

Є.В. Пилипчук, Ю.О. Зубчук, А.Л. Петрановська, С.П. Туранська, П.П. Горбик

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НАНОКОМПОЗИТІВ Fe₃O₄/ГІДРОКСОПАТИТ/НАМІДРОНОВА КИСЛОТА/ ДІЕТИЛЕНТРИАМІНПЕНТАОЦТОВА КИСЛОТА/Gd³⁺

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, E-mail: y.zubchuk@ukr.net

Відпрацьована методика синтезу нового Gd-вмісного магніточутливого наноконкомпозиту на основі однодомного магнетиту: Fe₃O₄/гідроксопатит (ГА)/намідронова кислота (ПК)/діетилентриамінпентаоцтова кислота (ДТПК)/гадоліній (ДТПК-Gd) (Fe₃O₄/ГА/ПК/ДТПК/Gd³⁺). Методами ІЧ спектроскопії, рентгенофазового аналізу та ЯМР спектроскопії вивчено його склад та структуру. Синтезовані наноконкомпозити можуть бути використані в медицині і біології, зокрема, в нейтронозахонній терапії, з функціями новітніх комплексних лікарських засобів радіотерапевтичної та діагностичної дії, цільової доставки в органи-мішені, накопичення та утримування за допомогою зовнішнього магнітного поля.

Ключові слова: наночастинки магнетиту, гадоліній, діетилентриамінпентаоцтова кислота, намідронова кислота, нейтронозахонна терапія

ВСТУП

Перспективним напрямком розвитку сучасної терапії онкологічних захворювань є реалізація концепції хімічного конструювання магніточутливих наноконкомпозитів з багаторівневою ієрархічною архітектурою та функціями медико-біологічних нанороботів (розпізнавання мікробіологічних об'єктів у біологічних середовищах; цільова доставка лікарських препаратів до клітин та органів-мішеней і депонування; комплексна хіміо- та імунотерапія радіаційними, нейтронозахонними, гіпертермічними методами та діагностика в режимі реального часу; адсорбція рештків клітинного розкладу та їх видалення з організму за допомогою зовнішнього магнітного поля), яка на сьогодні отримала наукове обґрунтування та експериментальне підтвердження [1–11].

Використання вказаних наноконкомпозитів у нейтронозахонній терапії (НЗТ) пов'язане з доставкою в клітини пухлин ізотопів з великим перерізом захоплювання теплових нейтронів, наприклад, ¹⁰B, ¹⁵⁷Gd [12]. Ізотопу гадолінію ¹⁵⁷Gd властиве найвище серед стабільних хімічних елементів значення перерізу захоплення теплових нейтронів – 255000 барн. Внаслідок взаємодії їх ядер з тепловими нейтронами відбувається утворення γ-квантів і електронів внутрішньої конверсії (індукована © Є.В. Пилипчук, Ю.О. Зубчук, А.Л. Петрановська, С.П. Туранська, П.П. Горбик, 2015

радіація), які створюють цитоксичний ефект, що приводить до загибелі клітин пухлини. Крім того, залізо- та гадолінійвмісні наноконкомпозити використовують для медичної діагностичної візуалізації методами магніторезонансної томографії (МРТ) в режимах T₁/T₂ реального часу. Так, авторами [13] синтезовано частинки магнетиту інкорпоровані в мікросфери альбуміну розміром 1–5 мікрон. Вивчено біорозподіл та вплив на релаксацію протонів у МРТ.

Щоб запобігти токсичному впливу Gd на організм пацієнтів, його необхідно використовувати у зв'язаному стані, наприклад, утворенням координаційних сполук, зокрема, у комплексах з діетилентриамінпентаоцтровою кислотою (ДТПК) [14]. Вперше про синтез комплексу ДТПК-Gd повідомляється авторами [15], де вказується можливість його використання в МРТ завдяки високому парамагнетизму гадолінію. В роботі вивчено фармакокінетику та токсичність метилглюмінової солі такого комплексу. Мічені йонами гадолінію нанорозмірні частинки магнетиту були отримані авторами [16], модифікуванням поверхні дофаміном та комплексотвірними групами. Автори [17] інкапсулювали наночастинки магнетиту в червоні кров'яні тільця (еритроцити), що дозволяє продовжити циркуляцію наночастинок в крові, зменшуючи

ймовірність їх знешкодження системою лімфоцитів-макрофагів. В літературі зустрічаються повідомлення про отримані методом співосадження колоїдні композити магнетит/гідроксиапатит з високою стабільністю [18]. Частинки ГА мали субмікронний розмір, в них були інкорпоровані частинки магнетиту розміром 5 нм.

Таким чином створення перспективних наноконкомпозитів, формування навколо магніточутливих носіїв щільних оболонкових структур з високою біосумісністю та ефективним комплексоутворенням з іонами гадолінію є актуальним завданням як з наукової, так і практичної точок зору.

