

Р. С. Тарас, В. Я. Самарик, З. Я. Надашкевич, В. О. Ільчук, М. І. Нагорняк
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ МАГНІТОНАПОВНЕНИХ ПЕРЕХРЕСНО-ЗШИТИХ ЧАСТИНОК ПОЛІЕСТЕРУ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ГЛУТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ, ДВОХАТОМНИХ СПИРТІВ ТА ГЛІЦЕРИНУ

© Тарас Р. С., Самарик В. Я., Надашкевич З. Я., Ільчук В. О., Нагорняк М. І., 2015

Отримано магнітонаповнені перехресно зшиті частинки поліестеру на основі похідних глутамінової кислоти, двохатомних спиртів та гліцерину. Такі поліестери було одержано в умовах реакції Стегліха при 15°C. Прищеплення поліестеру до магнетиту відбувається за рахунок модифікації частинок магнетиту 3-амінопропіл-триетоксисиланом. Не модифікований магнетит не можна використати для прищеплення до його поверхні поліестеру, оскільки має здатність до коагуляції. Показано, що формування перехресно-зшитого каркасу структурованого гелю визначається кількістю модифікатора поверхні.

Ключові слова: поліестери, магнетит, модифікація поверхні.

Magnet-containing cross-linked polyester particles based on the derivatives of glutamic acid, diatomic alcohols, and glycerol have been obtained. The polyester synthesis has been carried out under the Steglich reaction conditions at 15°C. Covalent grafting of polyester onto magnetite surface is due to the modification of magnetite particles with 3-aminopropyltriethoxysilane. Unmodified magnetite cannot be used for covalent grafting because of its coagulation capacity. The study results demonstrate that the formation of the cross-linked scaffold of the structured gel is defined by the amount of surface modifier.

Key words: polyester, magnetite, surface modification.

Постановка проблеми. Останніми роками особливої уваги набуло питання створення лікарських форм, які забезпечують цільову доставку лікарських засобів на полімерних носіях. Звичайно, висока концентрація лікарських засобів у зоні організму, яка потребує лікування, значно пришвидшує процес одужання. Проте з процесом виведення метаболітів носія не все так однозначно, оскільки введені полімерні носії можуть порушувати метаболічні процеси, і їх важко відстежувати в організмі. Виходом з цієї проблеми може бути створення носіїв лікарських засобів, які легко піддаються екскреції або ж створення носіїв, ковалентно закріплених на поверхні частинок, які можна легко відстежувати в організмі.

Одними з таких частинок, які легко можна відстежувати в організмі є частинки нанорозмірного магнетиту, Fe₃O₄. Речовини можна класифікувати за їх відповіддю на вплив зовнішнього магнітного поля. Опис орієнтацій магнітних моментів (векторів взаємодії з магнітним полем) у речовині допомагає визначити різні форми магнетизму, що спостерігаються у природі. Розрізняють п'ять основних типів магнетизму: діамагнетизм, парамагнетизм, феромагнетизм, антиферомагнетизм, феримагнетизм. За дії зовнішнього магнітного поля атомні вихреві струми, що виникають через орбітальний рух електронів, відштовхуються від прикладеного зовні магнітного поля. Всі речовини володіють таким типом слабого відштовхування від магнітного поля, що має назву діамагнетизму. Однак діамагнітна взаємодія є відносно слабкою, в результаті будь-яка інша форма магнітної взаємодії, якою також може володіти речовина, зазвичай переважає ефекти вихрового електронного струму. З погляду електронної конфігурації речовини діамагнетизм

спостерігається у речовинах із заповненими електронними оболонками, при цьому магнітні моменти спарені і загалом нівелюють один одного.

Усі інші типи магнетизму, що спостерігаються у речовинах, частково зумовлені наявністю неспарених електронів у електронних оболонках їх атомів. Речовини, в яких магнітні моменти атомів неспарені, виявляють парамагнітні властивості. У зв'язку із цим так звані парамагнетики мають магнітні моменти без дальнього просторового впорядкування і малу додатну магнітну сприйнятливість ($\chi \approx 0$), тобто притягуються магнітним полем.

