

Nanocząstki magnetytu powlekane polimerami do zastosowań biomedycznych

Cz. II. Nanocząstki Fe_3O_4 z powłokami z polimerów syntetycznych

Dorota Chełminiak¹⁾, Marta Ziegler-Borowska¹⁾, Halina Kaczmarek^{1), *)}

DOI: [dx.doi.org/10.14314/polimery.2015.087](https://doi.org/10.14314/polimery.2015.087)

Streszczenie: Artykuł jest drugą częścią przeglądu literatury dotyczącej nanocząstek magnetytu stosowanych w biologii i medycynie. Omówiono układy nanocząstek Fe_3O_4 z powłokami z polimerów syntetycznych, m.in. z poliwinylpirolidonu, poli(glikolu etylenowego), polidopaminy. Przedstawiono przykłady trójwarstwowych układów magnetytu ze związkami krzemu, stabilizowanych polimerami.

Słowa kluczowe: nanocząstki magnetyczne, poli(glikol etylenowy), poliwinylpirolidon, polidopamina, trójwarstwowe układy magnetytu, związki krzemooorganiczne.

Polymer coated magnetite nanoparticles for biomedical applications. Part II. Fe_3O_4 nanoparticles coated by synthetic polymers

Abstract: This article is a second part of literature review concerning magnetite nanoparticles used in biology and medicine. Fe_3O_4 nanoparticles coated by synthetic polymers such as polyvinylpyrrolidone, poly(ethylene glycol) and polydopamine are described. Examples of trilayer hybrids composed of magnetite, silicon compound and polymer are also presented. Particular attention is paid to biological and medical applications of polymers containing magnetic nanoparticles as contrast agents for magnetic resonance imaging, drug delivery systems, compounds used in separation techniques and in hyperthermic anticancer therapy.

Keywords: magnetic nanoparticles, poly(ethylene glycol), polyvinylpyrrolidone, polydopamine, trilayer magnetite systems, organosilicon compounds.

W ostatnich latach otrzymano liczną grupę nanocząstek magnetytu pokrytych polimerami lub ich mieszaninami. Takie nanocząstki, ze względu na interesujące właściwości oraz możliwość modyfikacji ich powierzchni w sposób kontrolowany, mogą mieć wiele różnorodnych zastosowań. W niniejszym artykule ograniczono się do przedstawienia układów projektowanych głównie do aplikacji biomedycznych. W I cz. opisano układy nanocząstek magnetycznych z powłokami z polisacharydów. Część II obejmuje przykłady nanocząstek magnetytu pokrytych polimerami syntetycznymi oraz wybrane układy trójwarstwowe składające się z rdzenia magnetytu ze związkiem krzemu w stabilizującej otoczce polimeru.

Typowymi przykładami powłok syntetycznych są poliwinylpirolidon (PVP) i poli(glikol etylenowy) (PEG). Ze względu na cenne właściwości PEG często wykorzysta-

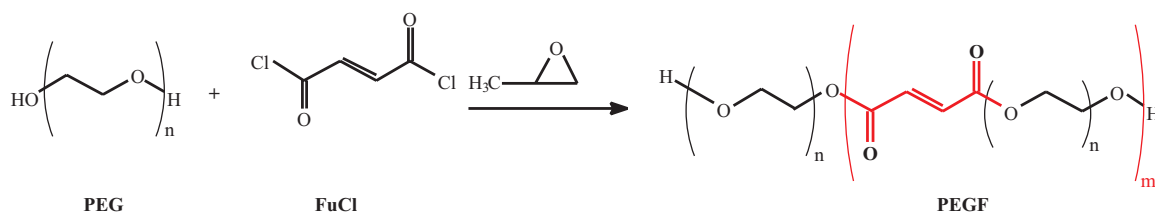
tuje się w aplikacjach biomedycznych. Dodatek tego polimeru do nośników leków znacznie zwiększa wydajność ich przyswajania przez organizmy oraz wydłuża czas przebywania w krwioobiegu. Podobne działanie wykazuje poliwinylpirolidon. Wymienione polimery mogą być wprowadzane do organizmu człowieka dzięki dobrej rozpuszczalności w wodzie oraz nietoksyczności zarówno samego polimeru, jak i jego metabolitów.

NANOCZĄSTKI MAGNETYTU POKRYTE POWŁOKAMI NA BAZIE POLI(GLIKOLU ETYLENOWEGO)

PEG jest bardzo często wykorzystywany w procesach kontrolowanego uwalniania leków, przy czym ważną jego cechą jest zdolność do zwiększania rozpuszczalności w wodzie hydrofobowych związków biologicznie czynnych [1–3]. Lek fizycznie zaadsorbowany na powierzchni typowych nośników uwalnia się bardzo szybko, zaraz po zaaplikowaniu pacjentowi. Jest to tzw. efekt wyrzutu (ang. *burst effect*). Z tego powodu tylko niewielka część leku dociera do właściwego miejsca w organizmie. W celu zwiększenia stabilności układu nanocząstki

¹⁾ Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Chemii, Katedra Chemii i Fotochemii Polimerów, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń.