Мета роботи – хімічне конструювання магніточутливого наноконкомпозиту з оболонковою структурою в послідовності $Fe_3O_4 \rightarrow$ гідроксиапатит (ГА) \rightarrow памідронова кислота (ПК) \rightarrow діетилентриамінпентаоцтова кислота (ДТПК) $\rightarrow Gd^{3+}$, перспективного для використання в нейтронозахопній терапії. Наноконкомпозити з вказаним порядком організації наноархітектури можуть бути синтезовані методом поверхневої збірки, характеризуватись покращеною біосумісністю та виконувати функції цільової доставки лікарських препаратів до органів-мішеней і депонування за допомогою зовнішнього магнітного поля, комплексної терапії нейтронозахопними та гіпертермічними методами і МРТ-діагностики в бімодальному T_1/T_2 режимі реального часу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Синтез магніточутливого нанорозмірного носія. Вибір нанорозмірного магнетиту як магніточутливого носія лікарських препаратів та вихідного матеріалу для побудови поліфункціонального наноконкомпозиту обумовлено його унікальними фізико-хімічними властивостями, прийнятною біосумісністю, накопиченим досвідом у галузі модифікування поверхні, можливостями керування рухом наночастинок в біологічних середовищах за допомогою зовнішнього магнітного поля, застосування на стадії вилучення з організму методу магнітної сепарації тощо.

Синтез магніточутливого носія – нанорозмірного магнетиту здійснювали рідинно-фазовим методом [14]. Рентгенофазовим аналізом (дифрактометр ДРОН-4-07, випро-

мінювання Cu-аноду, Ni-фільтр, відбиті промені, фокусування за Брегом-Брентано) встановлено фазу Fe_3O_4 . Середній розмір кристалітів Fe_3O_4 визначали за розширенням найбільш інтенсивної лінії (311) по відношенню до інструментальної за рівнянням Шерера з використанням методу апроксимації її профілю та урахуванням дублетності (автоматизована методика). Розмір наночастинок Fe_3O_4 складав від 3 до 24 нм при середніх значеннях 7–10 нм. Вони мають однодоменну структуру і характеризуються практично нульовою залишковою намагніченістю (M_r). До особливостей однодоменного стану магнітних частинок можна віднести однорідність намагніченості при будь-яких значеннях і напрямках поля H , можливість існування не лише у твердотільних феро- і ферімагнітних сплавах і сполуках, але також в рідинах (суспензіях), які отримують диспергуванням відповідних однодомених частинок в рідких середовищах. Для намагнічування до насичення зразків суспензій однодомених феромагнітних частинок, розподілених в діамагнітних матрицях, потрібні поля значно меншої напруженості, ніж у випадку багатодомених. Створення в таких системах магнітної текстури, при якій осі легкого намагнічення частинок орієнтовані в одному напрямку (вісь текстури), приводить до збільшення намагніченості і коерцитивної сили.

Більш детально магнітні властивості однодоменного магнетиту наведені в [19].

Дослідженнями висушених зразків методами атомної та магнітної силової мікроскопії встановлено, що наночастинок магнетиту утворюють агрегати, розмір яких досягає 500 нм, наявності немагнітних фаз не виявлено. Питома поверхня магнетиту, визначена за тепловою десорбцією аргону, становила $S = 90\text{--}180 \text{ м}^2/\text{г}$.

Модифікування поверхні магнетиту гідроксиапатитом. Гідроксиапатиту (ГА) притаманна висока біологічна сумісність, завдяки чому він став необхідним компонентом при створенні медико-біологічних матеріалів широкого функціонального призначення. Нанокансулювання нанорозмірного магнетиту гідроксиапатитом та отримання наноструктур Fe_3O_4 /ГА здійснювали золь-гель методом [20, 21].

Методами рентгенівської фотоелектронної спектроскопії встановлено, що молярне співвідношення Ca:P в покриттях близьке до стехіометричного для ГА і знаходиться в межах

1.67:1.75 (визначено за співвідношенням площ $Fe2p$ -/ $Fe3p$ – ліній). Товщина шару гідроксоапатиту на поверхні наночастинок магнетиту, оцінена за приростом маси нанокompозиту, становила ~ 4 нм.

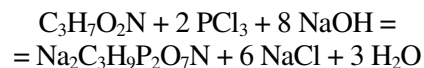
Інфрачервоні Фур'є-спектри зразків реєстрували на спектрометрі Nicolet NEXUS FTIR з використанням приставки дифузного відбиття SMART Collector в діапазоні 400–4000 cm^{-1} (роздільна здатність 8 cm^{-1}).

Синтез наноструктур магнетит/гідроксоапатит/памідренова кислота.

Наступним етапом створення нанокompозитів був синтез на поверхні структур Fe_3O_4 /ГА покриття з похідних памідренової кислоти (амінобісфосфонату). Бісфосфонати відомі високою біосумісністю, селективним зв'язуванням з поверхнею ГА та наявністю вільних «якірних» груп, придатних до подальшої функціоналізації [22–24]. Отже, синтез покриття з похідних амінобісфосфонату на поверхні наноструктур Fe_3O_4 /ГА, наприклад памідренової кислоти, та отримання нанокompозиту Fe_3O_4 /ГА/ПК, приведе до покращення біосумісності структури, функціоналізації поверхні аміногрупами і, як наслідок, підвищить її реакційну здатність та надасть спейсерних властивостей для наступного модифікування діетилентриамінпентаоцтовою кислотою та зв'язування з нею іонів гадолінію шляхом утворення міцних і стабільних ($lgK = 22$ – 23) комплексів.

