

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет радіоелектроніки

Факультет _____ Електронної та біомедичної інженерії _____

Кафедра _____ Мікроелектроніки, електронних приладів та пристроїв _____

Рівень вищої освіти _____ другий (магістерський) _____

Спеціальність _____ 153 «Мікро- та наносистемна техніка» _____

Освітньо-професійна програма _____ «Мікро- та наноелектронні прилади та пристрої» _____

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

Пояснювальна записка

_____ «Дослідження захисних покриттів наночасток для біоінженерії та медицини» _____

_____.
(тема)

Виконав:
студент 2 курсу, групи _____ МНПм-20-1 _____
_____ Чухно Д.А. _____
(прізвище, ініціали)

Керівник _____ проф. Грицунов О.В. _____
(посада, прізвище, ініціали)

Допускається до захисту
Зав. кафедри _____

(підпис)

І.М. Бондаренко

2021 р.

Харківський національний університет радіоелектроніки

Факультет Електронної та біомедичної інженерії
(повна назва)

Кафедра Мікроелектроніки, електронних приладів та пристроїв
(повна назва)

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 153 «Мікро- та наносистемна техніка»

Освітньо-професійна програма «Мікро- та нанoeлектронні прилади та пристрої»

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Зав. кафедри

І.М.Бондаренко

« » 2021р.

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ

студентові Чухну Дмитру Андрійовичу
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи «Дослідження захисних покриттів наночасток для біоінженерії та медицини»

затверджена наказом по університету від 8.11 2021 р. № 1668 Ст

2. Термін подання студентом роботи до екзаменаційної комісії 20 р.

3. Вихідні дані до роботи дистильована вода, хлорид заліза (III) безводний, насичений розчин аміаку (25%), глюкоза, магнітні наночастинки оксиду заліза без покриття (МНЧ1), магнітні наночастинки оксиду заліза з оболонкою кремнезему (МНЧ2), магнітні наночастинки оксиду заліза, синтезовані в сахариді (МНЧ3)

4. Перелік питань, що потрібно опрацювати в роботі 1. Матеріали та методи створення наночасток, методики синтезу, синтез МНЧ3 із сахарадами, аналіз зразків, отримання мікрофотографій, отримання ІЧ-спектрів,

отримання магнітних характеристик зразків. 2. Аналіз експериментальної частини

5. Перелік графічного матеріалу із зазначенням креслеників, схем, плакатів, комп'ютерних ілюстрацій (слайдів)

Демонстраційний матеріал - 19 шт

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№	Назва етапів роботи	Терміни виконання етапів роботи	Примітка
	Інформаційно-тематичний пошук та огляд літературних джерел	8.11.21 – 14.11.21	Виконано
	Інформаційно-тематичний пошук та огляд літературних джерел щодо способів та методів створення магнітних наночасток	15.11.21 – 20.11.21	Виконано
	Інформаційно-тематичний пошук та огляд літературних джерел щодо систем та обладнання для створення наночасток	21.11.21 – 25.11.21	Виконано
	Оформлення пояснювальної записки	26.11.21 – 29.11.21	Виконано
	Оформлення графічних та демонстраційних матеріалів	30.11.21 – 10.12.21	Виконано
	Проходження нормоконтролю та отримання рецензії	11.12.21 – 13.12.21	Виконано
	Підготовка та захист кваліфікаційної роботи	13.12.21 – 15.12.21	Виконано

Дата видачі завдання 8 11 2021 р.

Студент _____
(підпис)

Керівник роботи _____ проф. Грицунов О.В.
(підпис) (посада, прізвище, ініціали)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка кваліфікаційної роботи: 73 сторінок, 20 рисунки, 2 додатка, 36 джерел.

НАНОМАТЕРІАЛ, МАГНІТНІ НАНОЧАСТИНКИ, ФУЛЕРЕНИ, ГЛЮКОЗА, ФЕРОМАГНЕТИКИ, ОБОЛОНКА, КОЕРЦИТИВНІСТЬ. СПЕКТРИ, МАГНІТНІ ВЛАСТИВОСТІ.

Об'єктом дослідження є аналіз магнітних наночастинок з удосконаленою поверхнею.

Метою роботи став аналіз наночастинок, що виказують магнітні властивості з поверхнею, модифікованою полісахаридом і дослідження їхніх властивостей.

У даній кваліфікаційній роботі розглянуто останні досягнення хімічного синтезу магнітних наночастинок. Обговорено проблеми стабілізації, контролю структури, форми, розмірів та монодисперсності хімічно одержуваних наночастинок магнітних матеріалів. Проаналізовані деякі особливості будови та фізичних властивостей магнітних наночастинок, а також на конкретних прикладах показані області їх застосування в біонанотехнології, медицині та діагностиці.

Магнітні характеристики наночастинок, що були розглядені, істотно розрізняються, що, імовірно, пов'язано з різною виразністю процесу окислення магнетиту. В процесі виконання кваліфікаційної роботи, було з'ясовано, що саме наночастинок оксиду заліза з оболонкою кремнезему є найбільш придатними для магнітокерованої доставки в тому випадку, якщо не потрібна тривала циркуляція МНЧ в кровотоці і відсутній ризик тромбоемболії при розмірах агрегатів близько 100 нм.

ABSTRACT

Explanatory note consists of: 73 pages, 20 drawings, 2 applications, 36 sources.

NANOMATERIAL, MAGNETIC NANOPARTICLES, FULLERENS, GLUCOSE, FERROMAGNETICS, COVER, COERTIVITY, SPECTRUES, MAGNETIC PROPERTIES.

The object of research is the analysis of magnetic nanoparticles with an improved surface.

The purpose of the work is the analysis of nanoparticles exhibiting magnetic properties with a polysaccharide-modified surface and the study of their properties.

In this qualification work the latest achievements of chemical synthesis of magnetic nanoparticles are considered. Problems of stabilization, control of structure, shape, size and monodispersity of chemically obtained nanoparticles of magnetic materials are discussed. Some features of the structure and physical properties of magnetic nanoparticles are analyzed, as well as specific examples show the areas of their application in bionanotechnology, medicine and diagnostics.

The magnetic characteristics of the nanoparticles that have been considered differ significantly, which is probably due to the different differences in the difference in the process of oxidation of magnetite. In the process of performing the qualification work, it was found that nanoparticles of iron oxide with a silica shell are the most suitable for magnetically controlled delivery in that case, if long-term circulation of MNC in blood circulation is not required and there is no risk of thromboembolism at the sizes of aggregates close to 100 nm.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
1 ОГЛЯД МОЖЛИВИХ ЗАСТОСУВАНЬ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТОК	12
1.1 Основні визначення.....	12
1.2 Застосування наночастинок в медицині.....	13
1.3 Токсична дія на організм	14
1.4 Захисні оболонки наночастинок	14
1.5 Біосумісність наночастинок з модифікованою поверхнею	16
1.6 Знерухомилення діючих речовин та флуоресцентних барвників.....	17
1.7 Методи відділення та фракціювання наночастинок	20
1.8 Магнітні наночастинки, що випускаються промислово.....	23
1.9 Методи нанесення оболонок гідротермальним синтезом	26
1.9.1 Мініавтоклави гідротермального синтезу.....	27
2 ОСНОВНІ МЕТОДИ ХІМІЧНОГО СИНТЕЗУ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК.....	29
2.1 Гідроліз, співосадження.....	32
2.2 Міцели	40
2.3 Термоліз.....	44
2.4 Застосування	50
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАНОЧАСТИНОК	53
3.1 Мікрофотографії типових зразків	53
3.2 Інфрачервоні спектри.....	55
3.3 Магнітні характеристики отриманих зразків.....	61
3.4 Заходи безпеки під час створення наночастинок	63
3.5 Основні вимоги техніки безпеки.....	63
3.6 Аналіз ризиків та небезпек, пов'язаних з розробкою.....	66
ВИСНОВКИ	70
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ	71
ДОДАТОК А	75
ДОДАТОК Б.....	76

ВСТУП

Нанохімія магнітних матеріалів – одне з найбільш активних напрямків сучасної науки, в останні роки приваблює все більшу увагу дослідників з галузей хімії, фізики, біології та медицини. Магнітні матеріали та феномен магнетизму знайомі людству протягом давнього часу, і добре відомо, яку роль грають магнітні явища в житті сучасної людини. З інтенсивним розвитком науки в останнє десятиліття термін «магнетизм нанорозмірних об'єктів» виявився чи не найпопулярнішою, поряд з фулеренами і вуглецевими нанотрубками, темою у наукових журналах. Історично уважніше придивлятися до наночастинок магнітних матеріалів стали приблизно з першої половини 90-х років. Дослідники з різних областей неорганічної та металорганічної хімії стикалися з тим, що тепер відомо під поняттям «наночастка» або «наноматеріал», а в той час – кожен називав так, як йому було ближче за родом досліджень – магнітними рідинами [1], кластерами [2] або активними порошками металів [3]. Через недостатню розвиненість фізико-хімічних методів дослідження будови речовини представлялося утрудненим дати точну характеристику отриманих об'єктів і пояснити їх незвичайні властивості. Але гіпотези сходилися на тому, що дані об'єкти мають величезний потенціал і несуть у собі якщо не технологічну революцію, то безліч важливих фундаментальних відкриттів і перспективних технологічних застосувань.

За минулі трохи більше чверті століття був зроблений колосальний ривок у розумінні феномена "нано". Стало можливим виготовляти монодисперсні наночастки з контрольованим розміром, формою, а іноді і структурою для широкого спектру складів – від монокомпонентних, наприклад, сферичних заліза [4] або тетраподів магнетиту [5], до складних багатоконпонентних з комплексною структурою – сплаву FeCo [30] або влаштованих за типом ядро-оболонка наночасток кубічної форми. Підвищений інтерес дослідників до

нанооб'єктів викликаний виявленням у них незвичайних фізичних та хімічних властивостей, що пов'язано з проявом так званих «квантоворозмірних ефектів». Ці ефекти викликані тим, що з зменшенням розміру і переходом від макроскопічного тіла до масштабів кількох сотень або кількох тисяч атомів, щільність станів у валентної зони і в зоні провідності різко змінюється, що відбивається на властивостях, обумовлених поведінкою електронів, насамперед, магнітних та електричних. Наявна в макромасштабі «безперервна» щільність станів замінюється на дискретні рівні, з відстанями між ними, залежними від розмірів частинок [6]. У таких масштабах матеріал перестає демонструвати фізичні властивості, властиві макростанам речовини, або виявляє їх у зміненому вигляді. Завдяки такій розмірно-залежній поведінці фізичних властивостей і не типовості цих властивостей порівняно зі властивостями атомів, з одного боку, і макроскопічних тіл – з іншого, наночастки виділяють у проміжну область, і нерідко називають «штучними атомами» [9].

Іншим головним фактором, що надає вплив на фізичні та хімічні властивості малих частинок у міру зменшення їх розмірів, є зростання у них відносної частки «поверхневих» атомів, що знаходяться в інших умовах (координаційне число, симетрія оточення тощо), ніж атоми об'ємної фази. За рахунок цього відбувається серйозна зміна властивостей «поверхневих» атомів, в результаті також змінюється характер взаємодії між атомами, що знаходяться на поверхні, та атомами всередині частинки, що може призводити до кардинальної зміни фізичних властивостей. Наприклад, теоретично та експериментально показано, що у магнітних кластерах складу $\text{Ni}_{38}\text{Pt}_6$ повністю зникає магнетизм поверхневих атомів при покритті їх карбонільними лігандами, у той час як магнітна поведінка атомів залишається незмінною. Наявність таких неоднорідностей не дозволяє вважати наночастки в буквальному значенні однорідними, оскільки властивості поверхневих і внутрішніх областей різняться.