^{*)} Autor do korespondencji; e-mail: halina@chem.umk.pl



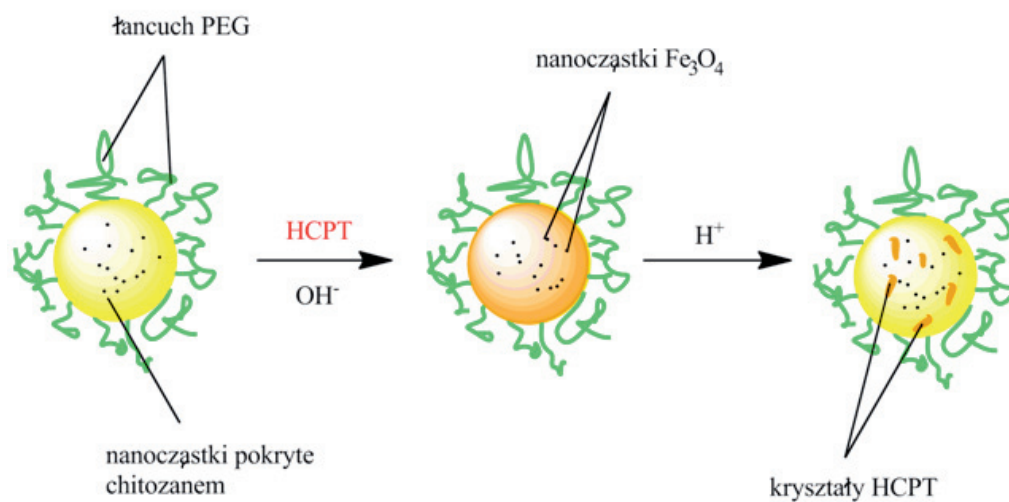
Schemat A

magnetyczne pokryto kopolimerem glikolu etylenowego z fumaranem (PEGF) [4] (schemat A). W syntezie zastosowano tlenek propylenu, który pełnił rolę katalizatora oraz środka wiążącego HCl, wydzielającego się podczas polimeryzacji. Uzyskano stabilny i łatwy w użyciu materiał, cechujący się dodatkowo dobrą dyspersją i biokompatybilnością. Na przykładzie leku przeciwnowotworowego – tamoksyfenu – zbadano możliwość zmiany szybkości jego uwalniania w wyniku usieciowania powłoki polimerowej, możliwego dzięki obecności wiązań nienasyconych w łańcuchu głównym PEGF. Wykorzystano nadsiarczan amonu jako inicjator oraz monomer metakrylanowy z III-rzędową grupą aminową (*N,N*-dimetyloaminoetyloakrylan), jako czynnik przyspieszający sieciowanie. Usieciowana powłoka PEGF pokrywająca nanocząstki Fe_3O_4 przyczyniła się do ograniczenia efektu wyrzutu leku o 21 % w porównaniu z wartością odpowiadającą układowi z nieusieciowanym polimerem. Materiał z usieciowaną powłoką PEGF charakteryzował się ponadto wrażliwością na bodźce zewnętrzne (zmiany pH i temperatury) oraz większą trwałością podczas przechowywania niż nanocząstki Fe_3O_4 z innymi powłokami, np. z poli(alkoholu winylnego).

Magnetyczne nanocząstki pokryte poli(glikolem etylenowym) są wykorzystywane również w antynowotworowej terapii cieplnej, podczas której komórki zmienione nowotworowo są niszczone w sposób kontrolowany [5].

Znaczenie praktyczne ma to, że rdzeń magnetytu umożliwia ogrzewanie nanocząstek w zmiennym polu magnetycznym. Wyznaczono dwa korzystne dla celów terapeutycznych zakresy temperatury: 40–45 °C (hipertermia) oraz ≥ 46 °C (termoablacja). Selektowność procesu niszczenia chorych komórek metodą termiczną jest jednak wciąż niewystarczająca. W pracy [5], układy rdzeń (magnetyt)-otoczka (polimer) otrzymano metodą kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP, ang. *Atomic Transfer Radical Polymerization*), której twórcą jest K. Matyjaszewski [6]. Metodę tę szczegółowo opisano w pracach przeglądowych [6, 7]. Strukturę uzyskanej powłoki polimerowej potwierdzono metodą spektroskopii FT-IR, a skład ilościowy komponentów – za pomocą termogravimetrii. Wymiar nanocząstek, oznaczony metodą dynamicznego rozpraszania światła (DLS, ang. *Dynamic Light Scattering*), wynosił ok. 10 nm. Cytotoksyczność otrzymanego materiału magnetycznego badano wobec dwóch niezależnych linii komórkowych, natomiast terapię cieplną z jego użyciem przeprowadzono *in vitro* na komórkach raka płuc (A549) i osiągnięto zadowalające rezultaty [5].

W pracy [9] określano toksyczność związków magnetycznych. W tym celu komórki śródbrzońki aorty świni poddano działaniu nanocząstek Fe_3O_4 o różnej średnicy (5 i 30 nm), pokrytych poli(glikolem etylenowym) lub dekstranem. Nanocząstki bez powłoki polimerowej, za-



Rys. 1. Schemat otrzymywania nanocząstek magnetycznych stabilizowanych chitozaniem i poli(glikolem etylenowym), zawierających HCPT [15]

Fig. 1. Scheme of preparation of magnetic nanoparticles containing HCPT and stabilized by chitosan and poly(ethylene glycol) [15]

stosowane w najwyższym stężeniu ($0,5 \text{ mg/cm}^3$), powodowały śmierć ponad 6-krotnie większej liczby komórek, niż nanocząstki powlekanie, w obecności których żywotność komórek i ich morfologia nie ulegała istotnym zmianom. Stwierdzono też, że nanomateriał niezmodyfikowany (bez powłoki polimerowej) o średnicy cząstek 30 nm sprzyjał tworzeniu się reaktywnych postaci tlenu (ROS, ang. *Reactive Oxygen Species*), podczas gdy zmodyfikowane nanocząstki nie zmieniały poziomu ROS. Uzyskane wyniki dowodzą, że powłoka zarówno z PEG, jak i z dekstranu znacznie zmniejsza cytotoksyczność nanocząstek magnetytu [9].