Для отримання ПК було синтезовано памідронат натрію (ПАМ-Na). Синтез здійснювали наступним чином. В тригорлий реактор об'ємом 250 мл, обладнаний механічною мішалкою, термо-парою та прикrapувальною лійкою, поміщали 4-амінобутанову кислоту (10 г, 0.19 моль), фосфорну кислоту (8 г, 0.19 моль) та метансульфонову кислоту (40 мл). Отриману суміш нагрівали до 65 °С, прикrapували PCl_3 (17.5 мл, 0.4 моль) протягом 20 хв. Потім реакційну суміш витримували при 65 °С протягом 20 год. Отриманий прозорий безбарвний розчин охолоджували до 25 °С та вилили в 100 мл охолодженої до 0 °С води (при енергійному перемішуванні). До отриманого розчину доливали ще 50 мл води та кип'ятили протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С, доводили до рН = 4.3 за допомогою 50-% р-ру NaOH. Отриману суспензію поміщали в холодильник на 2 год за температури 5 °С. Продукт фільтрували та

промивали холодною дистильованою водою та 95 % етиловим спиртом; висушували у вакуумі при 40 °С. В результаті отримували 1.96 г памідронату натрію. Процесу синтезу памідронату натрію відповідає схема:



Для ідентифікування ПАМ-Na було вивчено ІЧ- та ЯМР-спектри (1H та ^{13}C) отриманого продукту (рис. 1).

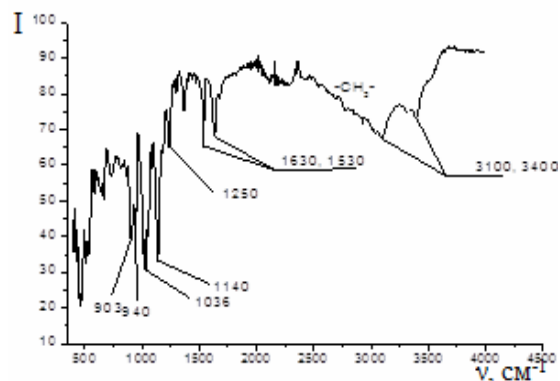


Рис. 1. ІЧ-Фур'є спектр памідронату натрію

Смути в діапазоні 900–1200 cm^{-1} відповідають коливанням зв'язків C–P, P–O, C–O та P=O. Смути 3000–3400 cm^{-1} можна віднести до коливань валентних зв'язків C–H, O–H та N–H, 1500–1650 cm^{-1} – деформаційних коливань зв'язків N–H. Смути при 1630, 1437, 1250 належать коливанням (P=O), 1140 cm^{-1} (P–O–C), 810, 720 cm^{-1} (P–C).

На спектрах 1H ЯМР були присутні два сигнали: 2.1 та 3.2 м.ч. протонів ядер атомів вуглецю 1 та 2 відповідно. На спектрі ^{13}C спостерігались 3 сигнали – 30, 38 та 74 м.ч., які відповідають ядрам атомів вуглецю 3, 2 та 1 відповідно.

Модифікування нанокompозиту Fe_3O_4 /ГА памідреновою кислотою. Наступним етапом було покриття поверхні частинки Fe_3O_4 /ГА памідреновою кислотою. До 3.4 г нанокompозиту Fe_3O_4 /ГА додавали розчин 0.4 г памідронату натрію в 100 мл води. Отриману суспензію перемішували протягом 1 год. Промивали 3 рази дистильованою водою та висушували. В результаті отримували нанокompозит Fe_3O_4 /ГА/ПК. Схематично модель поверхні гідроксоапатиту, модифікованого памідреновою кислотою представлено на (рис. 2). Видно, що адсорбція памідронату на поверхні гідроксоапатиту відбувається за рахунок

утворення водневих зв'язків між протонами аміногруп і гідроксильних груп на поверхні та координування атома кальцію і фосфатних груп. Тому для памідронату спостерігається висока спорідненість і міцний зв'язок з поверхнею гідроксиапатиту. Отже, отриманий композит Fe_3O_4 /ГА/ПК може бути надійною основою для подальшого закріплення до ПК необхідних лігандів.

Як видно з рис. 3, смуга поглинання (СП) 1455 cm^{-1} свідчить про наявність валентних коливань груп CO_3^{2-} в структурі гідроксиапатиту. СП в області 1045 cm^{-1} належить коливанням груп PO_4^{3-} і HPO_4^{2-} структури гідроксиапатиту. СП в області $800\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ обумовлені деформаційними коливаннями тетраедрів PO_4^{3-} .

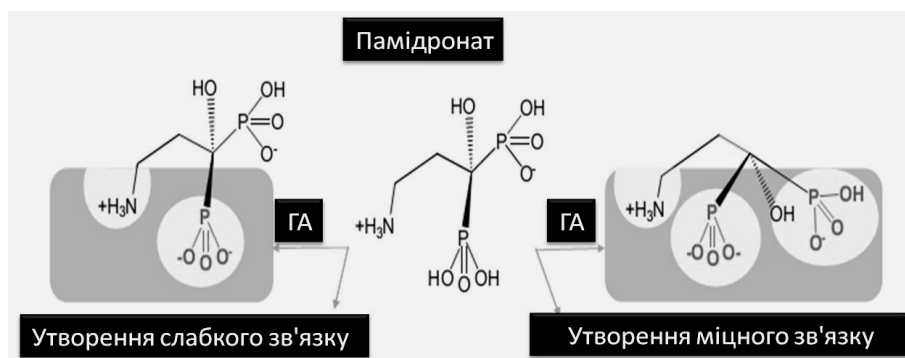


Рис. 2. Модель поверхні гідроксиапатиту, модифікованого памідронною кислотою

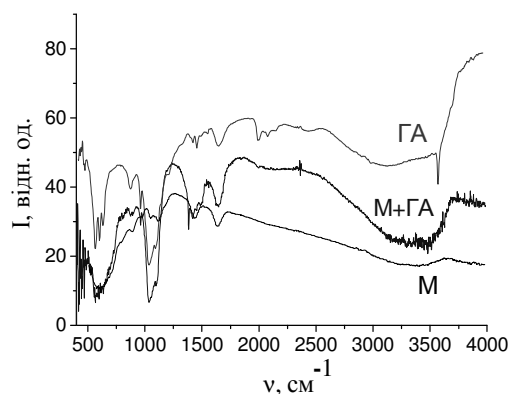


Рис. 3. ІЧ Фур'є-спектри вихідного магнетиту (М), гідроксиапатиту (ГА) і нанокompatиту магнетит/гідроксиапатит (М+ГА)