З енергетичної точки зору зменшення розмірів частинки призводить до зростання частки поверхневої енергії в її хімічному потенціалі, що робить її

здатною ефективно взаємодіяти з будь-якими хімічними з'єднаннями. Глибина взаємодії з середовищем визначається двома основними факторами: поверхневою енергією та природою хімічної речовини наночастинки. Так, наночастинки кобальту мають дуже сильну здатність до окислення киснем повітря. На них зазвичай присутній шар антиферромагнітного оксиду кобальту, який, взаємодіючи з металевим ферромагнітним «ядром», робить істотний внесок у магнітні властивості, впливаючи на коерцитивність, збільшуючи/зменшуючи її в залежності від своєї товщини (подібні ефекти називаються обмінною анізотропією і дозволяють управляти коерцитивністю наночастинок і наноматеріалів на їх основі) [7].

В даний час унікальні фізичні властивості наночастинок інтенсивно вивчаються [8]. Особливе місце серед них займають магнітні властивості, в яких найбільш виразно виявляються відмінності між масивним (об'ємним) матеріалом та наноматеріалом. Зокрема, намагніченість (з розрахунку на один атом) та магнітна анізотропія наночастинок можуть бути помітно більше, ніж у масивного зразка, а відмінності в температурах Кюрі чи Нееля, тобто у температурах мимовільного встановлення паралельної чи антипаралельної орієнтації спинів наночастинок і відповідних макроскопічних фаз досягають сотень градусів. Крім того, у магнітних наноматеріалів виявлено ряд незвичайних властивостей – високі значення обмінної взаємодії, аномально великий магніто-калоричний ефект та ін [9].

Магнітні властивості наночастинок визначаються багатьма факторами, серед яких слід виділити хімічний склад, тип кристалічної ґрати та ступінь її дефектності, розмір та форму частинок, морфологію (для частинок з комплексною структурою), взаємодія частинок з матрицею і сусідніми частинками. Змінюючи розміри, форму, склад і будову наночастинок, можна в певних межах керувати магнітними характеристиками матеріалів на їх основі. Однак контролювати всі ці фактори при синтезі приблизно однакових за

розмірами та хімічному складу наночастинок вдається далеко не завжди, тому властивості однотипних наноматеріалів можуть сильно відрізнятися.

Магнітні наночастинки широко поширені в природі і зустрічаються в багатьох біологічних об'єктах. Магнітні наноматеріали використовуються в системах запису та зберігання інформації, у нових постійних магнітах, у системах магнітного охолодження [10], як магнітні сенсори і т.п. Все це пояснює великий інтерес фахівців різного профілю до таких систем. Серед магнітних матеріалів, що знайшли широке технологічне застосування слід відмітити феромагнетика. Однією з найважливіших характеристик феромагнетика є коерцитивна сила (H_c) – величина зворотного магнітного поля, яке має бути додане до магнітного матеріалу, намагніченого до насичення, щоб довести до нуля його намагніченість чи індукцію. Ця величина відповідає точці на симетричній петлі гістерезису феромагнетика $M(H)$ або $B(H)$, для якої M (або B відповідно) дорівнює 0. Тут M – намагніченість феромагнітного зразка, а B – індукція магнітного поля у феромагнітному зразку з нульовим розмагнічуючим фактором. При розробці нових магнітних матеріалів часто прагнуть досягти максимальних значень H_c , що особливо актуально для магнітних наночастинок, оскільки в такому разі зміну напрямку вектора намагніченості за рахунок теплових флуктуацій буде утруднено. Крім феромагнетиків, у яких магнітні моменти атомів упорядковані, технологічне застосування знаходять також магнітні спінові системи, в яких конкуренція випадкових магнітних взаємодій між магнітними моментами призводить до магнітно неупорядкованого стану.

Сучасні методи отримання наночастинок магнітних матеріалів можна розділити на дві групи – засновані на отриманні наночастинок з компактних матеріалів або ж, на противагу, засновані на складанні наночастинок з атомів, іонів, молекул. У порівнянні з методами випромінювання магнітних наночастинок за принципом дрібніння (випаровування-конденсація [11], лазерна абляція [12], дроблення компактних матеріалів у кульових млинах [13]), концепція збірки «знизу» має у своєму розпорядженні більшу кількість

можливостей для контролю за розмірами, формою, складом, структурою, процесами самоорганізації та фізичними властивостями наночасток. Зручним інструментом втілення такого підходу є методи хімічного синтезу наночастинок, що поєднують у собі підходи неорганічного, металорганічного та органічного синтезу з процесами гетерогенного фазоутворення в колоїдних або подібним їм системах. Завдяки такій гнучкості, хімічні методи відкривають великі можливості для вивчення та глибшого розуміння фундаментальних змін магнетизму в нано- та мікромасштабах.

Мета даної кваліфікаційної роботи полягає в тому, щоб ознайомитися з останніми досягненнями в галузі хімічного синтезу магнітних наночасток, проблемами що виникають у ході управління структурою, формою, розміром та фізичними властивостями хімічно приготовлених магнітних наночастинок, а також напрямками пошуку шляхів вирішення позначених проблем, з ілюстраціями на конкретних і найсвіжіших прикладах.

1 ОГЛЯД МОЖЛИВИХ ЗАСТОСУВАНЬ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТОК

1.1 Основні визначення

Нанооб'єкт – це матеріальний об'єкт, лінійні розміри якого по одному, двох або трьох вимірах знаходяться в нанодіапазоні. Наночастинка – це квазі-нульмірний (0D) нанооб'єкт, у якого всі лінійні розміри мають один порядок величини від 1 до 100 нм; як правило, наночастинки мають сфероїдну форму. В нанотехнології частки визначаються як невеликі об'єкти, які поводяться як єдине ціле, з урахуванням їхньої транспортабельності та властивостей.

Нанотехнологією називається міждисциплінарна область науки, в якій вивчаються закономірності фізико-хімічних процесів в просторових областях нанометрових розмірів з метою керування окремими атомами, молекулами, молекулярними системами при створенні нових молекул, наноструктур, нанопристроїв і наноматеріалів зі спеціальними фізичними, хімічними і біологічними властивостями.

Наноматеріали – це речовини і композиції речовин, що являють собою штучно або природно впорядковану або невпорядковану систему базових елементів з нанометричними характеристичними розмірами і особливим проявом фізичних і (або) хімічних взаємодій при кооперації нанорозмірних елементів, які забезпечують виникнення у матеріалів і систем сукупності раніше невідомих механічних, хімічних, електрофізичних, оптичних, теплофізичних та інших властивостей, що визначаються проявом наномасштабних факторів [2].

Нанотехнології – це сукупність методів і способів синтезу, збірки, структуро- і формоутворення, нанесення, видалення та модифікування матеріалів, включаючи систему знань, навичок, умінь, апаратне, матеріалознавче, інформаційне забезпечення процесів і технологічних операцій, спрямованих на створення матеріалів і систем з новими властивостями, зумовленими проявом наномасштабних чинників.

Біомедичні нанотехнології – технології, спрямовані на створення і ефективне використання нанооб'єктів та наносистем з заданими властивостями і характеристиками.

1.2 Застосування наночастинок в медицині

У даний час наночастинки різного типу знаходять застосування в медицині і фармацевтиці. Вони використовуються, наприклад, як засоби для адресної доставки ліків, у створенні точних медичних пристроїв діагностики, для поділу клітин *in vitro*, іммобілізації ферментів тощо.

Одними з найбільш перспективних є наночастки на основі оксидів заліза. Проте, при введенні в живий організм такі наночастинки мають ряд обмежень: низька стабільність, висока токсичність, недостатньо міцний зв'язок з лігандами, утворення вільних радикалів. Для усунення цих недоліків наночастинки потрібно покрити захисною оболонкою з певними властивостями (рис. 1.1). Утворення захисної оболонки є поширеним методом стабілізації і захисту наночастинок в медицині та інших сферах застосування [3].

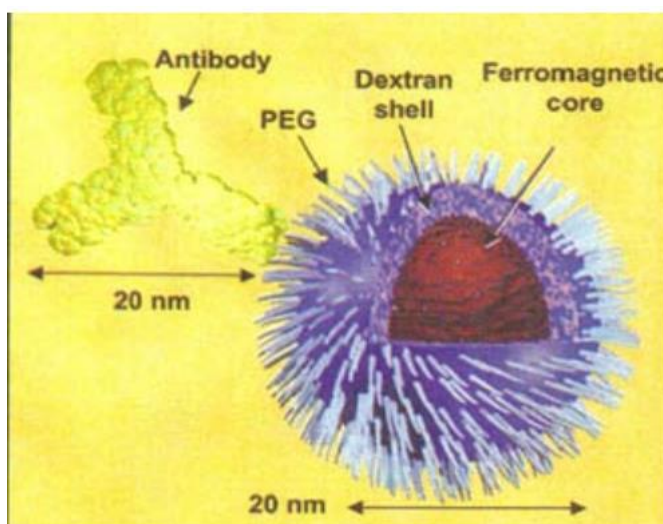


Рисунок 1.1 – Магнітна наночастинка. В центрі: магнітне ядро, оболонка з декстрану, поліетиленгліколеве покриття і антитіла

1.3 Токсична дія на організм

Токсична дія нанорозмірних частинок на клітини обумовлена їхньою високою реакційною здатністю, ефективною дифузією крізь біологічні мембрани і подоланням тканинних бар'єрів. Наночастки з сильними окислювальними або відновлювальними властивостями можуть бути цитотоксичними і генотоксичними по відношенню до біологічних мішеней в умовах *in vitro*. Одне з основних джерел токсичності – електронний і/або іонний перенос, що відбувається в процесі окислення-відновлення, розчинення і каталітичних реакцій або всередині кристалічної решітки наночастинок, або при виході в культуральну рідину. Інші механізми токсичності полягають в розриві цілісності мембрани або порушення нативних ланцюгів транспорту іонів і електронів після адсорбції наночастинок на основі заліза на клітинній стінці бактерій. У клітинах, підданих впливу суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза, слабшають функції мітохондрій, відбуваються запальні процеси, витік біологічно активних молекул крізь клітинну мембрану, генерація реакційно активних форм кисню, збільшення кількості мікроядер (що свідчить про пошкодження хромосом і є показником генотоксичності), а також конденсація хромосом. Реакційно активні форми кисню, такі як супероксид-аніон, гідроксил-радикал, синглетний кисень, при взаємодії з компонентами ДНК призводять до порушення їх структури [4].

1.4 Захисні оболонки наночастинок

Матеріалом для створення захисної оболонки може бути безліч різних речовин, наприклад, органічні ліганди, поліетиленгліколь (ПЕГ), крохмаль, декстран, хітозан, діоксид кремнію, платина, срібло, золото. Крім утворення захисної оболонки існує й інший спосіб захисту МНЧ – отримання частинок з заданими властивостями в полімерній матриці. Але у нього є ряд недоліків: великий розмір МНЧ, складність, вартість, функціональність, можлива

дефектність. Основні параметри поведінки магнітних наночастинок відносяться до хімії поверхневих явищ, розміром та магнітними властивостями частинок (намагніченість насичення, залишкова намагніченість). Врахування хімії поверхневих явищ особливо важливе з точки зору нейтралізації впливу ретикулоендотеліальної системи (РЕС), частини імунної системи організму, а також збільшення періоду напіввиведення частинок. Покриття наночастинок, наприклад, полісахаридами, збільшує період напіввиведення до декількох днів. Іншою можливістю є зменшення розміру частинок. Проте, повністю уникнути впливу РЕС неможливо [5].