Wniosek ten potwierdzają badania Cole'a i współpr. [10], prowadzone z udziałem kultur komórek 3D. Autorzy [10] wykazali też, że magnetyczne nanocząstki pokryte usieciowanym poli(glikolem etylenowym) i skrobią wpływają korzystnie na obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

Nowe materiały zawierające nanocząstki Fe_3O_4 pokryte mieszaniną poli(glikolu etylenowego) i chitozanu otrzymano zmodyfikowaną metodą emulgacji ultradźwiękowej [11]. Uzyskany materiał wykazywał dużą wartość magnetyzacji nasycenia, pozwalającą na wykorzystanie go jako nośnika leków, transportowanych za pomocą pola magnetycznego do określonego miejsca w organizmie. Badania zdolności do adsorpcji materiału magnetycznego i uwalniania z niego substancji czynnej w różnej temperaturze przeprowadzono przy użyciu 10-hydroksykamptotecyny (HCPT). Substancja ta, mimo uzyskania pozytywnych wyników w testach *in vitro*, nie została jeszcze zbadana metodą *in vivo*, z powodu zbyt słabej rozpuszczalności w wodzie. W pracy [11] HCPT osadzano na nanocząstkach metodą wytrącania z roztworu alkalicznego w procesie zobojętniania (rys. 1). Wykazano efektywne działanie cytotoksyczne leku osadzonego na materiale magnetycznym w stosunku do komórek nowotworowych. Bardzo ważnym aspektem badań

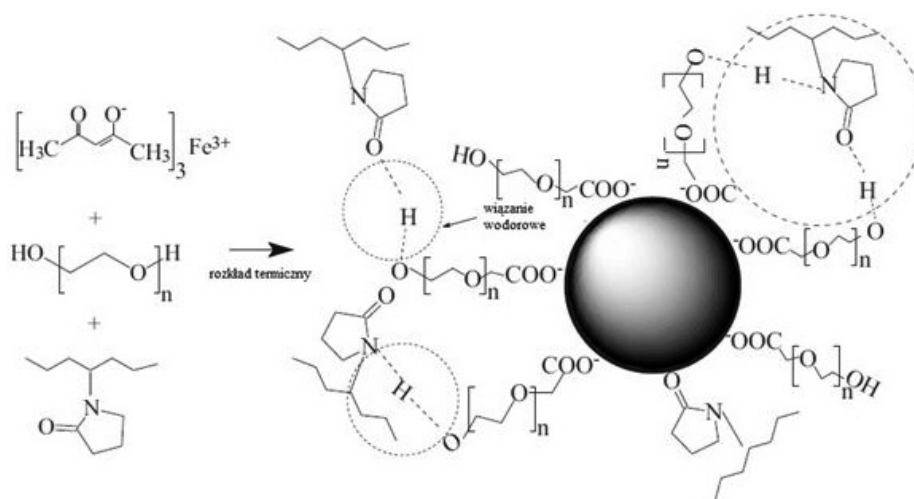
była adsorpcja albuminy surowicy wołowej (BSA) na nanocząstkach magnetytu. Jest to zjawisko niepożądane w procesie uwalniania leków, ponieważ zaadsorbowane białka mogą wywoływać różne schorzenia układu krwionośnego, np. hemolizę, zakrzepicę czy zatory. Stwierdzono także, że powłoka z PEG i chitozanu znacznie zmniejsza adsorpcję BSA na nanocząstkach, co poprawia ich biokompatybilność. Dzięki swoim korzystnym właściwościom, magnetyt z powłoką z PEG i chitozanu może być wykorzystany zarówno w hipertermii, jak i chemoterapii.

NANOCZĄSTKI MAGNETYTU POKRYTE POLIWINYLOPIROLIDONEM (PVP)

Poliwinylopirolidon (PVP), dzięki swoim hydrofilowym właściwościom, pełni różnorodne funkcje w technologii polimerów — jest składnikiem materiałów hybrydowych [12] oraz kompatybilizatorem w mieszaninach polimerowych [13].

Nanocząstki magnetyczne stabilizowane PVP otrzymywano z zastosowaniem trikarbonylku żelaza [$\text{Fe}(\text{CO})_3$], poddanego rozkładowi termicznemu w roztworze DMF [14]. Wymiar rdzenia wytworzonych nanocząstek mieścił się w przedziale 8–10 nm, natomiast ich całkowita średnica wraz z powłoką stabilizującą wynosiła 20–30 nm. Otrzymany materiał charakteryzował się dobrą rozpuszczalnością i stabilnością w różnych buforach oraz w osoczu krwi. Wykazano, że uzyskane w taki sposób nanocząstki magnetytu mogą być pożywką w hodowli komórkowej makrofagów, pełniących w organizmach funkcję obronną w procesach chorobowych. Nanocząstki Fe_3O_4 pokryte PVP są biokompatybilne i bezpieczne w zastosowaniach *in vivo*.

W pracy [15] przedstawiono prostą metodę otrzymywania nanocząstek magnetycznych polegającą na rozkładzie termicznym triacetyloacetonianu żelaza(III)



Rys. 2. Schemat otrzymywania powłoki nanocząstek magnetycznych, na bazie PVP i PEG [15]

Fig. 2. Scheme of preparation of PVP and PEG — based coating on the magnetic nanoparticles [15]