З рис. 4 видно, що порівняно зі спектром Fe_3O_4 /ГА спостерігається зсув смуги поглинання у височастотній області, який можна пояснити наявністю додаткових зв'язків О–Н в структурі памідронної кислоти. Також з'являється смуга поглинання при 3210 cm^{-1} , яка пояснюється утворенням водневих зв'язків між аміногрупою памідронату та гідроксильною групою гідроксиапатиту. Зберігається смуга поглинання при 1630 cm^{-1} , яку можна віднести до деформаційних коливань зв'язків N–H памідронату.

Таким чином, наведені дані свідчать про утворення нанокompatитів магнетит/

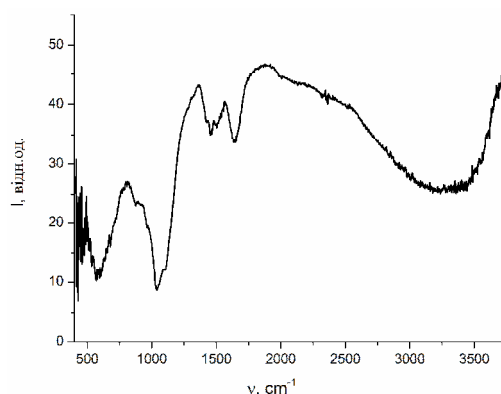


Рис. 4. ІЧ Фур'є-спектр нанокompatиту Fe_3O_4 /ГА/ПК

гідроксиапатит/памідронна кислота (структура Fe_3O_4 /ГА/ПК).

Синтез наноструктур Fe_3O_4 /ГА/ПК/ДТПК. Для приєднання діетилтриамінпентаоцтової кислоти до поверхні нанокompatиту Fe_3O_4 /ГА/ПК необхідно було виготовити її ангідрид (ДТПК-А).

Синтез біс-ангїдриду діетилтриамінпентаоцтової кислоти (ДТПК-А). Для синтезу ДТПК-А 5 г. ДТПК марки «х.ч.» (0.0125 моль) диспергували в 6.8 г піридину марки «х.ч.» (0.086 моль), додавали 6.4 г оцтового ангїдриду марки «х.ч.» (0.063 моль) і

нагрівали до 65 °С та витримували при даній температурі протягом 6 год. Розчин набував жовтого кольору та з часом ставав коричневим. Випадав коричневий осад, який відфільтровували, промивали ацетонітрилом та діетиловим ефіром. Отримували продукт – 3 г коричневого порошку, для якого $T_{пл} = 178$ °С. Мольне співвідношення ДТПК: Ру: $As_2O = 1:6.8:5$.

Для ідентифікації ДТПК-А було проведено дослідження синтезованого продукту методом ІЧ-спектроскопії (рис. 5). Зміщення смуги поглинання карбонільної групи в спектрі з 1730 до 1636 cm^{-1} підтверджує утворення ангідриду. Смуга поглинання в проміжку 3017–2900 cm^{-1} відповідає коливанням зв'язків С–Н. Смуга поглинання в діапазоні 3300–3800 cm^{-1} пов'язана з фізично адсорбованими молекулами води.

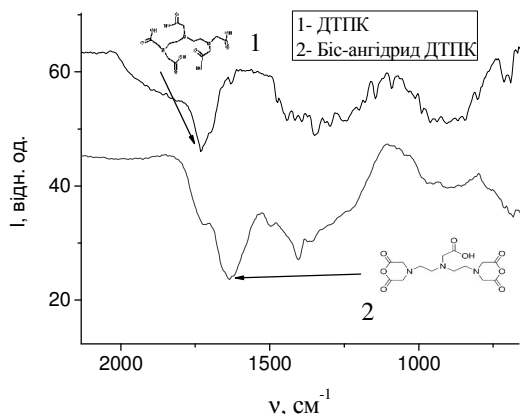


Рис. 5. ІЧ Фур'є-спектр ДТПК (1) та ДТПК-А (2)

Приєднання ДТПК-А до нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ПК$. Для приєднання ДТПК-А до поверхні нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ПК$ в суспензії до 1 г його в 25 мл диметилформаміду (ДМФ) додавали 0.3 г біс-ангїдриду ДТПК. Перемішували протягом 6 год при температурі 60 °С. Отриманий розчин фільтрували, промивали ацетонітрилом, етиловим спиртом, водою до безбарвного кольору. Висушували при 95 °С протягом 3 год. В результаті отримали 1.1 г нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК-А$.

Перетворення $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК-А$ в $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК$. Для перетворення $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК-А$ в $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК$ нанокompозит кип'ятили у дистильованій воді протягом 3 год для повного гїдролїзу всіх ангїдридних груп. Після цього розчин фільтрували та висушували. Підтвердження

утворення саме нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК$ здійснювали методом ІЧ-спектроскопії (рис. 6).