Феромагнетики (наприклад, Fe, Co, Ni) – речовини, в яких орієнтовані атомні магнітні моменти мають однакову величину, що може сильно підвищувати щільність магнітного потоку. Крім того, орієнтовані моменти у феромагнетиках можуть забезпечувати спонтанну намагніченість за відсутності зовнішнього магнітного поля та температури, нижчої за певний критичний рівень (так звану точку Кюрі). Речовини, атомні магнітні моменти яких мають однакову величину, але впорядковані антипаралельно, проявляють антиферомагнітні властивості (наприклад, FeSO₄, FeO, FeS). Обмінна взаємодія призводить до того, що результуюча намагніченість магнітних моментів дорівнює нулю.

Феромагнетики – матеріали, в яких магнітні моменти атомів (або іонів) різних підгруп мають антипаралельну орієнтацію, як і в антиферомагнетиках, але моменти різних підгруп нерівні, тому результуючий момент не дорівнює нулю (наприклад Fe₃O₄, Fe₃S₄).

Магнетит активно використовується для видалення різноманітних органічних речовин, закріплених на його поверхні, будучи контрастною речовиною в магнітно-резонансній томографії (МРТ). Ще однією його перевагою є збільшена площа поверхні відносно об'єму. Недоліком частинок магнетиту як носія можна вважати тенденцію до агломерації, що легко усувається модифікацією поверхні.

Отже, пропонується створити полімерні носії, закріплені на поверхні магнетиту, для підвищення контролю носія в організмі. Магнітні нанорозмірні частинки, покриті полімером-носієм із закріпленим лікарським засобом в сітці полімеру, можна як доставити до органу, який потребує лікування, так і вивести з нього в полі магнітних сил, тим самим забезпечуючи високу керованість і напрямленість лікування.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Модифікацію поверхні магнетиту широко описано в літературі. Зокрема для модифікації поверхні успішно використовують модифікований метод Штобера [1], який ґрунтується на гідролізі алкоксидів кремнію у водно-спиртовому середовищі в присутності гідроксиду амонію як каталізатора. Повний гідроліз алкоксидів кремнію призводить до утворення SiO₂, частковий – до поліалкоксисилоксанів. У ряді робіт [2, 3, 6] описано модифікацію поверхні магнетиту за допомогою тетраетоксисилану, амінопропілтриетоксисилану, що дає змогу прищеплювати до поверхні модифікованого магнетиту полімерні ланцюги, білки та різноманітні біологічно активні речовини.

У попередніх повідомленнях [4] повідомлялось про створення структурованих полімерів поліестерного типу на основі дикарбонових α -амінокислот та поліетердіолів поліоксиетиленового (PEG) та поліоксипропіленового ряду (PPG) та зшивача гліцерину. Зокрема було показано, що поліестери цього типу можна одержати незворотною поліконденсацією за реакцією Стегліха. У низці робіт було проілюстровано, що ці поліестери володіють значною поверхневою активністю, суттєво понижаючи поверхневий натяг на межі вода–повітря та мають здатність утворювати самостабілізовану дисперсію в водному середовищі нано- та мікрометричного розміру. Також водні дисперсії цих поліестерів здатні солюбілізувати значні кількості нерозчинних та погано розчинних у воді органічних сполук, транспортувати ці сполуки в ліофільні фази та вивільняти їх в ці середовища [5]. Закріплення таких структурованих поліестерів на поверхні магнетиту виглядає цікавою задачею, оскільки дозволить контролювати їх введення і виведення з організму.

Мета роботи – дослідження формування перехресно-зшитої структури поліестеру амфіфільної природи з ковалентним прищепленням до магнетиту.

Експериментальна частина. Для синтезу наночастинок магнетиту в процесі співосадження в тригорлий реактор вміщували 0,01 моль $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ та 0,005 моль $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, після чого солі були розчинені у 50 мл дистильованої води. Реактор нагрівали на водяній бані до 80°C при інтенсивному перемішуванні і барботуванні аргоном, після чого прикапували 25 мл 25 % водного розчину аміаку. Після цього інтенсивно перемішували 30 хвилин. Синтезований магнетит промивали в магнітному полі дистильованою водою.

Промитий магнетит диспергували у 20 мл води, додали 1 г олеату натрію і інтенсивно перемішували 1 год. Отриману суспензію підкислили 1М розчином HCl до $\text{pH} = 4-5$. Магнетит при цьому випадає в осад. Осад диспергували у 230 мл сухого хлороформу і додали ще 20 мл ацетону.

