in therapeutic hypothermia. Incorporation of nanosized magnetite into the hydrogel matrices provides a controlled localization of therapeutic systems in close proximity to target organs by applying a low-intensity constant magnetic field.

**Keywords:** “smart” hydrogels, ferrogels, thermosensitive gels, N-isopropylacrylamide, acrylic acid, magnetite, zeta potential, doxorubicin.