На рис. 6 спостерігається смуга поглинання при 1630 cm^{-1} , яка відповідає карбонільній групі, а поглинання в діапазоні 1380–1420 cm^{-1} пов'язане з деформаційним коливанням груп О–Н карбоксильного залишку, що підтверджує утворення структури ДТПК.

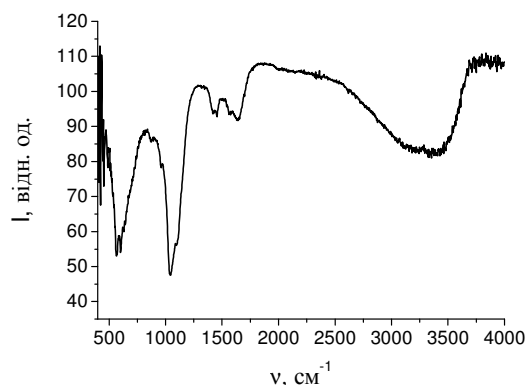


Рис. 6. ІЧ Фур'є-спектр нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК$

Адсорбція гадолїнію (комплексотворення). Заключний етап синтезу нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}$ зводився до адсорбції гадолїнію з водного розчину нітрату гадолїнію(III) марки «х.ч.» та утворення координаційних комплексів Gd^{3+} (координаційне число гадолїнію 9) з карбоксильними групами та нітрогеном залишку ДТПК (рис. 7). Варто зазначити, що у звичайному комплексі ДТПК- Gd аніон ДТПК $^{5-}$ зв'язується з Gd^{3+} п'ятьма атомами кисню карбоксильних груп та трьома нітрогенами аміногруп, дев'яте координаційне місце займає вода [25]. У випадку нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}$ одна карбоксильна група приймає участь в утворенні амідного зв'язку, тому ми вважаємо, що залишок ДТПК займає 7 координаційних місць, інші 2 – вода.

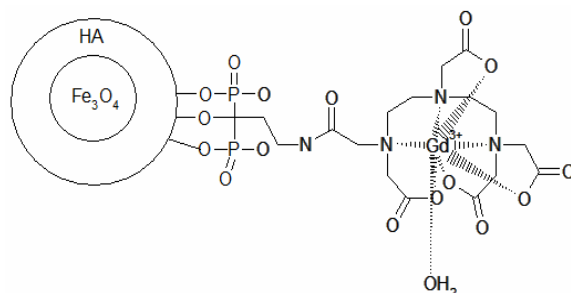


Рис. 7. Схема нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}$

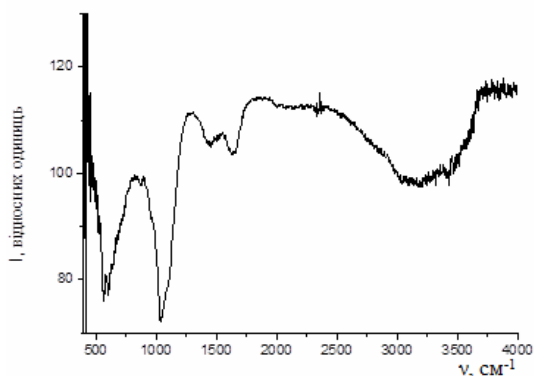
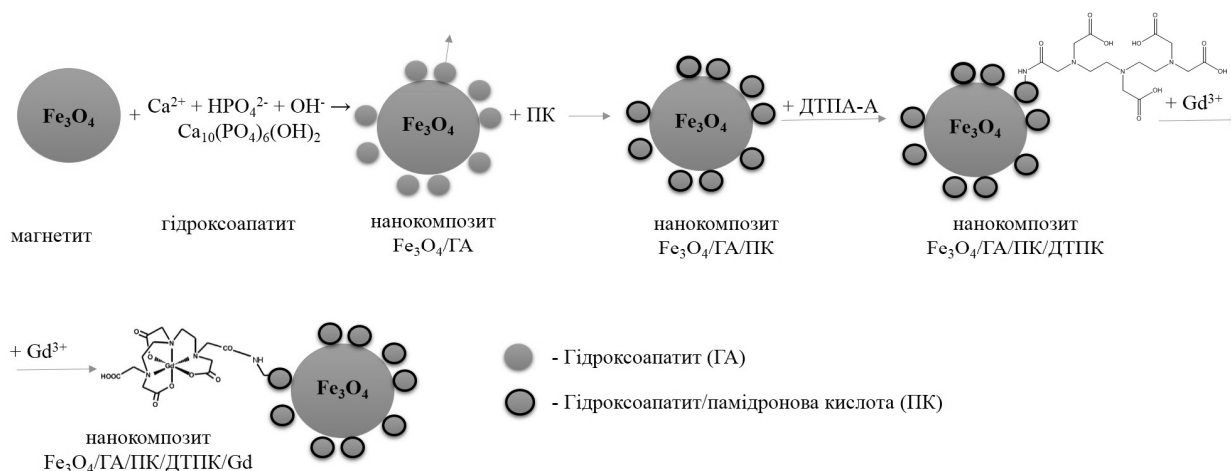


Рис. 8. ІЧ Фур'є-спектр наноккомпозиту Fe_3O_4 /ГА/ПК/ДТПК/ Gd^{3+}

Підтвердження утворення комплексів гадолінію в структурі наноккомпозитів Fe_3O_4 /ГА/ПК/ДТПК/ Gd^{3+} отримано методом ІЧ-спектроскопії (рис. 8). Наявний зсув смуги поглинання карбоксильних груп (з 1630 до 1608 cm^{-1}), свідчить про утворення комплексу гадолінію в структурі наноккомпозиту Fe_3O_4 /ГА/ПК/ДТПК/ Gd^{3+} .