Раніше в роботах була розроблена методика синтезу багат шарових наноструктур на основі магнетиту і діоксиду цирконію, вкритих вуглецевою оболонкою, використовуваних для біомедичних цілей. Однак, метою даної роботи є розробка методів покриття наночастинок Fe_3O_4 захисною оболонкою з сахаридів. Сахариди (вуглеводи) – це великий клас речовин, що включає в себе цукрозу, глюкозу, фруктозу, манозу, гулозу, ксилозу і багато інших цукрів, за відсутності яких організм не може повноцінно працювати. Як вже було сказано раніше, наночастинки феро- і феримагнетиків проявляють токсичність при контакті зі здоровими тканинами і біологічними рідинами, тому при використанні в біомедичних дослідженнях, поверхню цих частинок покривають оболонкою вуглецю. У роботах показано, що полісахариди забезпечують стабілізацію наночастинок. Ще одна важлива властивість МНЧ, що є цікавою для медичного застосування - можливість нагріву лазерним випромінюванням. Так, наприклад, це використовується в фотодинамічній терапії (ФДТ). ФДТ – метод лікування злоякісних новоутворень і ряду непухлинних захворювань, що має високу ефективність і практично не має побічних ефектів і не викликає ускладнень. При опроміненні наночастинок можлива фотохімічна реакція, яка веде до утворення синглетного кисню, що ушкоджує бактерії і заважає зростанню патогенної мікрофлори. Відомо також про застосування фотопоглинаючих наночастинок в лазерній гіпертермії пухлин. Вважається, що

лазерна термотерапія або гіпертермія з використанням лазерів ІЧ-діапазону дуже перспективні для лікування пухлин з явною локалізацією. Також перспективними вважаються лазерна діагностика і лікування пошкодженої хрящової тканини з використанням МНЧ [6].

1.5 Біосумісність наночастинок з модифікованою поверхнею

Для вдосконалення біосумісності наночастинок магнетиту та уникнення їх опсонізації (адсорбції білків-опсонинів, які розпізнаються клітинами імунної системи) їх покривають різними полімерами, наприклад, декстраном або поліетиленгліколем. Можливість утворення несучільних покриттів при цьому може викликати токсичний вплив на тканини. Покриті карбоксидекстраном суперпарамагнітні наночастинок, серцевина яких містила Fe_3O_4 і $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$, були токсичними для макрофагів людини, життєздатність клітин перебувала в залежності від часу витримки і концентрації. Частинок меншого розміру (20 нм) містили таку ж серцевину, як і більші (60 нм), але оболонку карбоксидекстрана тонше. Вкриті декстраном магнітні наночастинок акумулюються в різних типах клітин через кілька годин інкубації в культуральній рідині. Результати проаналізованих досліджень показують, що при поглинанні клітинами непокритих і покритих декстраном наночастинок оксиду заліза зміни поведінки і морфології клітин різні, так що відповідь клітин на введення в них таких частинок залежить від властивостей їх покриття. Ймовірно, внаслідок ендоцитозу рідкої фази, поведінка фібробластів змінюється після поглинання покритих декстраном магнітних частинок: можливий апоптоз (загибель клітини), порушення морфології та зменшення рухливості клітин. Методом рентгенівської фотоелектронної спектроскопії з'ясували, що в залежності від ступеня окислення заліза (Fe^{2+} або Fe^{3+}) в покритих декстраном наночастинках оксиду заліза спостерігаються значні відмінності в поглинанні клітинами і пошкодженні ДНК. Покритий декстраном маггеміт володіє значною генотоксичністю, яка корелює з

поглинанням заліза клітинами, в порівнянні з покритим декстраном магнетитом, що вказує на більшу здатність іонів Fe^{3+} до пошкодження ДНК. Аналіз тесту життєздатності клітин показав, що життєздатність клітин перевищує 95% після витримки до 3 год в концентрації наночастинок від 25 мкг до 200 мкг / мл, у той час як великі концентрації (від 300 до 500 мкг / мл) і час витримки (6 год) призводять до зниження життєздатності до 55-65%. Загибель більшості клітин відбувалася шляхом апоптозу. Таким чином, використання суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза в малих концентраціях – важлива умова для уникнення пошкодження, зумовленого оксидативним стресом і загибелі клітин [7].

1.6 Знерухомилення діючих речовин та флуоресцентних барвників

Ферменти – органічні речовини білкової природи, при зберіганні вони нестійкі, а також чутливі до теплових впливів – при нагріванні відбувається перебудова білкового ланцюга, що супроводжується втратою каталітичної активності. Крім того, ферменти не можуть бути використані багаторазово через складність відділення їх від реагентів і продуктів реакції. Створення іммобілізованих ферментів допомагає вирішити ці проблеми. Термін «іммобілізовані ферменти» означає будь-яке обмеження свободи пересування білкових молекул в просторі. Іммобілізовані ферменти – це штучно отримані ферментні комплекси з носієм, нерозчинним у воді. Способом збільшення терапевтичного ефекту і зниження негативного впливу лікарських речовин є закріплення їх на поверхні носія. Іммобілізація, проведена таким шляхом, дозволяє забезпечити пролонговану дію препарату, зменшити дозу і знизити його побічні ефекти, збільшити стабільність ліків при зберіганні. При цьому носії повинні володіти рядом властивостей: бути нетоксичними і біосумісними, мати певну структуру і розміри, щоб проникати крізь клітинні мембрани, мати певну

динаміку сорбції / десорбції і доставляти лікарські препарати без втрати їх фармакологічних властивостей [8].

На рисунку 1.2 схематично зображено процес іммобілізації.

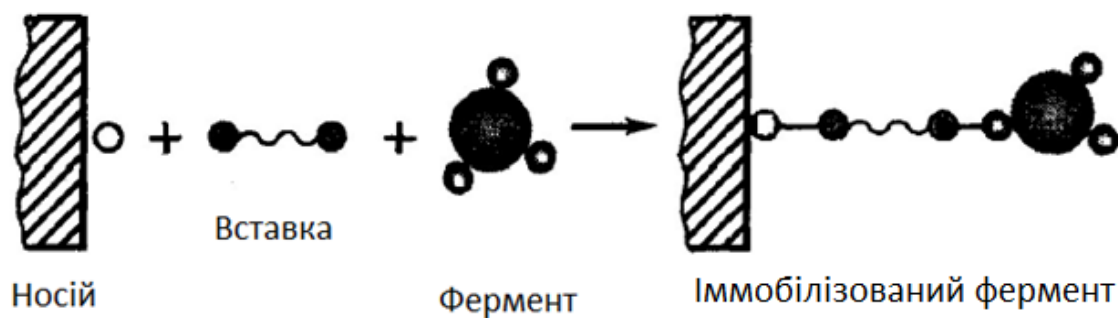


Рисунок 1.2 – Схема процесу іммобілізації

На функціональну групу спейсера іммобілізують лікарську речовину одним з методів: ковалентне зв'язування, координаційно-іонна взаємодія, адсорбційна іммобілізація. Методи іммобілізації ферментів вказані на рисунку 3. Спосіб забезпечує виборче накопичення лікарської речовини в зоні ішемії-реперфузії після системного введення зазначеного комплексу з мінімальним ефектом препарату на інтактні (непошкоджені) органи і тканини і з хорошою біодеградацією носія. Функціоналізація поверхні зазначених наночастинок забезпечує також можливість приєднання лікарських засобів різної хімічної будови в різних співвідношеннях. Шляхом іммобілізації можна вплинути на характерні властивості того чи іншого ферменту, наприклад, його активність, стабільність, оптимальну робочу температуру, оптимальне значення рН, а також здатність зв'язуватися з субстратом (рис. 1.3) [9].

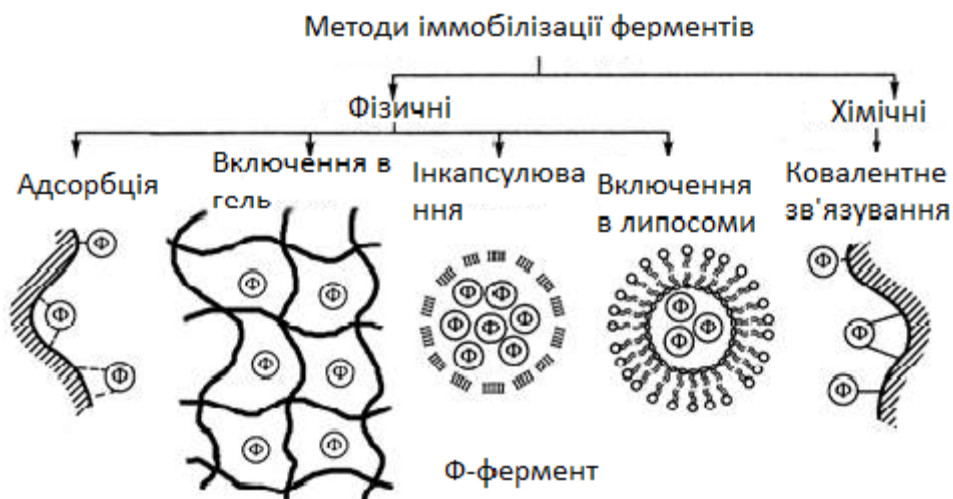


Рисунок 1.3 – Методи іммобілізації ферментів

Переваги іммобілізованих ферментів:

- гетерогенний каталізатор легко відокремлюється від реакційного середовища, що дає можливість зупинити реакцію в будь-який момент, використовувати фермент повторно, а також отримувати чистий від ферменту продукт;
- ферментативний процес з використанням іммобілізованих ферментів можна проводити безперервно, регулюючи швидкість реакції і вихід продукту;
- модифікація ферменту цілеспрямовано змінює його властивості, такі як специфічність, залежність від рН, іонного складу та інших параметрів середовища, стабільність до денатуруючих впливів;
- можна регулювати каталітичну активність іммобілізованих ферментів шляхом зміни властивостей носія дією фізичних факторів, таких як світло і звук. Іммобілізувати ферменти можна як шляхом зв'язування на нерозчинних носіях, так і шляхом внутрішньомолекулярного і міжмoleкулярного зшивання білкових молекул низькомолекулярними біфункціональними сполуками, а також шляхом приєднання до розчинного полімеру.

Для іммобілізації ферментів часто використовують природні полісахариди, а також синтетичні носії типу поліметил, інші використовуються набагато рідше. Основна перевага полімерів в якості носіїв для іммобілізації полягає в їх доступності та наявності активних функціональних груп, які легко вступають в хімічні реакції. Характерна особливість полягає в їх високій гідрофільності. Їхніми основними недоліками можна вважати високу вартість і нестійкість до дії мікроорганізмів. Для іммобілізації широко використовують такі полісахариди: декстран, целюлоза, агароза і їх похідні. Целюлоза має багато гідроксильних груп, які дозволяють якісно і вигідно модифікувати її, замінивши ці групи. Для того, щоб підвищити механічну міцність, целюлозу гранулюють шляхом часткового гідролізу, в результаті чого знищуються аморфні області. Гранульована целюлоза може бути легко перетворена в різні іонообмінні похідні, наприклад, DEAE-целюлоза [10].

1.7 Методи відділення та фракціювання наночастинок

Хроматографічні методи, засновані на відмінності швидкості міграції компонентів суміші через сорбуючий матеріал.