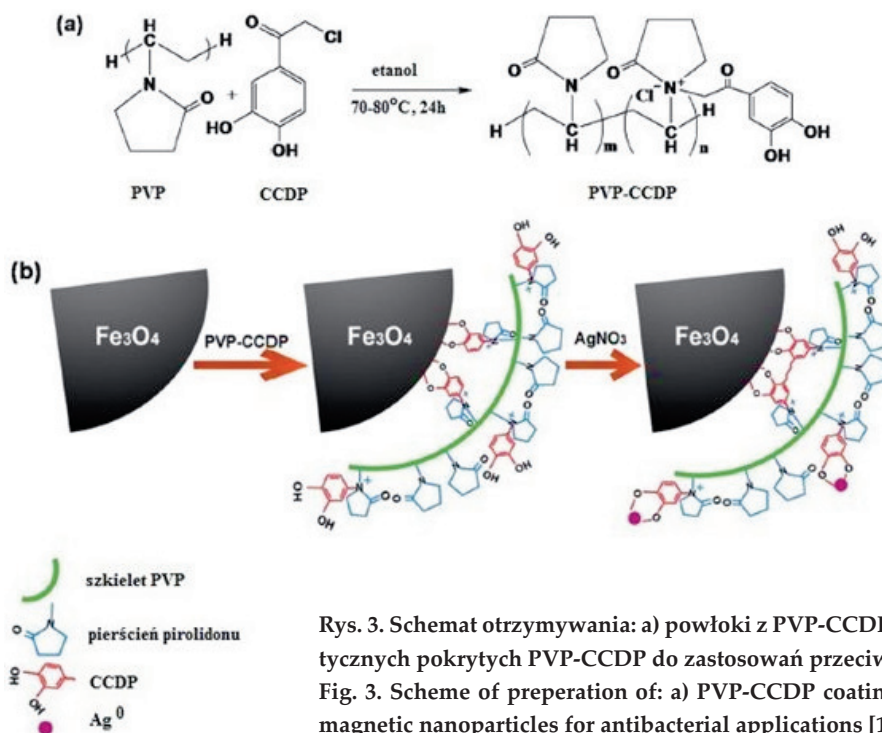
[Fe(acac)₃] w obecności mieszaniny PVP i PEG. Mieszaninę PVP i małowcząsteczkowego PEG ($\bar{M}_n = 1000$) ogrzewano w temp 90 °C i intensywnie mieszano. Następnie do mieszaniny wprowadzano Fe(acac)₃ i kontynuowano ogrzewanie w atmosferze azotu. Magnetyczne nanocząstki wyodrębniano z mieszaniny za pomocą magnesu, przemywano i suszono. Obecne w PEG końcowe grupy hydroksylowe częściowo redukowały Fe³⁺ do Fe²⁺, rdzeń układu stanowił więc tlenek żelaza(II,III). Mieszanina PEG/PVP dobrze przylegała do powierzchni nanocząstek, co potwierdziły analizy HRTEM (transmisyjna mikroskopia elektronowa, obrazowanie wysokorozdzielcze), FT-IR oraz XPS (rentgenowska spektroskopia elektronowa). Wyjaśniono to oddziaływaniami Fe₃O₄ z grupami karboksylowymi powstającymi w procesie redoks na końcach makrołańcuchów PEG. Między makrocząsteczkami PVP i PEG występują oddziaływania van der Waalsa, poza tym między grupami C=O w PVP i końcowymi grupami OH z PEG powstają wiązania wodorowe. Dzięki temu uzyskano układ koloidalny o dobrej stabilności w wodzie i buforach fizjologicznych, charakteryzujący się wrażliwością na zmiany pH (rys. 2). Dodatkowo zbadano przydatność tego układu jako nośnika leków. Na powierzchnię materiału naniesiono doksorubicynę (DOX) o działaniu przeciwnowotworowym. Stwierdzono, że cząsteczki DOX z bardzo wysoką (ponad 90 %) wydajnością adsorbowały się na powierzchni materiału magnetycznego. Szybkość uwalniania DOX z nanocząstek była duża w środowisku kwasowym, lecz znacznie mniejsza w środowisku obojętnym. Zależność ta jest korzystna w przypadku aplikacji w warunkach fizjologicznych.

Interesującymi materiałami magnetycznymi z powłokami z PVP są układy o aktywności antybakteryjnej.

Materiały takie mogą stanowić alternatywę dla tradycyjnych środków biobójczych (np. antybiotyków). Makrocząsteczki PVP chemicznie zmodyfikowano za pomocą pochodnej katecholu (2-chloro-3,4'-dihydroksyacetononu, CCDP), a następnie na zmodyfikowanej powłoce osadzono nanocząstki srebra (rys. 3) [16]. Boczne podstawniki fenolowe wprowadzone do PVP umożliwiły kowalencyjne wiązanie z nanocząstkami Fe₃O₄, stanowiły jednocześnie czynnik redukujący jony Ag⁺ do srebra metalicznego – znanego środka bakteriobójczego [17]. Uzyskany układ Fe₃O₄/PVP/CCDP/Ag okazał się skuteczny w zwalczaniu zarówno bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*), jak i Gram-ujemnych (*Escherichia coli*). Wykazywał też względnie dobrą stabilność koloidalną w szerokim zakresie pH środowiska. Otrzymane w taki sposób nanocząstki magnetyczne nie są toksyczne dla zdrowych komórek ludzkich, stwierdzono ponadto, że taki układ nadaje się do kilkukrotnego użycia.