Загалом схему утворення наноккомпозиту можна представити наступним чином:



Дослідження біосумісності наноккомпозиту. Дослідження біосумісності наноккомпозиту Fe_3O_4 /ГА/ПК/ДТПК/ Gd^{3+} оцінювали за його впливом на життєздатність клітин хлібопекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Її визначали цитохімічним методом [26]. Для досліджень використовували суспензії, у яких об'єм води складав 7 мл, наважка дріжджів становила 0.5 г, наноккомпозиту – 30 мг. Величину наважок розраховували за умови рівності значень площ поверхні клітин дріжджів і наноккомпозиту Fe_3O_4 /ГА/ПК/ДТПК/ Gd^{3+} . Суспензію витримували протягом 5 діб при кімнатній температурі. Експериментальні результати свідчать про високу біосумісність клітин дріжджів з наноккомпозитом Fe_3O_4 /ГА/ПК/ДТПК/ Gd^{3+} . Після 5 діб витримки життєздатність дріжджів у дослідних суспензіях знаходилась на рівні 98 %.

ВИСНОВКИ

Методом поверхневої збірки синтезовано новий наноккомпозит магнетит/гідроксиапатит/памідренова кислота/діетилтриамінпентаоцтова кислота/гадоліній³⁺. Комплексом фізико-хімічних методів досліджено структуру наноккомпозиту на всіх стадіях його синтезу. Отриманий наноккомпозит може бути перспективним для використання в методах нейтронозахватної терапії, мультимодальної МРТ-діагностики та у їх комбінаціях як засіб для цільової доставки в органи-мішені, накопичення та утримування в організмі за допомогою зовнішнього магнітного поля.

Робота виконана за проектом 31-15 в рамках цільової комплексної програми НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових речовин і матеріалів хімічного виробництва».

Синтез и свойства нанокompозитов Fe₃O₄/гидроксиапатит/памидроновая кислота/ диэтиленetriаминпентауксусная кислота/Gd³⁺

Є.В. Пилипчук, Ю.О. Зубчук, А.Л. Петрановская, С.П. Туранская, П.П. Горбик

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина, y.zubchuk@ukr.net*

Отработана методика синтеза нового Gd-содержащего магниточувствительного нанокompозита на основе однодоменного магнетита: Fe₃O₄/гидроксиапатит (ГА)/памидроновая кислота (ПК)/диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПК)/гадолиний (ДТПК-Gd) (Fe₃O₄/ГА/ПК/ДТПК/Gd³⁺). Методами ИК Фурье-спектроскопии, рентгенофазового анализа и ЯМР изучен состав и структура нанокompозита. Синтезированные нанокompозиты могут быть использованы в медицине и биологии, в частности, в нейтронозахватной терапии, с функциями новейших комплексных лекарственных средств радиотерапевтического и диагностического действия, целевой доставки в органы – мишени, накопления и удержания с помощью внешнего магнитного поля.

Ключевые слова: *наночастицы магнетита, гадолиний, диэтиленetriаминпентауксусная кислота, памидроновая кислота, нейтронозахватная терапия*

Synthesis and properties of Fe₃O₄/hydroxyapatite/pamidronic acid/ diethylenetriaminepentaacetic acid/Gd³⁺ nanocomposites

Ie.V. Pylypchuk, Yu.O.Zubchuk, A.L. Petranovskaya, S.P. Turanska, P.P. Gorbyk

*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, y.zubchuk@ukr.net*

The novel Gd- containing magnetically sensitive nanocomposites were synthesized using the single-domain magnetite (Fe₃O₄), hydroxyapatite (HA), pamidronic acid (PA), diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), gadolinium. We attached constituents sequentially to the surface of the compound that was synthesized in the previous reaction. Finally we synthesized nanocomposite Fe₃O₄/hydroxyapatite (HA)/pamidronic acid (PA)/diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)/gadolinium (Gd). Composition and structure of the nanocomposites were studied by FTIR spectroscopy, XRD and NMR. The synthesized nanocomposites can be used in medicine and biology, particularly in neutron capture therapy. They can serve as a multifunctional radio therapeutic drugs and diagnostic tools for targeted delivery, accumulation and retention of an external magnetic field.