Для поділу наночастинок різної природи найбільш опрацьованим методом є гельпроникна хроматографія, заснована на різній здатності частинок проникати в пори стаціонарної фази. Даний метод характеризується високою ефективністю поділу частинок, але при цьому його застосування часто пов'язане з виникненням артефактів, пов'язаних з взаємодією наночастинок з нерухомою фазою.

Сепарацію таких наночастинок як фуллерени часто проводять з використанням зворотньо-фазової рідинної хроматографії, в якій використовують сорбенти з неполярними групами і полярні розчинники. Цей варіант хроматографії також успішно застосовується для поділу різних металевих наночастинок.

Метод проточного польового фракціонування (ППФ) є одним з найбільш перспективних для поділу наночастинок в природних зразках складного складу. В основі методу лежить застосування поля (електричного, гравітаційного, відцентрового, магнітного, теплового та ін.), спрямованого перпендикулярно до потоку рідини, що протікає через довгий вузький канал. Завдяки відмінностям в рухливості частинок, які перебувають під дією поля тієї чи іншої природи, відбувається фракціонування наноматеріалу, що проходить через канал. Метод ППФ дозволяє проводити поділ частинок в діапазоні розмірів від 1 нм до 1 мкм.

Електрофорез використовує різницю в швидкості дифузії частинок під дією постійного електричного поля. Існує кілька різновидів даного методу, зокрема капілярний електрофорез, гель-електрофорез та ін. Ці методи широко застосовуються для поділу наночастинок від металевих коллоїдів до фуллеренів, в тому числі в складних біологічних матриксах, наприклад, в сироватці крові. Центрифужні фільтрувальні вироби з мембранними фільтрами замінюють традиційну сепарацію, таку як колонкова хроматографія, препаративний електрофорез, преципітація спирту та солей, діаліз та градієнтне центрифугування при виконанні наступних задач:

- концентрація розчинів протеїнів та нуклеїнових кислот;
- знесолювання;
- заміна буфера;
- депротеїнізація біологічних зразків;
- фракціонування суміші білків;
- відділення праймерів від продуктів ПЛР (Полімеразна ланцюжкова реакція);
- відділення мічених нуклеїнових кислот або протеїнів від інших нуклеотидів;
- концентрування або видалення вірусів;
- очищення клітинних лізатів і тканинних гомогенізаторів [11].

На рисунку 1.4 зображено загальну схему фільтрувального виробу.



Рисунок 1.4 – Схема фільтрувального виробу

Центрифужні фільтрувальні пробірки з мембранними фільтрами різних типів дозволяють прискорити і спростити пробопідготовку при обробці великої кількості проб. Вони дозволяють фільтрувати більше шести проб одночасно і ідеальні для роботи на автоматичних установках і високошвидкісної періодичної фільтрації. Значно знижують ризик контамінації при роботі з радіоактивними і біологічно небезпечними матеріалами. У них не буває поперечного забруднення.

Мембранні фільтри високої продуктивності забезпечують високу швидкість фільтрування і слабе зв'язування білків. Різні компанії пропонують фільтрувальні пробірки з різними розмірами пор і для різних меж молекулярних мас [12].

1.8 Магнітні наночастинки, що випускаються промислово

У даний час на ринку з'явилися компанії, що виробляють магнітні наночастинки медичного призначення і для експериментальної медицини. Так, компанія Silex, що займається виробництвом магнітних наночастинок, реактивів та наборів для молекулярної біології, виробляє різні набори для практичного застосування. До них відносяться набори для виділення ДНК / РНК. Принцип використовуваного в наборі методу заснований на оборотному зв'язуванні НК на поверхні магнітних частинок.

Виділена НК може використовуватися як в ПЛР, так і для будь-яких інших молекулярно-біологічних застосувань (мічення, клонування, секвенування і т.д.). Також випускаються набори для виділення тотальної або вільно циркулюючої нуклеїнової кислоти. Метод дозволяє використовувати малоінвазивні методи діагностики для виявлення ряду клінічних захворювань і порушень. Виявлення специфічних ДНК і/або РНК створює унікальний потенціал для ранньої діагностики різних патологій. Так можна виявляти рак на ранніх стадіях, множинні вірусні інфекції, проводити неінвазивну перинатальну діагностику в період вагітності, виявляти деякі форми діабету.

На рисунку 5 зображено схему використання наборів для виділення ДНК / РНК. За допомогою методу виділення ДНК зі зразків на магнітних частинках ДНК може використовуватися як в ПЛР, так і для будь-яких інших молекулярно-біологічних застосувань (мічення, клонування, секвенування і т.д.). Виділення тотальної ДНК / РНК з фіксованих у формаліні парафінізованих (FFPE) зразків дозволяє видалити парафін зі зразка, регідратувати його і частково розширити, щоб утворилися крос-лінки, викликані впливом формальдегіду. Все це забезпечує надійне виділення нуклеїнових кислот з FFPE-зразків (рис.1.5) [13].

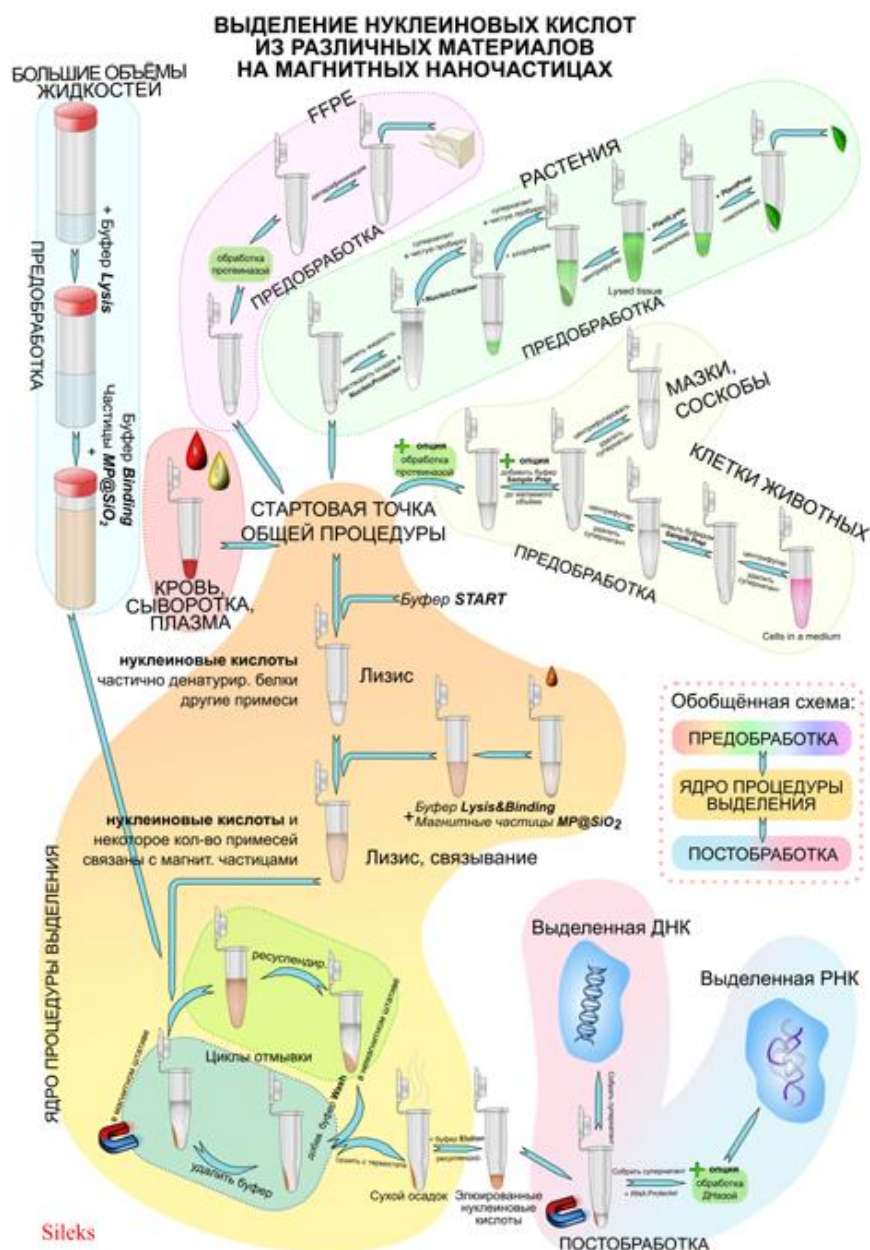


Рисунок 1.5 – Схема використання наборів для виділення ДНК / РНК

Метод зв'язування мРНК безпосередньо з лізатом тканини або культури клітин з використанням МНЧ, покритих стрептавідином, дозволяє виділяти як маленькі, так і великі кількості високоочищеної повнорозмірної мРНК, яку потім можна використовувати для ОТ-ПЦР (RT-PCR), синтезу кДНК, Нозерн блотів або для експериментів по трансляції *in vitro* [14].

Імобілізація антитіл / білків на магнітних частинках з NH₂ групою дозволяє синтезувати препарати спрямованої доставки і різні маркери. Метод,

заснований на імуномагнітному виділенні клітин за допомогою магнітних частинок, покритих стрептавідином, служить для виділення будь-яких типів клітин з використанням магнітних частинок, покритих стрептавідином. Існують також методи виділення ДНК з агарозних гелів, очищення продуктів ПЛР за допомогою МНЧ, набори для біотинилування антитіл / білків. Компанія Creative Diagnostics, США, випускає магнітні наночастинки з різним покриттям: аміновані, карбоксильовані, з ціануриловим, гідразидним, гідроксильним, нітілотриацетат нікельовим, силанольним, тозильним, бромацетильним, хітозановим, аліфатичними азидами, N-гідроксисукцинимідним, поліглутаральдегідним, тіольним та альдегідним. Різні функціональні групи дозволяють проводити іммобілізацію різних класів діючих речовин: лікарських препаратів з різними функціональними групами, барвників, ДНК, РНК і так далі. На рисунку 1.6 зображені СЕМ-мікрофотографії наночастинок магнетиту, вкритих силікагелем.

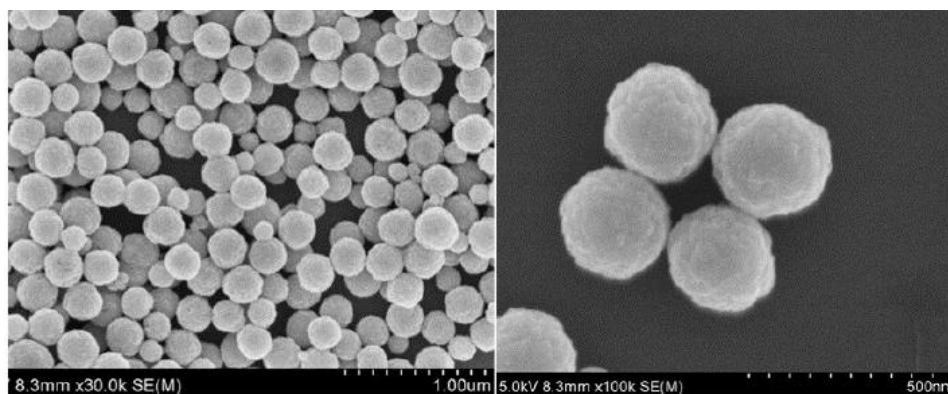


Рисунок 1.6 – СЕМ-мікрофотографії наночастинок магнетиту, вкриті силікагелем

Ряди розмірів таких частинок починаються від десятків нанометрів і закінчуються десятками мікрометрів. Також ця компанія випускає подвійні магнітні наночастинки з кремнеземною матрицею.