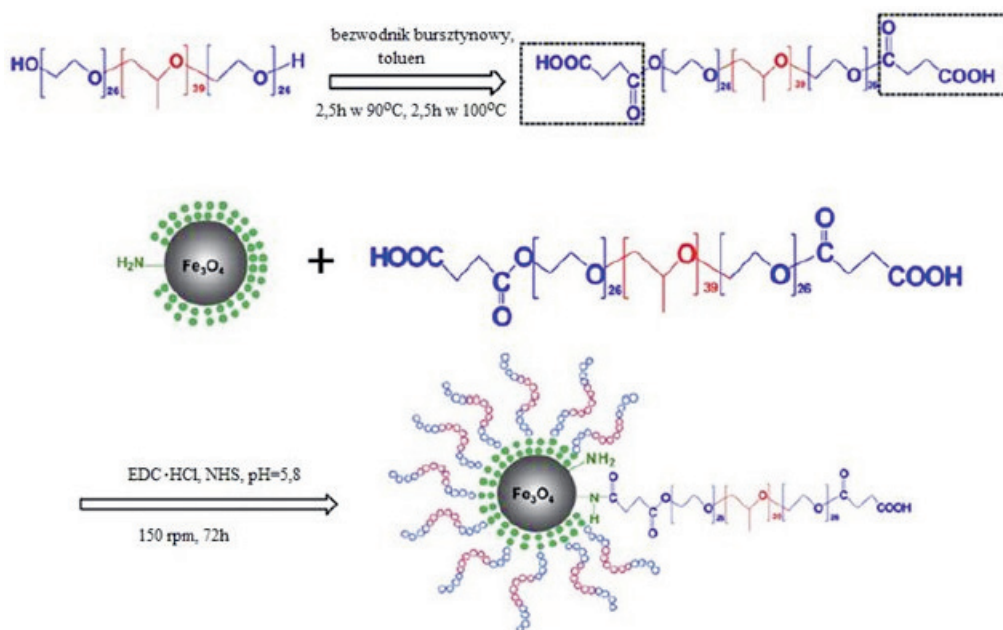
NANOCZĄSTKI MAGNETYTU POWLEKANE INNYMI POLIMERAMI

W literaturze opisano również rzadziej spotykane powłoki polimerowe. Do najciekawszych zalicza się powłoki z kopolimeru Pluronic P85, składające się z trzech jednostek strukturalnych: PEO-PPO-PEO, gdzie PEO (PEOX) – stanowi blok poli(tlenku etylenu), PPO (PPOX) – blok poli(tlenku propylenu) [18]. Magnetyczne nanocząstki związane kowalencyjnie z wyżej wymienionym kopolimerem trójblokowym i uzyskano tzw. MagPluronic (rys. 4), który następnie wykorzystano jako nośnik leków. Zbadano zachowanie tak zmodyfikowanych nanocząstek Fe₃O₄ w różnych warunkach; stwierdzono, że są stabilne w wodnych roztworach soli fizjolo-



Rys. 3. Schemat otrzymywania: a) powłoki z PVP-CCDP, b) nanocząstek magnetycznych pokrytych PVP-CCDP do zastosowań przeciwbakteryjnych [16]

Fig. 3. Scheme of preparation of: a) PVP-CCDP coating, b) PVP-CCDP-coated magnetic nanoparticles for antibacterial applications [16]



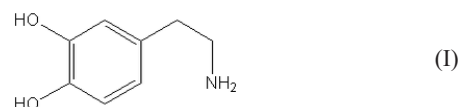
Rys. 4. Schemat powstawania MagPluronic: a) modyfikacja końcowej grupy PluronicP85, b) przyłączenie polimeru do powierzchni nanocząstek magnetycznych poprzez wiązanie amidowe [18]

Fig. 4. Scheme of preparation of MagPluronic: a) end-group modification of PluronicP85, b) bonding of polymer to the surface of magnetic nanoparticles *via* amide bond [18]

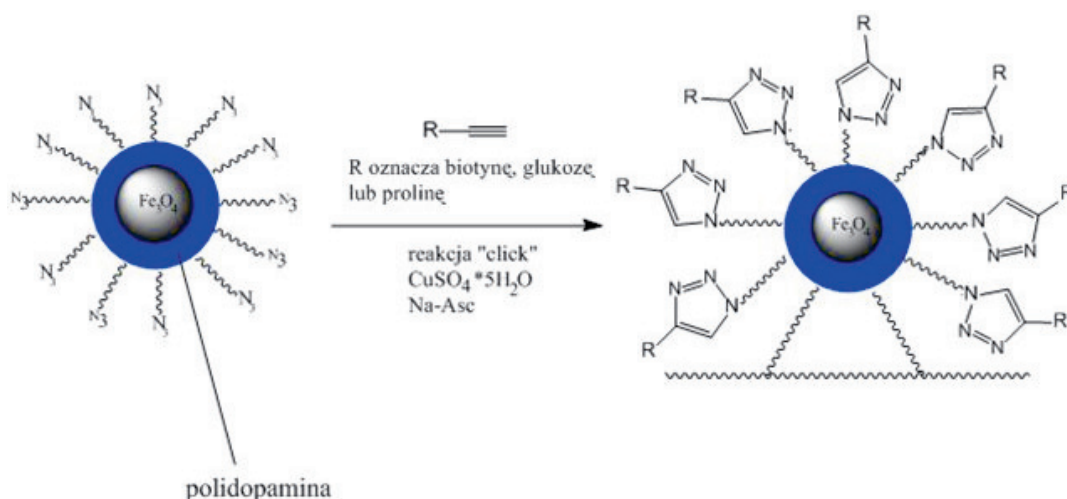
gicznej i w roztworach alkalicznych (do $\text{pH} = 13,5$). Magnetyczne nanocząstki powlekane kopolimerem Pluronic wykorzystano również w testach z kurkumina (związkiem modelowym leków hydrofobowych). Izotermy adsorpcji i profil uwalniania kurkuminy z kopolimeru Pluronic potwierdzają dużą zdolność układu do kontrolowanego dostarczenia leku.

Równie interesującym przykładem modyfikacji jest pokrycie nanocząstek magnetycznych polidopamina (PDA). Choć budowa dopaminy [4-(2-aminoetylo)benzeno-1,2-diolu] jest stosunkowo prosta [wzór (I)], to struktura polidopaminy, syntetycznego analogu melani-

nin występujących w naturze, jest bardzo skomplikowana i wciąż nie do końca wyjaśniona [19, 20].



W łańcuchach PDA oprócz dopaminy znajdują się jednostki dihydroksyindolu oraz 1H-indol-5,6-dionu związane kowalencyjnie. Stwierdzono też obecność



Rys. 5. Schemat funkcjonalizacji nanocząstek magnetycznych pokrytych polidopamina [21]

Fig. 5. Scheme of functionalization of polydopamine-coated magnetic nanoparticles [21]

trwałych rodników, co nadaje cząsteczkom PDA właściwości przeciwutleniające. Poza tym charakteryzuje się ona dobrą adhezją do różnych materiałów i silnie absorbuje promieniowanie UV, może być więc wykorzystana jako fotostabilizujący polimer ochronny.