Для видалення крупної фракції магнетиту дисперсію магнетиту у хлороформово-ацетоновому дисперсійному середовищі розділяли седиментацією. Із отриманого фугату відганяли азеотроп ацетон-хлороформ. Отриману дисперсію Fe_3O_4 /хлороформ використовували на наступній стадії модифікації.

Для функціоналізації поверхні магнетиту було використано 3-амінопропілтриетоксисилан (APTES). Процес проводили так: 0,46мл дисперсії Fe_3O_4 /хлороформ ($T=0.0114\text{г/мл}$) змішують із 51 мл абсолютного етилового спирту, вміст реактора при цьому нагрівали до 60°C при інтенсивному механічному перемішуванні і прикапували суміш 5 мл APTES в 6,65 мл 25 % NH_3 і 8,35 мл абсолютного етилового спирту. Після прикапування розчину APTES реакційну масу витримували ще 6 годин при нагріванні і інтенсивному перемішуванні, після чого залишили на 12 годин. Після синтезу модифікований магнетит тричі промивали в полі магнітних сил абсолютним етиловим спиртом. Осад знову диспергували у хлороформі і відганяли азеотроп етиловий спирт-хлороформ. Визначення кількості кополіестеру, прищепленого до поверхні магнетиту, визначали за допомогою елементного аналізу. Схематично процес одержання магнетиту Fe_3O_4 та модифікованого магнетиту 3-амінопропілтриетоксисиланом Fe_3O_4 /APTES наведено на рис. 1.

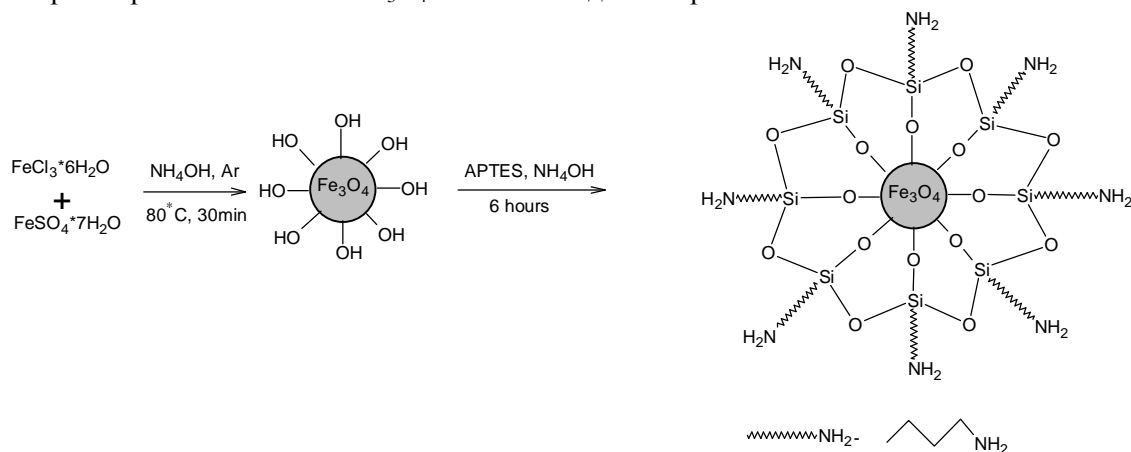
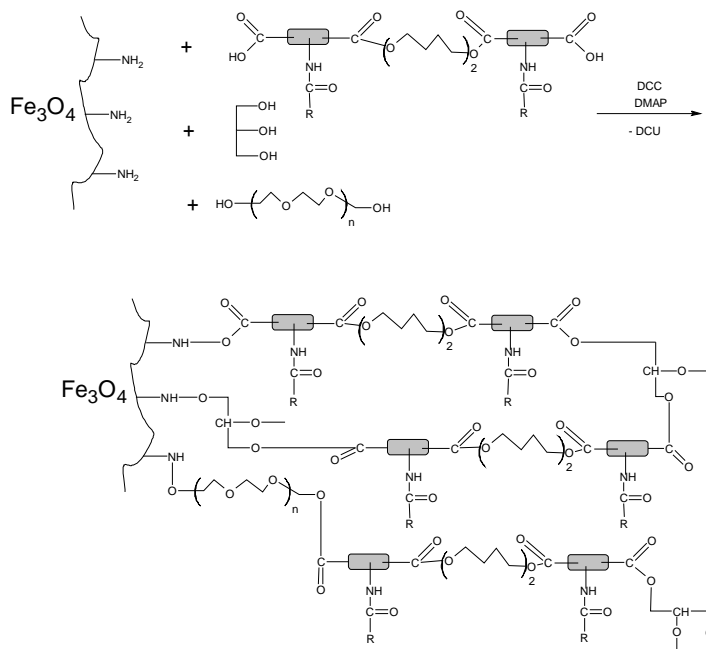