1.9 Методи нанесення оболонок гідротермальним синтезом

Останнім часом для отримання нанокристалічних оксидних матеріалів та їх модифікації все більш широке застосування знаходить гідротермальний метод, який дозволяє керувати морфологією дисперсного продукту за рахунок варіювання параметрів проведення процесу (температури, концентрації розчину, тривалості процесу тощо). Метод гідротермального синтезу заснований на високій розчинності великої кількості неорганічних речовин у воді при підвищеній температурі і тиску. Висока температура води відіграє важливу роль в трансформації матеріалу прекурсора, так як при цьому створюється підвищений тиск пари, сама структура води відрізняється від структури при кімнатній температурі. Крім того, при високих температурах властивості самих реагентів (розчинність, швидкість дифузії, реакційна здатність) змінюються, а також зі збільшенням температури збільшується розчинність речовин, осад продукту реакції відбувається повільніше. Контроль тиску пару, температури і часу реакції надає широкі можливості для синтезу високоякісних наночастинок, нанотрубок і нанесення оболонок. Під час процесу ці параметри можуть варіюватися для досягнення максимально можливої швидкості спонтанного зародкоутворення і вузького розподілу наночастинок за розміром. Вибір розчинника не обмежується водою, але включає інші полярні і неполярні розчинники, такі як толуол, бензол, спирти тощо. Практично цей спосіб реалізується шляхом нагрівання суміші реагентів у відповідному розчиннику в автоклаві. Гідротермальний синтез проводять, як правило, при температурах від 100 до 370 °C (критична точка води: 374,2 °C, 21,4 МПа). Гідротермальний синтез проводять в автоклавах, частіше футерованих тефлоном, об'ємом від 25 до 300 мл. Тривалість обробки варіюється від 10 хв до 24 год [15].

Сольовотермічний метод відрізняється від гідротермального тим, що у сольовотермічному методі використовується неводний розчинник. Температура сольовотермічного процесу може бути набагато вищою, тому що деякі органічні

розчинники мають вищу температуру кипіння. Використовуючи сольовотермічний метод, можна контролювати розмір, форму і кристалічну структуру одержуваних наночастинок. Сольовотермічний метод є універсальним способом синтезу різних наночастинок з вузьким розподілом за розмірами та дисперсності.

1.9.1 Мініавтоклави гідротермального синтезу.

Мініавтоклави, або реактори гідротермального синтезу призначені для органічного або неорганічного синтезу при підвищеній температурі і високому тиску. Вони стійкі до корозії в агресивних середовищах, підходять для синтезу цеолітів. Автоклави витримують температуру до 240 °С, робочий діапазон тисків: від 40 до 500 атмосфер. Тефлонове вкладення захищає корпус від корозії. Запобіжний клапан гарантує максимальну безпеку при експлуатації. Автоклави для гідротермального синтезу можуть бути вдало застосовані для мінералізації (розтину) проб мінералів і гірських порід, ґрунтів, донних відкладень тощо. У сусідніх країнах такі реактори поширилися уже давно. Наприклад, компанія SocTrade Ru випускає мініавтоклави місткістю від 23 до 1000 мл з характеристиками, зазначеними в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 – Характеристики реакторів гідротермального синтезу

Модель	Об'єм, мл.	A, мм	h1, мм	t, °C	P, МПа
2071 0000	23	26	47	220	20.0
2072 0000	48	35	53	220	12.0
2148 2000	100	40	80	200	12.0
2148 3000	250	50	140	200	10.0
2148 5000	500	70	130	200	10.0
2148 4000	1000	79	205	200	4.0

Великий вибір реакторів високого тиску (pressure reactor vessel) представлений китайськими виробниками. Заявлені характеристики цих реакторів наведені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2 – Характеристики китайських реакторів гідротермального синтезу

Модель	Об'єм, мл	Матеріал корпусу	Матеріал вставки	t, °C	P, МПа
КН-25	25	Неірж. сталь 304	F-4	200	3.0
КН-50	50	Неірж. сталь 304	F-4	200	3.0
КН-100	100	Неірж. сталь 304	F-4	200	3.0
КН-150	150	Неірж. сталь 304	F-4	200	3.0
КН-200	200	Неірж. сталь 304	F-4	200	3.0
КН-250	250	Неірж. сталь 304	F-4	200	3.0

2 ОСНОВНІ МЕТОДИ ХІМІЧНОГО СИНТЕЗУ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК

Основним принципом хімічного синтезу наночастинок є ініціація хімічної реакції та наступний контроль над процесами нуклеації і зростання утворення продукту. Розуміння суті цих процесів та рівень контролю над ними визначають успішність досягнення мети – отримання монодисперсних наночастинок з бажаним складом та формою. Історично склалося, що первісним методом, що давав хороший результат, був термічний метод синтезу напівпровідникових наночастинок халькогенідів кадмію в координуючих розчинниках, розроблений у Массачусетському Технологічному Інституті (MTI) у групі професора М. Бавенді (Moungi Bawendi) [14]. Запропонований метод заснований на реакції алкіл-похідних металів з алкілфосфін- або алкілсилілпохідними халькогенідів у суміші різних тріалкілфосфінів і тріалкілфосфіноксидів з алкілами (наприклад, олеїламін) при температурах 150-300 ° С в атмосфері аргону. Отримання монодисперсних наночастинок різних складів і розмірів здійснювалося зміною умов проведення експерименту. Надалі цей метод набув широкого поширення, і були розроблені шляхи, що дозволяють обходитися без високотоксичних та нестабільних на повітрі з'єднань, а також зроблені кроки до детального розуміння механізму утворення наночастинок [15].

Спроби адаптувати цей метод на синтез магнітних наночастинок увінчалися успіхом і деякими несподіваними результатами. Впорскуванням толуольного розчину карбонілу кобальту в розплавлений триоктилфосфіноксид при 150 °С були отримані наночастинок кобальту примітивної кубічної структури, або ϵ -кобальту. Упорскуванням розчину карбонілу кобальту в о-дихлорбензол і киплячий (182–190° С) о-дихлорбензол, вміст що дає олеїнову кислоту і триоктилфосфіноксид, були отримані дископодібні наночастинок ГЦК-кобальту, що в ході реакції перетворювався у сфероїдальні частинки ϵ -

кобальту [16]. Крім кобальту за подібною технологією були отримані наночастки нікелю [17], заліза [9], різних магнітних сплавів – FePt [0], FePd та CoPt [0], CoPt₃ [9] та ін.

Паралельно розвивалися методи синтезу магнітних наночастинок у водному або водно-органічному середовищах при кімнатній температурі або незначному нагріванні. Тут слід виділити два широкі поширення підходу – метод мікроемульсій (зворотні міцели) та гідролізу (дегідратаційне співосадження). Аналізуючи останні літературні дані, а також простежуючи прогрес, досягнутий протягом 10–15 років, можна сказати, що проведення хімічних реакцій у розчинах представляє один з найбільш зручних шляхів для отримання магнітних наночастинок. Формування наночастинок досягається шляхом підбору певних умов протікання реакції (тип реакції, розчин, температура) та використання лігандів та поверхнево-активних речовин, що специфічно ведуть себе на межі фаз, що виникає, і повністю або частково обмежують подальше зростання твердої фази.

У процесі одержання наночастинок завжди встає питання їхньої стабілізації. Наночастки розміром від 1 до 20 нм мають високу поверхневу енергію, і для них важко підібрати дійсно інертне середовище [1]. Тому на поверхні кожної наночастинок завжди є продукти її хімічної модифікації, які суттєво впливають на властивості наноматеріалу. Це особливо важливо у випадку магнітних наночастинок, модифікований поверхневий шар яких може мати зовсім інші магнітні характеристики, ніж ядро частинки, і взаємодія внутрішніх атомів із зовнішніми може призводити до серйозних змін у магнітній поведінці наночастинок. Найчастіше дослідники прагнуть стабілізувати наночастки в процесі їх випромінювання, щоб на виході мати продукт, постійний за своїми властивостями.

У ході хімічного синтезу магнітних наночастинок можливі два загальні варіанти – отримання частинок, поверхня котрих покрита поверхнево-активними

речовинами або специфічними матеріалу частинки покриттями, або ж методи, де одночасно з виготовленням наночастинок відбувається їх «жорстка» стабілізація в матрицях. Перший випадок відрізняється тим, що зберігається можливість оперування з поверхнею наночастинок, наприклад, заміна лігандів або подальша поверхнева модифікація, отримання моношарів частинок і т.д. А у другому випадку найчастіше мають справу з наноматеріалом, для якого особливо важливі колективні властивості наночастинок. Детальніше ознайомитися з методами стабілізації наночастинок в матрицях полімерів, цеолітах, пористих оксидах можна у оглядах [18, 19].

Окремий інтерес має клас композиційних матеріалів, що являє собою суміші наночастинок і органічних полімерів. Привабливі технологічно – завдяки своїй пластичності – подібні матеріали демонструють перспективні електричні, оптичні, магнітні та механічні властивості [20], зумовлені не тільки індивідуальними особливостями наночастинок та полімерів, а й взаємодіями на межі двох, різних за своєю природою матеріалів – неорганіка/органіка в супермолекулярному масштабі. Конкретним прикладом може бути стабілізація магнітних наночастинок у матрицях дендрімерів або в сферичних полімерних утвореннях. Такі феритиноподібні структури знаходять інтенсивне застосування в біонанотехнології [21]. Нижче на конкретних прикладах в умовних рамках трьох експериментальних підходів – співосадження, методу мікроемульсій та термолізу – буде показано, яким чином в даний час існує відтворюване приготування монодисперсних магнітних наночастинок, чи можна і яким чином контролювати форму і структуру одержуваних наночастинок, здійснювати їх стабілізацію та забезпечувати довгострокову стабільність. Для повнішої картини стану справ у світі нанохімії та технології магнітних наночастинок можна звернутися до наступних оглядів [22, 23].

2.1 Гідроліз, співосадження

Магнітні мікро- та наночастинки у вигляді феррорідин були відомі дослідникам приблизно з середини 1960-х [5, 6]. Широку увагу до них з погляду нанохімії було притягнуто, зокрема, після роботи Рене Массарта, присвяченій синтезу та стабільності коллоїдного магнетиту у водних розчинах при різних значеннях рН [24]. Насамперед такий сплеск інтересу до водних дисперсій магнетиту був викликаний перспективою його широкого застосування в біології, діагностиці та медицині – через його низьку токсичність і високу намагніченість насичення, про що докладніше буде сказано нижче. У роботах Массарта колоїдний магнетит був отриманий шляхом гідролізу суміші хлоридів заліза (II) та (III) у співвідношенні мінімум 1 до 2, за допомогою розчину гідроксиду амонію. Після чого готувалися стабільні золі в лужному середовищі – за допомогою гідроксиду тетраметіламонію, і в кислій – після впливу розбавленим розчином хлорної кислоти. Схематично реакцію утворення магнетиту можна записати так: $\text{FeCl}_2 + 2\text{FeCl}_3 + 8\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Fe}_3\text{O}_4 + 8\text{NH}_4\text{Cl} + 4\text{H}_2\text{O}$.

Експериментальна техніка приготування магнітних наночасток Fe_3O_4 , як виявилось згодом, настільки проста, що зараз експеримент є демонстраційним і включений у деякі лабораторні практикуми з неорганічної хімії. Проводячи синтез за методикою, запропонованою Массартом, з різноманітними модифікаціями, наночастинки магнетиту отримують і зараз. Фокусуючись на більш тонких деталях експерименту, дослідники намагаються підбирати умови таким чином, щоб отримувати наночастки бажаного розміру, форми та властивостей.