Do pokrycia nanocząstek magnetycznych użyto poli-dopaminy zmodyfikowanej w reakcji z 4-azydobutyloaminą [21]. Dzięki obecności grup azydkowych na powierzchni nanocząstek, wytworzone materiały charakteryzują się dużą reaktywnością i mogą być wykorzystane w reakcjach typu „click”. Przykładem takiego procesu jest katalizowana jonami miedzi(I) cykloaddycja z alkinami, prowadząca do powstania na powierzchni nanocząstek heterocyklicznych grup triazolowych [21]. Tak otrzymane nanocząstki wykazują właściwości superparamagnetyczne o dużych wartościach namagnesowania. W celu poszerzenia zastosowań takich materiałów, do ich struktury mogą być wprowadzone inne związki funkcjonalne, takie jak: biotyna, glukoza i prolina (rys. 5).

W pracy Donga i wspólr. [22] opisano materiały magnetyczne o właściwościach biocydowych. Do pokrycia magnetytu zastosowano polimer akrylanowy o budowie szczotkowej (ang. *brush*), zawierający w podstawnikach bocznych czwartorzędową grupę amoniową. Otrzymano go metodą polimeryzacji ATRP, a następnie produkt przekształcono w sól w reakcji z bromkiem etylu. Stwierdzono 100 % efektywność biobójczą układu wobec bakterii *E. coli*, przy czym podczas wielokrotnego użycia nie tracił on swoich korzystnych właściwości.

NANOCZĄSTKI MAGNETYTU MODYFIKOWANE ZWIĄZKAMI KRZEMU

Odrębną grupę układów stanowią układy nanocząstki magnetytu z krzemionką (SiO_2) lub organicznymi związkami krzemu, otrzymywane najczęściej w postaci nanostruktur składających się z rdzenia i otoczki (ang. *core-shell*), przy czym rdzeniem może być zarówno Fe_3O_4 jak i SiO_2 . Pierwotnie takie układy były używane głównie w katalizie chemicznej i elektronice, obecnie coraz częściej znajdują zastosowanie w nowoczesnych nanotechnologiach, również biomedycznych. Powierzchnia krzemionki może być funkcjonalizowana za pomocą organosilanów, np. tetraetoksylanu (TEOS). Wytworzone na powierzchni SiO_2 grupy silanolowe (Si-OH) mogą być następnie poddawane dalszym reakcjom chemicznym, umożliwiającym wprowadzenie innych grup funkcyjnych: hydrofilowych (np. aminowych, tiolowych) lub hydrofobowych (alkilowych, fenyłowych). Na powierzchni nanocząstek SiO_2 można również osadzać cienkie warstwy metaliczne, bezpośrednio z koloidalnych roztworów nanocząstek metali lub w wyniku pokrywania powierzchni SiO_2 związkiem metalu, a następnie jego redukcji [23, 24].

Pokrycie powierzchni nanocząstek $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ polimerami zwiększa potencjalne możliwości zastosowania takich układów.

Przykładowo, w wyniku syntezy zaproponowanej przez Liu i wspólr. [25], otrzymano hybrydowe nanocząstki superparamagnetyczne z porowatą powłoką polimerową o rozwiniętej powierzchni. Proces przebiegał trój etapowo — odrębnie przygotowano sferyczne mikrocząstki kopolimeru styrenu z trimetoksylpropylometakrylanem oraz dyspersję nanocząstek magnetytu w wodnym roztworze cytrynianu sodu, pełniącego rolę stabilizatora i środka zwiększającego hydrofilowość. Na ostatnim etapie oba roztwory koloidalne (cząstek magnetycznych i polimeru) poddano mieszanemu za pomocą ultradźwięków. W trakcie odparowania roztworu zachodziło współwytrącanie cząstek. Ich rozmiar, a także grubość porowatej powłoki mogą być regulowane w wyniku doboru stężeń reagentów i warunków reakcji. Unikatowe właściwości predestynują otrzymany materiał do zastosowań w kontrolowanym uwalnianiu leków, separacji biomakrocząsteczek i przenośnych nanoreaktorach.

W pracy [26] opisano metodę polimeryzacji diwinylobenzenu (DVB) w suspensji nanocząstek $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$. Ze względu na trudności w pokrywaniu hydrofilowej powierzchni nanocząstek hydrofobowym PDVB konieczna była dwuetapowa modyfikacja. Na pierwszym etapie magnetyt poddano reakcji z tetraetoksylsilanem, w wyniku której uzyskano na powierzchni nanocząstek grupy hydroksylowe. Następnie przeprowadzono reakcję z metakryloksypropylotrimetoksylsilanem (MPS), prowadzącą do powstania grup winylowych, zdolnych do bezpośredniej polimeryzacji z wprowadzonym monomerem DVB. Po zakończeniu procesu, rozpuszczalnik oddestylowano i uzyskano trójwarstwowy materiał w postaci kulek o jednorodnych wymiarach, o ściśle określonej, kontrolowanej grubości powłoki polimerowej (2–9 nm). W taki sam sposób otrzymywano polarne układy z powłoką z kopolimerów na bazie kwasu metakrylowego, zawierające na powierzchni grupy karboksylowe.

Kolejnym przykładem modyfikacji nanocząstek magnetycznych, otrzymywanych w procesie silanizacji, jest wprowadzenie na ich powierzchnię grup aminowych [27]. Magnetyt poddano reakcji z aminosilanem, a powstające grupy aminowe funkcjonalizowano następnie za pomocą aldehydu glutarowego. Dzięki temu układ był zdolny do reakcji z albuminą, z którą utworzył trwałe wiązania kowalencyjne. Dużą wydajność wiązania albuminy na powierzchni nanocząstek (ponad 70 %) uzyskano w buforze fosforanowym. Materiały takie mogą być stosowane do immobilizacji białek [27].