Keywords: *magnetite nanoparticles, gadolinium, diethylenetriaminepentaacetic acid, pamidronic acid, neutron capture therapy*

ЛІТЕРАТУРА

1. Roco M.C., Williams R.S., Alivisatos P. Nanotechnology research directions. Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade. – Dordrecht: Kluw. acad. publ. – 2002. – 171 p.
2. Levy L., Sahoo Y., Kim K.-S., J. Bergey E. Nanochemistry: Synthesis and Characterization of Multifunctional Nanoclusters for Biological Applications // *Chemical Materials*. – 2002. – V. 14. – P. 3715–3721.
3. Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology // *Functional materials*. – 2012. – V. 19, N 2. – P. 145–156.
4. Горбик П.П., Шпак А.П. (ред.) Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур. В 2 т. - Киев: Наукова думка. – 2007. – 866 с.
5. Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Petranovska A.L. et al. Chemical Construction of Polyfunctional Nanocomposites and Nanorobots for Medico-biological Applications // *Nanomaterials and Supramolecular Structures. Physics, Chemistry, and Applications*. – Netherlands: Springer. – 2009. – P. 63–78.
6. Горбик П.П., Чехун В.Ф., Шпак А.П. Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных наноккомпозитов и нанороботов // *Наноструктурные материалы – получение, свойства, применение*. – Минск: Белорусская наука. – 2009. – С. 131–139.
7. Горбик П.П., Туров В.В. (под редакцией Шпака А.П., Чехуна В.Ф.). Наноматериалы и наноккомпозиты в медицине, биологии, экологии. – Киев: Наукова думка. – 2011. – 444 с.
8. Горбик П.П., Горобець С.В., Турелик М.П. Біофункціоналізація наноматеріалів і наноккомпозитів. – Київ: Національна академія наук України, Український науково - технологічний центр. – Київ: Наукова думка. – 2011. – 294 с.
9. Горбик П.П., Покутний С.И. Современные проблемы физики и химии поверхности: Магниточувствительные наноккомпозиты с функциями нанороботов и атомоподобные наноструктуры. – Монография. – Palmarium Academic Publishing. – 2013. – 212 с.

REFERENCES

1. Roco M.C., Williams R.S., Alivisatos P. *Nanotechnology Research Directions. Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade*. (Dordrecht: Kluw. Acad. Publ., 2002).
2. Levy L., Sahoo Y., Kim K.-S., Bergey E.J. Nanochemistry: synthesis and characterization of multifunctional nanoclusters for biological applications. *Chem. Mater.* 2002. **14**(9): 3715.
3. Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology. *Functional materials*. 2012. **19**(2): 145.
4. Shpak A.P., Gorbyk P.P. (ed.) *Physical Chemistry of Nanomaterials and Supramolecular Structures*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2007) [in Russian].
5. Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Petranovska A.L., Abramov N.V., Usov D.G., Storozhuk L.P., Turanska S.P., Turelyk M.P., Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Shpak A.P., Korduban O.M. Chemical Construction of Polyfunctional Nanocomposites and Nanorobots for Medico-biological Applications. In: *Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, and Applications*. (Springer Netherlands, 2009).
6. Gorbyk P.P., Chekhun V.F., Shpak A.P. In: *Nanostructure materials: Preparation, Properties, Applications* (Minsk: Belarus. navuka, 2009) [in Russian].
7. Gorbyk P.P., Turov V.V. *Nanomaterials and Nanocomposites in Medicine, Biology, Ecology*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2011) [in Russian].
8. Gorbyk P.P., Gorobets S.V., Turelyk M.P. *Biofunctionalisation of Nanomaterials and Nanocomposites*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2007) [in Ukrainian].
9. Gorbyk P.P., Pokutnyi S.I. *Contemporary Issues of Physics and Chemistry of Surface* (Palmarium Acad. Publ., 2013).

10. Горбик П.П., Турелик М.П., Горобець С.В. та ін. Біофункціоналізовані наноматеріали і наноккомпозити: наукові основи та напрями застосування. – Київ: навчальний посібник (електронне видання НМУ № Е 12/13-090). Київ: НТТУ (КПІ). – 2013. – 480 с.
10. Gorbyk P.P., Turelyk M.P., Gorobets S.V. *Biofunctionalized Nanomaterials and Nanocomposites fundamentals and applications*. (Kyiv: NTUU KPI, 2013) [in Ukrainian].
11. Горбик П.П. Наноккомпозити з функціями медико-біологічних нанороботів: синтез, властивості, застосування // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 323–436.
11. Gorbyk P.P. *Nanosystemy, nanomaterialy, nanotekhnolohiyi (Nanosystems, nanomaterials and nanotechnologies)*. 2013. **11**(2): 323 [in Ukrainian].
12. Туранская С.П., Турелик М.П., Петрановская А.Л. Наноккомпозиты в нейтронзахватной терапии // Сб. Поверхность. – 2010. – вып. 2 (17). – С. 355–374.
12. Turanska S.P., Turelyk M.P., Petranovska A.L., Turov V.V., Gorbyk P.P. *Nanocomposites in neutron capture therapy. Poverkhnost' (Surface)*. 2010. (2): 355 [in Russian].
13. Widder D.J., Greif W.L., Widder K.J. et al. Magnetite albumin microspheres: a new MR contrast material // *Am. J. Roentgenol.* – 1987. – V. 148. – P. 399.
13. Widder D.J., Greif W.L., Widder K.J., Edelman R.R., Brady T.J. *Magnetite albumin microspheres: a new MR contrast material. Am. J. Roentgenol.* 1987. **148**(2): 399.
14. Пилипчук Є.В., Петрановська А.Л., Горбик П.П. Синтез і свойства наноккомпозитов на основе магнетита, модифицированного диэтиленetriаминпентауксусной кислотой // *Наноструктурное материаловедение*. – 2012. – № 3. – С. 47–48.
14. Pylypchuk E.V., Petranovska A.L., Gorbyk P.P. *Synthesis and properties of nanocomposites based on magnetite modified with DTPA Nanostrukturnoye materialovedeniye (Nanostructural Material Science)*. 2012. **3**: 47. [in Russian].
15. Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. // *Am. J. Roentgenol.* – 1984. – V. 142. – P. 619–624. doi:10.2214/AJR.07.3549.
15. Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E. *Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. Am. J. Roentgenol.* 1984. **142**(3): 619. doi:10.2214/AJR.07.3549.
16. Bae K.H., Kim Y.B., Lee Y. et al. Bioinspired synthesis and characterization of gadolinium-labeled magnetite nanoparticles for dual contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging // *Bioconjug. Chem.* – 2010. – N 21. – P. 505–512. doi:10.1021/bc900424u.
16. Bae K.H., Kim Y.B., Lee Y., Hwang J., Park H., Park T.G. *Bioinspired synthesis and characterization of gadolinium-labeled magnetite nanoparticles for dual contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging. Bioconjug. Chem.* 2010. **21**(3): 505. doi:10.1021/bc900424u.
17. Brähler M., Georgieva R., Buske N. et al. Magnetite-loaded carrier erythrocytes as contrast agents for magnetic resonance imaging // *Nano Lett.* – 2006. – V. 6. – P. 2505–2509. doi:10.1021/nl0618501.J.
17. Brähler M., Georgieva R., Buske N., Müller A., Müller S., Pinkernelle J., Teichgräber U., Voigt A., Bäuml H. *Magnetite-loaded carrier erythrocytes as contrast agents for magnetic resonance imaging. Nano Lett.* 2006. **6**(11): 2505. doi:10.1021/nl0618501.J.
18. Ansar E. B., Ajeesh M., Yokogawa Y. et al. Synthesis and Characterization of Iron Oxide Embedded Hydroxyapatite Bioceramics // *Am. Ceram. Soc.* – 2012. – V. 95. – P. 2695–2699.
18. Ansar E.B., Ajeesh M., Yokogawa Y., Wunderlich W., Varma H. *Synthesis and characterization of iron oxide embedded hydroxyapatite bioceramics. Am. Ceram. Soc.* 2012. **95**(9): 2695.
19. Камінський О.М., Кусяк Н.В., Петрановська А.Л. та ін. Адсорбція комплексів цис-дихлородіаміноплатини наноструктурами на основі магнетиту //
19. Kaminskiy O.M., Kussyak N.V., Petranovska A.L., Abramov N.V., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Chekhun V.F. *Adsorption of cis-dichlorodiamineplatinum with magnetite*