У [25] показано, що, змінюючи концентрацію хлоридів у реакційній суміші від 0,0125 М до 1 М та використовуючи короткий час гідролізу (2–10 хвилин) після додавання підстави, можна отримувати сфероїдальні наночастки магнетиту із середнім розміром від 4-х до 43-х нм, але з великим розподілом за розмірами

(приблизно 30 %), та у разі частинок розміром більше 20 нм – вміщуючих домішки гетиту ($\text{FeO}(\text{OH})$) у своєму складі. Незважаючи на простоту методу і його широке використання, ряд питань, пов'язаних з механізмом протікання реакції та факторами, що впливають на розмір і стабільність наночастинок магнетиту, залишається невирішеним досі. Лише відносно недавно почали робитися спроби цілеспрямованих досліджень впливу тих чи інших параметрів експерименту на утворювані наночастинки. Наприклад, у роботі [26] докладно досліджується і обговорюється залежність розмірів наночастинок магнетиту та його колоїдна стабільність у водних лужних і кислотних розчинах, а також складена діаграма окисно-відновної рівноваги в системі магнетит/гематит/ $\text{Fe}(\text{II})$. Встановлено, що середній гідродинамічний діаметр (визначений методом динамічного світлорозсіювання) наночастинок Fe_3O_4 у розчині соляної кислоти (рН 1,7-4,6) становить 82 нм, а в розчині тетраметиламонію (рН 9,4-12,2) – 58 нм, а найбільш стабільні дисперсії утворюються в інтервалах рН 2-4 і 10-12. Деякі фундаментальні аспекти колоїдної стабільності та адсорбційних властивостей наночастинок магнетиту вивчаються з їхньої специфічної поведінки у водних розчинах аніонних ПАВ [27] та у процесах адсорбції поверхнею частинок іонів металів.

У роботі [28] досліджувався вплив зовнішнього магнітного поля на форму мікро- та наночастинок магнетиту. У ході співосадження зразки були поміщені в магнітні поля різної напруги (до 405 мТ). Присутність магнітного поля ніяк не позначилося на формі наночастинок діаметром 7-10 нм, в той час як мікрочастинки замість сферичних утворювалися у вигляді витягнутих «паличок» завдовжки до 600 нм і товщиною близько 100 нм. Вивчення впливу рН середовища, температури, наявності різних іонів і молекул у розчині направлено на вирішення більш загальної проблеми – ефективної стабілізації наночастинок, яка забезпечила б присутність індивідуальних наночастинок, а не агрегатів у розчинах, при цьому суттєво не вплинувши на магнітні властивості матеріалу та зберігши поверхню частинок придатною для подальшого функціонування.

Беручи до уваги, що синтез у водному середовищі направлений в першу чергу на приготування магнітних наночастинок для використання в медицині і біології, одним з найбільш ефективних і перспективних методів стабілізації виявилось використання різних поліелектролітів як *in situ*, так і при додаванні їх до свіжоприготованих наночастинок. Іншим варіантом стабілізації є приготування багат шарових наночастинок, коли кожна наночастка містить на своїй поверхні шар інертного неорганічного матеріалу, наприклад оксиду кремнію (SiO_2). Стабілізація наночастинок поліелектроліту у водних розчинах здійснюється за рахунок взаємодії функціональних груп органічних макромолекул із поверхнею наночастинок. Найбільш поширеними поліелектролітами є поліаміди [29], полікислоти, поліспирти, білки, або, що рідше, різні блок-кополімери, що містять кілька функціональних груп.

Біосумісні сферичні наночастинки Fe_3O_4 діаметром 10 ± 2 нм можна утворити по реакції (1), додавши у вихідний розчин суміші солей заліза (II) і (III) певну кількість сополімеру полі[(2-(метакрилолілокси))етил фосфорилхоліну] і полігліцерилмонометакрилату. Стабілізація наночастинок у цьому випадку відбувається за рахунок утворення халатного комплексу за участю двох гідроксильних груп фрагмента гліцерину та поверхневих атомів Fe. Згідно з останніми уявленнями в цій області, саме так здійснюється взаємодія наночастинок із фрагментами молекул діолів.

Таким чином, отримані магнітні наночастинки захищені від агрегації через міжчасткову взаємодію та впливу середовища, а також функціоналізовані і придатні для використання в якості контрастних агентів у магніторезонансної томографії (МРТ) Існують приклади, коли замість кополімерів використовують суміш двох полімерів з невеликою молекулярною масою, які змішуються у процесі синтезу і, взаємодіючи один з одним, виконують особисті функції, наприклад, один забезпечує стабілізацію наночастинок, а інший забезпечує хорошу змішуваність із водою.

У роботі [30] додаванням аміачного розчину циклодекстрина до суміші водного розчину солей заліза та поліелектроліту NP-5 (ефір поліетиленгліколю ($n = 5$)) і нонілфенілового спирту), були отримані сферичні наночастки магнетиту діаметром 10 нм, які, завдяки нековалентним взаємодіям між NP-5 та циклодекстрином, стало можливим об'єднати у сферичні конгломерати з контрольованим розміром від 25 до 75 нм, в залежності від співвідношення між концентраціями полімерів. Отримання магнітних наночасток методом співосадження в присутності поліелектролітів відкрило дослідникам новий тип супрамолекулярних об'єктів – агломерати наночастинок контрольованого розміру та властивостей. У такому випадку поліелектроліти виступають як «клей», завдяки якому за допомогою електростатичних взаємодій у розчині можна зібрати разом задану кількість наночастинок, що на прикладі магнетиту наочно демонструється останнім часом. Відмінною особливістю таких конгломератів є їхня екстремально висока площа поверхні ($140\text{--}160\text{ м}^2/\text{г}$) і отже висока адсорбційна здатність, а також у порівнянні з компактним магнетитом намагніченість насичення, що дозволяє сподіватися на застосування таких структур як магнітних переносників ліків.

У деяких випадках при впорядкованому об'єднанні магнітних наночастинок утворені подібним чином агломерати мають властивості фотонних кристалів [20]. Альтернативою використанню готових макромолекул для стабілізації є полімеризація мономерів у присутності наночастинок. Так у [17] свіжоосажені наночастинки магнетиту діаметром близько 10 нм, попередньо оброблені γ -метакрил-оксипропіл-триметоксисиланом, були змішані з мономером акрилової кислоти, і здійснена полімеризація за допомогою персульфату калію. В результаті була отримана стабільна магнітна рідина на водній основі з високими параметрами магнітної сприйнятливості та намагніченістю насичення. Також останнім часом став поширеним варіантом є, коли отримані співосадженням наночастки магнетиту або феритів, після додавання олеїнової кислоти переводяться в органічні розчинники, утворюючи

гідрофобні магнітні рідини [10]. Такий підхід необхідний для створення магнітних композиційних матеріалів на основі гідрофобних біополімерів, таких як полі(α -оксипропіонова) кислота та її сополімери з гліколієвою кислотою, застосовуваних як імплантанти і протиракові засоби. Детально механізм взаємодії олеїнової кислоти з гідрофільними магнітними наночастинками і перенесення їх у неполярні розчини, а також вплив присутності жирних кислот у процесі співосадження наночастинок магнетиту *in situ* на розмір і монодисперсність наночастинок розглянуті в [7].

Поєднуючи два процеси – гідролітичне утворення магнетиту та каталізований аміаком гідроліз алкоксисиланів – можна отримати магнітні наночастки, покриті шаром оксиду кремнію. Додавання до спиртового розчину тетраетоксисилану дисперсії свіжоосажденного магнетиту в розчині гідроксиду тетраметиламонія призводить до отримання водорозчинних бішарових наночастинок $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$ діаметром близько 30 нм.

Цікавий підхід до випромінювання бішарових наночастинок на прикладі оксидів $\alpha\text{-Cr}_2\text{O}_3/\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ запропонований у роботі [17], де як зародки для зовнішнього шару був використаний комерційно доступний нанопорошок оксиду хрому розміром частинок 30 нм. Утворення 20-ти нанометрового шару оксиду заліза на частинках Cr_2O_3 здійснювалося гідролізом водного розчину FeCl_3 при 100°C у кислому середовищі. Хорошою варіацією технології отримання водорозчинних наночастинок магнетиту, заснованої на методі Массарта, є відновний гідроліз солей у середовищі багатоатомних спиртів (етиленгліколь, ді-, три- і тетраетиленгліколь, гліцерин) при нагріванні [16]. В якості стабілізаторів у цьому випадку найчастіше використовують поліакрилову кислоту низького ступеня полімеризації (від 200 до 3000). В результаті отримуються водорозчинні та монодисперсні наночастки контрольованого розміру від 3 до 15 нм. У разі використання методу Массарта та його модифікацій мінімальний розмір отримуваних наночастинок не перевищує 10 нм, а полідисперсність становить 10-30 %.

Типовий експеримент з використанням гліколей полягає в наступному. Суміш поліакрилової кислоти, солі заліза (III) (зазвичай, хлорид) і діетиленгліколю нагрівають при перемішуванні до 220°C в атмосфері азоту. Після утворення прозорого розчину до цієї суміші швидко додається розчин гідроксиду натрію на діетиленгліколі. Залишають реакцію при перемішуванні на 10 хвилин, і центрифугуванням виділяють наночастинки магнетиту. Висока розчинність наночастинок у воді досягається за рахунок гідрофільності карбоксильних сполук поліакрилової кислоти, які взаємодіють з поверхнею наночастинок, оберігаючи їхню відмінність від агломерації. Перевагою цього є можливість отримання та інших магнітних оксидів і феритів, а також наночастинок з комплексною структурою.

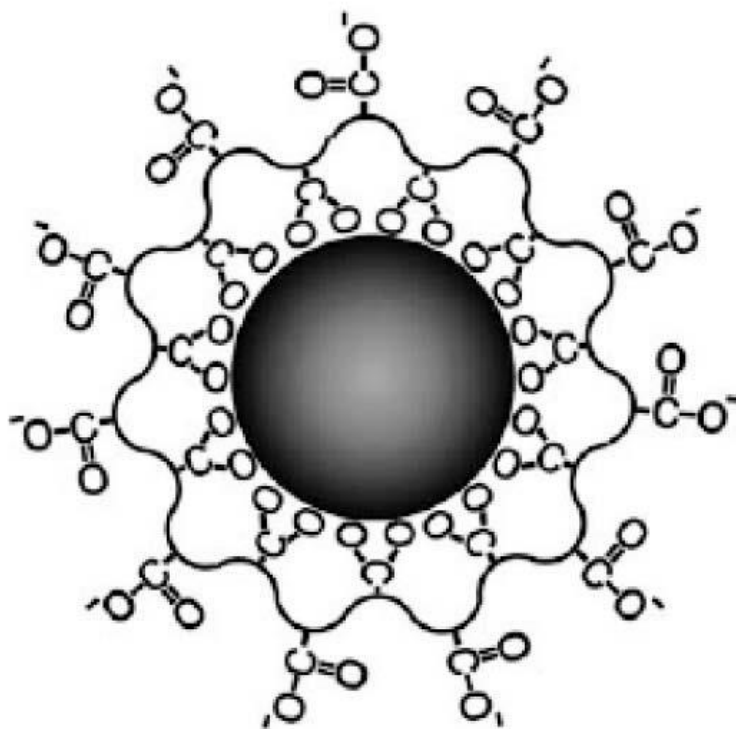


Рисунок 2.1 – Схема стабілізації наночастинки магнетиту молекулою поліакрилової кислоти

Реакцією суміші хлоридів заліза і цинку з етиленгліколем при нагріванні вдалося отримати висококристалічні наночастинки ZnFe_2O_4 діаметром 6,6 і 14,8 нм, що демонстрували суперпарамагнітну поведінку при кімнатній температурі і феримагнітну при низьких температурах, у той час як компактний феррит цинку – антиферомагнетик до 10 К [8]. Наночастинки складу FeNi діаметром 35 нм були отримані відновлювальним гідролізом суміші сульфатів заліза (II) і нікелю (II) у розчині поліетиленгліколю ($M_w = 20\,000$) при температурі 78°C за допомогою гідразину та гідроксиду натрію [4]. Наступна обробка реакційної суміші в автоклаві при 160°C з тривалістю перебігу 3,5 годин привела до покриття наночасток FeNi тонким шаром, приблизно 5 нм вуглецю. Подібні поєднання гідролітичного відновлення та гідротермальної обробки дозволяють вирощувати анізотропні магнітні наноструктури.