PROGNOZY BADAŃ

Nanocząstki magnetyczne Fe_3O_4 są obecnie uznawane za materiały najważniejsze dla rozwoju medycyny i farmacji. Rozwój nanotechnologii umożliwi wytwarzanie nanocząstek magnetycznych o bardzo wąskim zakresie rozkładu wymiarów, wykazujących właściwości superparamagnetyczne, pozwala także na wytworzenie

Tabela 1. Porównanie właściwości wybranych polimerów stosowanych jako stabilizatory nanocząstek magnetycznych [20, 28–31]
 Table 1. The comparison of properties of selected polymers used as stabilizers of magnetic nanoparticles [20, 28–31]

	Chitozan	PEG	Dekstran	PVP	PDA
Bioadhezja	tak	tak	tak	tak	tak
Ładunek	dodatni	obojętny	ujemny	dodatni	ujemny
Bioaktywność	tak	nie	tak	nie	tak
Biodegradowalność	tak	nie	tak	tak	tak
Hydrofilowość	tak	tak	amfilowość	amfilowość	tak
Grupy funkcyjne	OH, NH ₂	OH	OH	C=O	OH, NH ₂
Biokompatybilność	tak	tak	tak	tak	tak
Zalety	przyspiesza gojenie się ran, cytokompatybilny, ma działanie bakteriostatyczne, szeroko wykorzystywany jako układ dostarczania niewirusowych genów, niski koszt produkcji	doskonała rozpuszczalność w roztworach wodnych, bardzo mała immunogenność i antygenowość, łatwa funkcjonalizacja	stabilność roztworu koloidalnego, łatwa funkcjonalizacja	nietoksyczny, trwały chemicznie, tworzy dobrą dyspersję w wodzie, hemokompatybilny	zdolny do tworzenia cienkiej, nanometrowej błony na powierzchni każdego materiału, stabilny w warunkach <i>in vivo</i>
Wady	mała rozpuszczalność w roztworach fizjologicznych o pH = 7,4; duży stopień pęcznienia w środowisku wodnym	–	stosowanie jest ograniczone ze względu na zanik powłoki dekstranu w wyniku enzymatycznej degradacji <i>in vivo</i>	niespecyficzenie adsorbuje białka	–

pożądaney powierzchni tych cząstek (gładkiej bądź porowatej, hydrofilowej lub hydrofobowej) w celu zwiększenia ich reaktywności oraz zakresu stosowania. Obecnie prowadzone prace dotyczą syntezy i charakterystyki właściwości nowych materiałów oraz opracowania procedur oraz uproszczonych technik ułatwiających ich wdrożenie do praktyki.

Powierzchnię nanocząstek poddaje się odpowiednim modyfikacjom, aby zapewnić ich trwałość, ochronić przed dostępem tlenu i agregacją. Zwykle wykorzystuje się w tym celu stabilizatory polimerowe, charakteryzujące się biogodnością, nietoksycznością i biokompatybilnością. Do najczęściej stosowanych należy chitozan i dekstran (omówione w cz. I), poli(glikol etylenowy), poliwinylpirolidon i polidopamina. Porównanie ich właściwości przedstawia tabela 1 [20, 28–31].

Trwają prace nad innymi stabilizatorami magnetytu, takimi jak polibenzoksazyna czy poli(kwas akrylowy) [32, 33]. Badane są również pokrewne, magnetyczne związki żelaza, które — jak można przypuszczać — w przyszłości znajdą zastosowania biomedyczne. Przykładem może być tlenek żelaza(III) (Fe₂O₃, maghemit), wykorzystywany w postaci nanocząstek do wytwarzania nanokompozytów polimerowych [34]. Z Fe₂O₃ pokrytego chitozanem, w wyniku wprowadzenia do układu barwnika fluorescencyjnego, uzyskano nowatorski materiał charakteryzujący się fotoczułością [35]. Układ ten okazał się bardzo efektywnym środkiem znakującym w obrazowaniu komórek ludzkich zmienionych nowotworowo, a zastosowanie fluoroforu ułatwiało ich lokalizację w tkankach.

Poszukuje się też nowych układów magnetycznych, z powłokami stabilizującymi i funkcjonalizującymi powierzchnię, o działaniu selektywnym. Wprowadzenie grup reaktywnych do warstwy powierzchniowej polimeru umożliwia kowalencyjne łączenie z aktywnymi cząsteczkami leków, antyciał czy enzymów, które będą mogły być transportowane do określonych miejsc w organizmie człowieka. Wysokie, specyficzne wymagania stawiane takim układom zmuszają do opracowania metod otrzymywania nanocząstek o powtarzalnej strukturze (kształcie geometrycznym, wymiarach i wąskim ich rozkładzie) i właściwościach (magnetycznych, powierzchniowych, chemicznych i biologicznych).

Bardzo ważne cechy, jakie muszą wykazywać materiały magnetyczne do zastosowań biomedycznych, to nietoksyczność i brak negatywnych skutków działania na zdrowie człowieka. Badania zmierzające do określenia korelacji między budową a pożądanymi właściwościami, a także funkcjonowania i efektywności nanocząstek magnetycznych w postaci materiałów bioaktywnych aplikowanych pacjentom, będą wymagały połączonych wysiłków chemików, biologów i lekarzy. W projektowaniu nowych materiałów spełniających wszystkie wymagania medyczne mogą być pomocne obliczenia teoretyczne i symulacje komputerowe, pozwalające na redukcję liczby kosztownych doświadczeń.