- Металлофизика и новейшие технологии. – 2013. – Т. 35, № 3. – С. 389–406.
20. Горбык П.П., Мищенко В.Н., Петрановська А.Л. та ін. Синтез нанокompозитів магнетит/гідроксиапатит та дослідження їх властивостей // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 1273–1281.
21. Петрановська А.Л., Мищенко В.М., Турелик М.П. та ін. Особливості процесів іммобілізації імуноглобуліну на поверхні магніточутливого нанокompозиту магнетит/гідроксиапатит // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 182–186.
22. Поворознюк В.В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза // Здоров'я України. – 2007. – № 5 (162) – С. 57–58.
23. Fleish H. Bisphosphonates in Bone Disease. From the laboratory to the patients. – London: Academic Press, 2000. – 208 p.
24. Watts NB, Harris S.T., Genant H.K. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. – 1990. – V. 323(2). – P. 73–79. doi:10.1097/00006254-199101000-00023.
25. Dean Sherry A., Caravan P., Lenkinski R.E. Primer on Gadolinium Chemistry // J. Magnetic Resonance. – 2009. – V. 30. – P. 1240–1248. doi:10.1002/jmri.21966; http://en.wikipedia.org/wiki/Gadopentetic_acid.
26. Lee S.S. Robinson F.M., Wang H.G., Rapid determination of yeast viability // Biotechn. Bioeng. Symp. – 1981. – N 11. – P. 641–649.
- based nanostructures. *Metallofiz. Noveishie Tekhnol.* 2013. **35**(3): 389 [in Ukrainian].
20. Gorbyk P.P., Mishchenko V.N., Petranovska A.L., Demchenko Yu.O., Kordubun O.M., Karbovskiy V.L., Shpak A.P. *Nanosystemy, nanomaterialy, nanotekhnolohiyi (Nanosystems, nanomaterials and nanotechnologies)*. 2008. **6**(4): 1273 [in Russian].
21. Petranovska A.L., Mishchenko V.N., Turelyk M.P., Gun'a G.M., Gorbyk P.P. The features of immunoglobulin immobilization processes on the surface of magnetite/hydroxyapatite magnetosensitive nanocomposite. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*. 2010. **1**(2): 182.
22. Povoroznyuk V.V. Bis-phosphonates: role of ibandronic acid in therapy of postmenopausal osteoporosis. *Zdorov'ya Ukrainy* 2007. **5**(162): 57 [in Ukrainian]. <http://health-ua.com/article/1681.html>.
23. Fleish H. *Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patients*. (London: Academic Press, 2000).
24. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K., Wasnich R.D., Miller P.D., Jackson R.D., Licata A.A., Ross P. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1990. **323**(2): 73. doi:10.1097/00006254-199101000-00023.
25. Sherry A.D., Caravan P., Lenkinski R.E. Primer on Gadolinium Chemistry. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009. **30**(6): 1240. doi:10.1002/jmri.21966.
26. Lee S.S. Robinson F.M., Wang H.G. Rapid determination of yeast viability. In: *Proc. Biotechn. Bioeng. Symp.* 1981. **11**: 641.

Надійшла 06.04.2014, прийнята 19.06.2015