Наностовпчики оксиду марганцю Mn_3O_4 діаметром 100 нм і довжиною 15–20 мікрон з коерцитивною силою 6200 Е при 41 К були отримані у роботі [24] двостадійним методом. В його основі лежить реакція KMnO_4 з поліетиленгліколем (PEG-20000) при 180°C протягом 20 годин і подальша термообробка у вакуумі проміжного продукту – наностовпчиків суміші $\text{Mn}_3\text{O}_4 + \text{MnOOH}$. Також у гідротермальних умовах, у присутності етиленгліколю можливо приготування мікро- та наночастинок складу FeNi_3 , Fe_3O_4 , CoFe_2O_4 , MnFe_2O_4 та ZnFe_2O_4 . Крім поєднання гідротермального підходу з поліольним відновним гідролізом можливе використання мікрохвильової енергії для синтезу наночасток. Зокрема, таким шляхом отримані 5-, 8- і 10-нанометрові монодисперсні наночастинки металевого нікелю, стабілізовані полівінілпіролідом ($M_w = 40\,000$), і визначена їх температура переходу з суперпарамагнітного стану у феромагнітне, яка склала 100 К. У відсутність мікрохвильового впливу, кип'ячення хлориду нікелю в спиртовому розчині полівінілпіролідону призводить до отримання нановолокон NiO діаметром від 40 до 100 нм і різної довжини, що демонструють фотолюмінесцентні властивості [28].

Крім монометалевих 1D-наноструктур, в діюлах можна отримувати також біметалічні гідрофільні наноніти 1,2-пропандіолу, суміші ацетатів нікелю і кобальту, гідроксиду натрію і хлориду рутенію (III), виступаючого як ініціатора зростання анізотропних частинок, при температурі 170° С та механічному перемішуванні отримані нановолокна складу $\text{Co}_{50}\text{Ni}_{50}$ та $\text{Co}_{80}\text{Ni}_{20}$, товщиною 8 і довжиною 250 нм, а також наноструктури різноманітних форм, в залежності від концентрації гідроксиду натрію в реакційній суміші. Ілюструюча залежність схема наведена на рис. 1.2.

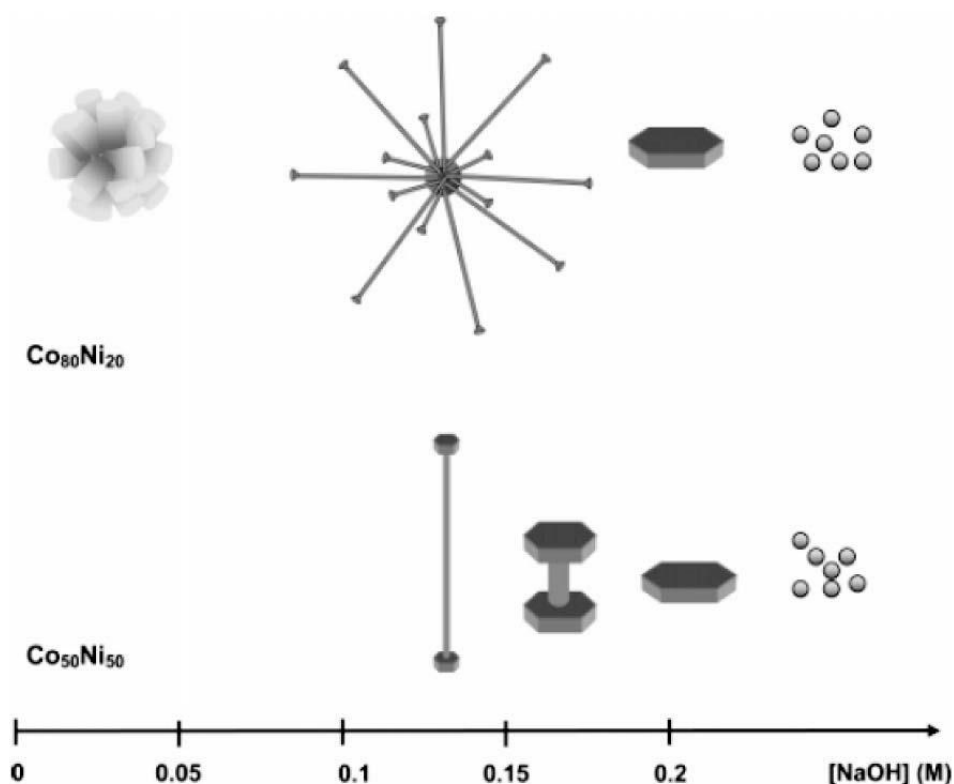


Рисунок 2.2 – Різні форми біметалічних наночастинок $\text{Co}_x\text{Ni}_{100-x}$, що утворюються в залежності від концентрації гідроксиду натрію в розчині

При використанні тільки нікелю хлориду або кобальту в реакції, проведеної аналогічним чином, виходили 2D «нанотарілочки» нікелю діаметром

250 нм і товщиною 20 нм або дендритоподібні наноструктури кобальту розміром від 100 до 500 нм. Простим кип'ятінням розчину кристалогідрату хлориду заліза (III) ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) в 2-пірролідоні протягом 1, 10 і 24-х годин в атмосфері азоту виявилось можливим отримати 4- та 12-нанометрові сферичні та 60-нанометрові кубічної форми частинки магнетиту [11]. Механізм їх утворення полягає у взаємопов'язаних процесах декарбонілювання піролідону-2 та відновного гідролізу хлориду заліза до Fe_3O_4 .

2.2 Міцели

На початку минулого десятиліття з'явилися перші статті присвячені використанню міцел як мікро- і нанореакторів для здійснення в них хімічних реакцій, та зокрема, приготування високодисперсних часток [3, 25]. Зворотні міцели виникають у результаті самоорганізації біфункціональних молекул, класичних ПАР, що містять у своєму складі іоногенну гідрофільну ($-\text{COONa}$) та гідрофобну (вуглеводневий фрагмент, наприклад, алкільний радикал) групи. При інтенсивному перемішуванні з невеликою кількістю води та надлишком неполярного розчинника (гек-сан, толуол) відбувається самоорганізація молекул ПАР у сферичні утворення, полярними хвостами всередину, навколо мікро- або нанокрапель води. Залежно від співвідношення вода/розчин можна змінювати розміри міцел в діапазоні від 4 до 18 нм [8]. Найбільш використовуваними речовинами міцеллоутворювачами є: ті, що містять один вуглеводневий ланцюг – натрієва сіль додецилсульфонової кислоти (SDS), цетилтриметиламоній бромід (СТАВ) або хлорид (СТАС), що містять дві вуглеводневі ланцюги – (біс-2-етилгексил) сульфосукцінат натрію ($\text{Na}(\text{AOT})$).

У типовому експерименті з отримання магнітних наночасток у зворотних міцелах, суміш водорозчинної солі металу з ПАР додають у систему H_2O /вуглеводень, залишають при інтенсивному перемішуванні до утворення

прозорого або злегка опалесцентного розчину і по краплях, повільно додають або відновник (для отримання металовмісних наночастинок), або гідроксид натрію або амонію (оксиди та ферити). Після закінчення реакції, отримані наночастинок зазвичай переводять у вуглеводневий розчинник додаванням жирних кислот (олеїнова, лауринова). У [27] після додавання водного розчину боргідриду натрію в систему $\text{Na(AOT)}/\text{ацетат кобальту}/\text{вода}/\text{ізооктан}$ (співвідношення $[\text{H}_2\text{O}]/[\text{AOT}]=32$ за масою) були напівнаночастинок металевого ГЦК-кобальту з розміром 7,5 нм (розподіл за розмірами становив 9,4%). При нанесенні колоїдного розчину цих наночастинок кобальту на підкладку високоорієнтованого піролітичного графіту було виявлено, що після випаровування розчинника наночастинок самоорганізуються в тривимірні колоїдні «кристали» з упорядкованим розподілом наночастинок усередині них.

Інтерес до подібних мезоскопічних структур, зібраних з наночастинок, обумовлений тим, що згідно з теоретичними передумовами при упорядкуванні магнітних частинок очікується зростання у значеннях коерцитивної сили та намагніченості через посилення диполь-дипольної взаємодії. Детальне вивчення структури таких «кристалів» з наночастинок кобальту показало, що вони також мають ГЦК структуру та при середньому діаметрі наночастинок $7,5 \pm 0,4$ нм відстані між наночастинками становить $3,0 \pm 0,5$ нм (за даними ПЕМ та РФА). Після термообробки при 350°C в атмосфері азоту протягом 15 хвилин структура наночастинок трансформується у ГПУ, середній розмір зменшується до $7,0 \pm 0,4$ нм, а відстань між частинками до $2,2 \pm 0,5$ нм [28], при тому, що порядок розташування наночастинок у «кристалі» не порушується. Для порівняння, макроскопічний ГЦК-кобальт при кімнатній температурі метастабільний, а температура фазового переходу ГПУ структури в ГЦК становить 430°C [7]. Після зіставлення магнітних властивостей наночастинок в упорядкованому складі у вигляді колоїдних «кристалів» з розупорядоченим станом було встановлено [9], що температура блокування (ТВ) в обох випадках становить близько 100 К, що пояснюється наявністю сильних дипольних взаємодій між

частинками, а після термообробки при температурах від 350 °С до 280 К це в першу чергу обумовлено зміною кристалічної структури наночастинок. Значення коерцитивної сили (H_c) для наночастинок в «кристалі» склало 900 ± 50 Е, у той час як для неупорядкованих 600 ± 50 Е, а після термообробки в ідентичних умовах – 900 ± 50 Е для впорядкованих та 800 ± 50 для неупорядкованих. Таким чином, дійсно спостерігається передбачуване зростання коерцитивної сили при упорядкуванні наночастинок.

Аналіз серії робіт [13, 18], присвячених випромінювання магнітних наночастинок кобальту в зворотному напрямку у міцелах, дозволяє простежити процес різних нанотехнологій в цій порівняно вузькій області: як від перших робіт з синтезу дослідники поступово перейшли до використання променених наночастинок в самозборі на нанорівні – новому принципі отримання інноваційних наноматеріалів. Крім наночастинок кобальту в мікроемульсіях також отримують наночастинок магнітних оксидів, феритів та біметалічних складів.