Рис. 1. Процес одержання магнетиту і модифікація його поверхні

Для одержання Fe_3O_4 /APTES – полімерна оболонка, 0,35г кислотного блоку GluL-1,4BDO-GluL(N-лаурилглутамінова кислота-1,4-бутандіол-N-лаурилглутамінова кислота), 0,707 г PEG-1500(поліетиленгліколь-1500 а. о. м.) та 0,005 г гліцерину, розчинили у 3,11 мл дисперсії Fe_3O_4 /APTES ($T=0,0052\text{ г/мл}$), охолодивши до 5°C , додали 4,8 г розчину N, N'-дициклокарбодііміду (DCC) ($w=4,52\%$) та 4,35 г розчину 4-диметиламінопіридину (DMAP) ($w=0,176\%$) у хлороформі. Після цього реакційну масу було нагріто до 15°C та проведено поліконденсацію в умовах реакції Стегліха [4]. Отриманий так магнетит, покритий полімерною оболонкою, було відокремлено від реакційного середовища в полі магнітних сил та промито сухим хлороформом.

Результати і обговорення. За способом, описаним в межах цього повідомлення, перехресно-зшитий каркас формується одночасно з прищепленням його до поверхні магнетиту.

У повідомленні [4] описано механізм і деякі особливості утворення просторової сітки поліестеру методом поліконденсації за Стегліхом з використанням як структуруючого агенту гліцерину. Присутність аміногруп на поверхні магнетиту дає змогу формувати ковалентне прищеплення під час одержання кополіестеру за Стегліхом за схемою, наведеною на рис. 2.



Структура А

Рис. 2. Ковалентне прищеплення кополіестеру до поверхні магнетиту в умовах реакції Стегліха

З літератури відомо, що взаємодія активованої форми N, N'-дициклокарбодііміду (DCC) карбоксильної групи з аміногрупою проходить значно швидше, ніж реакція Стегліха – взаємодія гідроксильної групи з активованою DCC формою карбоксильної групи в присутності 4-диметиламінопіридину (DMAP). Для взаємодії аміногрупи немає необхідності використовувати нуклеофільну добавку. Через значно вищу реакційну здатність аміногрупи перебіг реакції прищеплення до поверхні проходить із співрозмірною швидкістю за реакцією Стегліха, незважаючи на те, що кількість поверхневих аміногруп є значно меншою.

Отже, формування перехресно-зшитого каркаса кополіестеру зображено на рис. 3.

Результати досліджень показали, що в описаних умовах на поверхні магнетиту закріплюється лише від 1,5 до 20 % поліестеру, що утворюється залежно від умов одержання.

Склад поліестеру, за даними елементного аналізу, що ковалентно прищепився до поверхні магнетиту, практично повністю збігається з складом поліестеру, що нагромадився в об'ємі.

Проведені дослідження показали, що на кількість поліестеру, який ковалентно закріпився на поверхні, впливає кількість модифікатора, яку було використано на стадії модифікації магнетиту. За описаною в літературі методикою для модифікації магнетиту використовують 3-амінопропілтриетоксисилан. У методиці пропонуються співвідношення $2,14 \cdot 10^{-2}$ моль АРТЕС/ $2,26 \cdot 10^{-3}$ моль магнетиту. При такому співвідношенні в наших дослідженнях спостерігалось максимальне прищеплення до поверхні (16 % від загальної кількості). У межах проведених досліджень виявили, що цього співвідношення не можна зменшувати. Зменшення кількості модифікатора поверхні призводить до стрімкого пониження ефективності прищеплення. Тому уже при співвідношення $2,14 \cdot 10^{-3}$ моль АРТЕС/ $2,26 \cdot 10^{-3}$ моль спостерігали лише 1,5 % прищеплення полімеру від загальної кількості в порівняльних умовах.