LITERATURA

- [1] Liu G., Xie D., Li Y., Zhang Y., Huang F.: *Polimery* **2013**, 58, 304. <http://dx.doi.org/10.14314/polimery.2013.304>
- [2] Utrata-Wesołek A.: *Polimery* **2013**, 58, 685.
- [3] Chu C.H., Wang Y.C., Huang H.Y., Wu L.C., Yang Ch.S.: *Nanotechnology* **2011**, 22, 185 601. <http://dx.doi.org/10.1088/0957-4484/22/18/185601>
- [4] Mahmoudi M., Simchi A., Imani M., Häfeli U.O.: *J. Phys. Chem., C* **2009**, 113, 8124. <http://dx.doi.org/10.1021/jp900798r>
- [5] Wydra R.J., Kruse A.M., Bae Y., Anderson K.W., Zach Hilt J.: *Mater. Sci. Eng., C* **2013**, 33, 4660. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2013.07.019>
- [6] Matyjaszewski K.: "Controlled/Living Radical Polymerization: Progress in ATRP", Washington DC, 13 września 2009.
- [7] Król P., Chmielarz P.: *Polimery* **2011**, 56, 347.
- [8] Król P., Chmielarz P.: *Polimery* **2011**, 56, 427.
- [9] Yu M., Huang S., Yu K.J., Clyne A.M.: *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13, 5554. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms13055554>
- [10] Cole A.J., David A.E., Wang J., Galban C.J., Hill H.L., Yang V.C.: *Biomaterials* **2011**, 32, 2183. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.11.040>
- [11] Qu J.B., Shao H.H., Jing G.L., Huang F.: *Colloids Surf., B* **2013**, 102, 37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.08.004>
- [12] Drzycimska A., Spychaj T.: *Polimery* **2008**, 53, 169.
- [13] Gnatowski A.: *Polimery* **2011**, 56, 121.
- [14] Lee H.Y., Lee S.H., Xu Ch., Xie J. et al.: *Nanotechnology* **2008**, 19, 165 101. <http://dx.doi.org/10.1088/0957-4484/19/16/165101>
- [15] Tu Z., Zhang B., Yang G., Wang M., Zhao F., Sheng D., Wang J.: *Colloids Surf., A* **2013**, 436, 854. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.08.019>
- [16] Mosaiab T., Jeong Ch.J., Shin G.J., Choi K.Ch., Lee S.K., Lee I., In I., Park S.Y.: *Mater. Sci. Eng., C* **2013**, 33, 3786. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2013.05.009>
- [17] Sionkowski G., Kaczmarek H.: *Polimery* **2010**, 55, 45.
- [18] Wang N., Guan Y., Yang Y., Jia L., Wei X., Liu H., Guo Ch.: *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, 395, 50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2012.11.062>
- [19] Liebscher J., Mrówczyński R., Scheidt H.A., Filip C., Hada-de N.D., Turcu R., Bende A., Beck S.: *Langmuir* **2013**, 29, 10 539. <http://dx.doi.org/10.1021/la4020288>
- [20] Dreyer D.R., Miller D.J., Freeman B.D., Paul D.R., Bielawski C.W.: *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3796. <http://dx.doi.org/10.1039/c3sc51501j>
- [21] Mrówczyński R., Turcu R., Leostean C., Scheidt H.A., Liebscher J.: *Mater. Chem. Phys.* **2013**, 138, 295. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matchemphys.2012.11.059>
- [22] Dong H., Huang J., Koepsel R.R., Ye P., Russel A.J., Matyjaszewski K.: *Biomacromolecules* **2011**, 12, 1305. <http://dx.doi.org/10.1021/bm200031v>
- [23] Jankiewicz B.J., Choma J., Jamiola D., Jaroniec M.: *Wiad. Chem.* **2010**, 64, 11.
- [24] Jankiewicz B.J., Choma J., Jamiola D., Jaroniec M.: *Adv. Colloid Interace. Sci.* **2012**, 170, 28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2011.11.002>
- [25] Liu D., Li Y., Deng J., Yang W.: *React. Funct. Pol.* **2011**, 71, 1040. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2011.07.009>
- [26] Liu G., Wang H., Yang X., Li L.: *Eur. Polym. J.* **2009**, 45, 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2009.04.002>
- [27] Can K., Ozmen M., Ersoz M.: *Colloids Surf., B* **2009**, 71, 154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.01.021>
- [28] Karimi Z., Karimi L., Shokrollahi H.: *Mater. Sci. Eng., C* **2013**, 33, 2465. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2013.01.045>
- [29] Tardajos M.G., Nash M., Rochev Y., Reinecke H., Elvira C., Gallardo R.: *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, 213, 529. <http://dx.doi.org/10.1002/macp.2011100564>
- [30] Robinson S., Williams P.A.: *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8743.
- [31] Liebscher J., Mrówczyński R., Scheidt H.A., Filip C., Hada-de N.D., Turcu R., Bende A., Beck S.: *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10 539. <http://dx.doi.org/10.1021/la4020288>
- [32] Wu C.S., Kao T.H., Li H.Y., Liu Y.L.: *Compos. Sci. Technol.* **2012**, 72, 1562. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compscitech.2012.06.018>
- [33] Fresnais J., Yan M., Courtois J., Bostelmann T., Bée A., Beret J.F.: *J. Colloid. Interface Sci.* **2013**, 395, 24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2012.12.011>
- [34] Maryniak M., Guskos N., Typek J., Petridis D.M., Szymczyk A., Guskos A., Goracy K., Roslaniec Z., Kwiatkowska M.: *Polimery* **2009**, 54, 546.
- [35] Ge Y., Zhang Y., He S., Nie F., Teng G., Gu N.: *Nanoscale Res. Lett.* **2009**, 4, 287. <http://dx.doi.org/10.1007/s11671-008-9239-9>

Otrzymano 10 IV 2014 r.