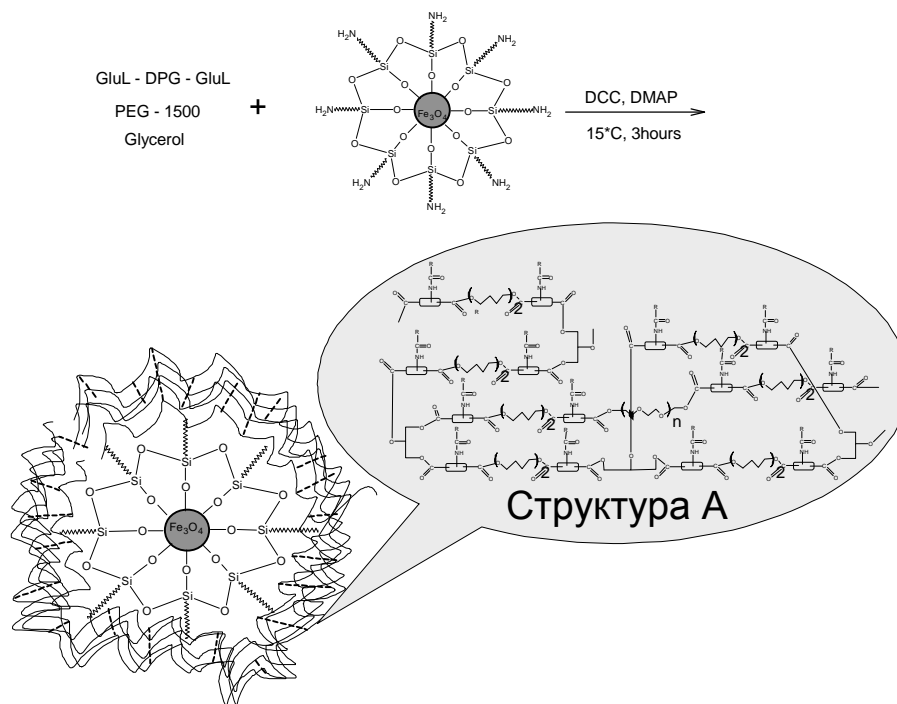


Рис. 3. Формування перехресно-зшитого каркаса поліестеру на поверхні магнетиту

Висновки. Модифікація поверхні магнетиту в межах цього повідомлення реалізується за рахунок попередньо проведеної модифікації поверхні 3-амінопропілтриетоксисиланом. Цілком виправданими є значні надлишки модифікатора поверхні відносно кількості взятого магнетиту. Встановлено, що пониження кількості модифікатора призводить до різкого пониження процесу прищеплення структурованого гелю до поверхні магнетиту.

1. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range, W. Stober, A. Fink, E. Bohn// *Journal of colloid and interface science* 26, 62-69 (1968).
2. Characterization of modified magnetite Nanoparticles for albumin immobilization, A. K. Bordbar, A. A. Rastegari, R. Amiri, E. Ranjbakhsh, M. Abbasi, A. R. Khosropour // *Biotechnology Research International*, vol. 2014, article ID 705068, 6 pages.
3. Fluorescent magnetic bioprobes by surface modification of magnetite nanoparticles., Paula C. Pinheiro, Ana L. Daniel-da-Silva, Daniela S. Tavares, M. PilarCalatayud, Gerardo F. Goya and Tito Trindade // *Materials*2013, 6,3213-3225; doi: 10/3390/ma6083213.
4. Кополімеризація похідних α -амінокислот з діолами в присутності гліцерину, Р. С. Тарас, М. І. Нагорняк, В. О. Ільчук, В. Я. Самарик, С. А. Воронов // *Вісник Нац. ун-ту „Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – 2014. – №787. – С409–413.
5. Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature Sergiy Varvarenko, Ihor Tarnavchuk, Andriy Voronov, Nataliia Fihurka, Iryna Dron, Nataliia Nosova, Roman Taras, Volodymyr Samaryk, StanislavVoronov // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2013. – Vol.7. N.2. – P.164–168.
6. Synthesis and characterization of Fe_3O_4 Nanoparticles with perspectives in Biomedical Applications, J. Mamani, L. Gammara, G. Brito//*Research* 2014; 17(3), p. 542–549.