У роботі [4] гідролізом хлориду заліза (II) при допомозі диметиламіну з використанням системи додецилсульфонат натрію/вода були отримані сферичні наночастинок маггеміту ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), які на графітовій підкладці при висиханні з розчину в постійному магнітному полі утворювали стрічкоподібні впорядковані структури мікрометрового ‘масштабу. Відновленням суміші хлоридів нікелю (II) та заліза (II) у системі СТАВ/ізооктан/бутанол вдалося отримати біметалічні наночастинок складу залізо-нікель (80 мас. % Ni) розміром 3-4 нм [11], що мають примітивну кубічну структуру (на відміну від спостережуваної ОЦК для сплаву Fe-Ni в bulk стані за аналогічних умов). Їх константа магнітокристалічної анізотропії складала $K=8,6 \times 10^4$ Дж/м³, що приблизно на порядок вище, ніж у компактного пермалою. У міцелах, утворених олеїною кислотою у воді, при невеликому нагріванні (70° С) із суміші хлориду заліза (III) із хлоридами нікелю (II), кобальту (II) або цинку (II) вдалося отримати наночастинок відповідних феритів (CoFe_2O_4 , ZnFe_2O_4 , NiFe_2O_4) витягнутої «голкоподібної форми» з

структурою шпинелі та товщиною близько 22 нм, при коефіцієнті пропорційності близько 6-ти [19].

Змішані ферити, що демонструють аномально високий магнітокалоричний ефект, також можливо отримувати у зворотних міцелах. Наприклад, у міцелах, утворених $\text{Na}(\text{AOT})_2$ при кімнатній температурі, отримано наночастки фериту складу $\text{Mn}_{0,68}\text{Zn}_{0,25}\text{Fe}_{2,07}\text{O}_4$ діаметром 15 нм [17]. Як було показано на деяких прикладах, метод зворотних і прямих міцел дозволяє одержувати досить широкий набір монодисперсних наночастинок магнітних матеріалів різної структури, форми та магнітних властивостей. Використання боргідриду натрію як відновлюючого агента уможливорює отримання моно- та біметалевих наночастинок. Однак не слід забувати, що, зважаючи на комплексність процесів відновлення іонів металів боргідрид аніо-ном (BH_4^-), у складі наночастинок завжди в тому чи іншому вигляді присутній бор, наявність якого може позначитися на магнітних властивостях продукту. Кількість бору та з'єднань, у вигляді яких він присутній в наночастинках (наприклад, борид металу Me_xB_y ; B_2O_3), багато в чому залежить від умов проведення експерименту – інертна атмосфера або повітря, деаеровані реактиви чи ні і т.п., що вимагає від експериментатора особливої ретельності у підготовці та проведенні експерименту, і до певної міри ускладнює відтворюваність результатів.

Синтез оксидних наночастинок у зворотних міцелах можна здійснювати і без використання боровмісних відновлювальних речовин, а самі міцели генерувати під впливом ультразвуку, що на прикладі отримання наночастинок ZnFe_2O_4 діаметром 4 і 12 нм у системі рапсове масло/вода продемонстровано у роботі [19]. Можливість використання комерційно доступних та дешевих рослинних олій дозволяє серйозно зменшити вартість проведення експерименту, що робить його привабливим для впровадження у промисловість.

2.3. Термоліз

У кожного з розглянутих методів одержання магнітних наночастинок існують обмеження, що звужують можливості синтезу наночастинок. В силу електростатичних, іонних та інших взаємодій, присутність води в реакційних системах суттєво ускладнює контроль ступеня монодисперсності наночастинок. І, як видно з прикладів, керувати процесами нуклеації та зростання наночастинок можна, додаючи додаткові стабілізуючі речовини та використовуючи двофазні системи. Найбільш гнучким і ефективним в даний час методом отримання магнітних наночастинок у розчинах є термоліз металовмісних сполук у висококиплячих некоординуючих розчинниках у присутності стабілізуючих речовин [14, 17]. Як було зазначено, широке поширення та подальший розвиток цей метод отримав після успішної адаптації технології синтезу напівпровідникових наночастинок на магнітні матеріали. Спочатку це були наночастинок кобальту, одержані методом впорскування розчину карбонілу в нагріту суміш поверхнево-активних речовин [12, 13], і наночастинок оксидів γ - Fe_2O_3 і Mn_3O_4 , отримані впорскуванням розчину відповідного купферонату в аналогічний гарячий розчин [13], а пізніше сплав FePt , виготовлений з $\text{Pt}(\text{acac})_2$ і $\text{Fe}(\text{CO})_5$ з використанням 1,2-гексадекандіолу як додаткового відновлюючого агента.

В даний час можна виділити три групи методів отримання магнітних наночастинок в органічних розчинниках при високій ($180\text{--}360^\circ\text{C}$) температурі, що призводять до випромінювання металевих або оксидних наночастинок магнітних матеріалів з високим ступенем монодисперсності (розкид за розмірами менше 5%):

- метод впорскування розчину металоорганічного з'єднання з низькою температурою розкладення в нагрітий розчин, що містить суміш поверхнево-

активних речовин [8], в результаті «швидкого» термолізу, що призводить до отримання наночастинок;

- відновлення металосхожих сполук (ацетатів, форміатів та ацетилацетонатів металів) за допомогою довголанцюгових (C_{14} - C_{18}) багатоатомних спиртів або амінів [28];

- терморозкладання солей жирних кислот (олеатів, стеаратів, мірістіатів) у висококиплячих вуглеводнях (октадецен, тетракозан, ейкозан, гептадекан і т.д.) [18, 25].

Методом 1 зручно користуватися для приготування монометалевих наночастинок, наприклад, нікелю [6], заліза [10] і кобальту [18] різної кристалічної структури та форми [14], з розмірами від 3 до 10 нм. Для приготування біметалічних наночастинок метод підходить у тому випадку, коли є відповідний гетерометалорганічний прекурсор або використовується суміш металоорганічних сполук. Так, впорскуванням суміші карбонілів заліза і молібдену в розчин октилового ефіру, що містить октанову кислоту та/або біс-2-етилгексиламін в якості поверхнево-активних речовин, при 280°C були отримані наночастинок складу FeMo , діаметром від 3 до 14 нм [17], які виявились ефективним каталізатором зростання одностінних вуглецевих нанотрубок. Контрольованим окисненням на повітрі металевих наночастинок, особливо тих, що розійшлися після інжектування, можна добитися отримання бішарових наночастинок, як це продемонстровано на прикладі 13 нм сферичних наночастинок Ni@NiO [13]. У методі 2 спектр одержуваних матеріалів набагато ширше: від наночастинок металів, оксидів – NiO , Fe_3O_4 , CoO , MnO , до біметалевих – FePt , MnPt_3 , FeCo і триметалічних – $\text{Fe}_x\text{Co}_y\text{Pt}_{100-x-y}$ наночасток, феритів – CoFe_2O_4 , NiFe_2O_4 та бішарових core-shell наночастинок, як $\text{FePt@Fe}_3\text{O}_4$.

Розкладання солей жирних кислот (група методів 3) – відносно новий експериментальний підхід, який привернув увагу дослідників можливістю

прецизійно контролювати розмір одержуваних наночастинок. Наприклад, в [27] продемонстровано синтез сферичних наночастинок Fe_3O_4 з розмірами 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 і 15 нм із олеату заліза (II). Термолізом відповідних солей лауринової, пальмітинової та олеїнової кислоти в октадецені при 300-380° С отримані наночастинок магнітних оксидів нікелю (NiO , форма трикутної призми з боками 20-25 нм), марганцю (MnO , сферичні діаметром 5 нм, і кубічної форми, зі стороною 10 нм), хрому (Cr_2O_3 , форма трикутної призми зі сторонами 20 нм), кобальту (Co_3O_4 , форма п'ятикутної призми зі сторонами 18–22 нм) та заліза ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, 8-30 нм) [14]. Термоліз суміші олеатів M^{2+} ($\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Mn}, \text{Fe}$) та олеату заліза (III) в октадецені-1 при 300° С призводить до отримання кубічних за формою наночастинок відповідаючих феритам MFe_2O_4 розмірами від 9 до 24 нм з високим ступенем монодисперсності [12]. Се-рйозною перевагою даного методу перед рештою є можливість виробляти за один експеримент наночастинок в кількостях до 40 г [28].

Широка варіативність форм, складів і розмірів магнітних наночастинок, при збереженні монодисперсності, що синтезуються в органічних розчинниках, що реалізується багато в чому завдяки особливій ролі у процесі поверхнево-активних речовин (сурфактантів). Найбільш ефективними сурфактантами виявилися пари олеїнова кислота/олеїламін, олеїнова кислота/триоктилфосфін оксид, триоктилфосфін/олеїламін і т.д. [23]. До обговорення та експериментів з дослідження механізмів дії сурфактантів на формування структури та форми наночастинок, а також на магнітні властивості дослідники почали систематично звертатися тільки в останні роки [11, 17]. Різними фізико-хімічними методами досліджується зв'язування сурфактантів з поверхнею оксидних, моно- та біметалічних магнітних наночастинок. Наприклад, при потужності рентгенівської спектроскопії (NEXAFS) і термогравіметричного аналізу було встановлено, що при 200° С відбувається термічно індукована десорбція молекул олеїнової кислоти з 10-ти нанометрових наночастинок Co та Ni , а при 400° С

спостерігається дегідрування олеїнової кислоти з утворенням тонкого шару вуглецю на поверхні наночастинок [11].

Використання методу Фур'є – ІЧ спектроскопії уможливило вивчення взаємодії поверхнево-активних речовин із магнітними наночастинками. Так, у роботі [26] визначено, що молекули олеїнової кислоти пов'язані з поверхнею наночастинок FePt діаметром 4 нм у вигляді монодентантної та бідентантної форм. Природа зв'язку молекули олеїламіну з поверхнею цих же наночастинок ґрунтується на донорно-акцепторній взаємодії: як донора для електронів виступає аміногрупа NH_2 . Також цікаво, що в процесі синтезу олеїнова кислота ізомеризується з ЦИС в трансформу (елаїдинова кислота), що має визначальний вплив на характер самоорганізації наночастинок на підложці. Про міцність зв'язування олеїнової кислоти та олеїламіну з поверхнею наночастинок говорить той факт, що після 3-х циклів відмивання наночастинок сумішшю гексан/етанол за допомогою центрифугування, в дисперсії присутні тільки наночастки, покриті 2-нанометровим шаром сурфактантів, і розчинник. Повне видалення поверхнево-активних речовин здійснюється на 6-й цикл відмивання, з практично повною агломерацією наночастинок.

Іншим відгалуженням цілеспрямованих наслідків ролі поверхнево-активних речовин в нанохімії є безпосереднє встановлення залежності розмірів, форми та структури синтезованих наночастинок від наявності сурфактантів того чи іншого типу, окремо або в сумішах. Наприклад, встановлено, що нагріванням ацетату кобальту (II) у триоктиламіні з до-баченням олеїламіну та полівінілпіролідону до 260°C в атмосфері азоту при додаванні олеїнової кислоти утворюються наночастинки кобальту кубічної форми та розміром 25 нм. Проведення реакції з додаванням 1,2-гексадекандіола призводить до утворення наночастинок кобальту в формі трикутної призми зі стороною 50 нм. Асферичні наночастки діаметром близько 10 нм вдається отримати після введення в реакційну систему триоктилфосфіну [23]. Якщо здійснювати дану реакцію тільки в середовищі триоктилуміна з добавкою олеїламіну, то в кінцевому

продукті спостерігаються великі (від 100 до 150 нм) і неоднорідні за формою частинки кобальту. Після олеїламіну триоктилфосфіну в ході ідентичної реакції виходять колосферичні наночастинки кобальту розміром 10 нм, котрі можна зменшити до 5 нм, додавши олеїнову кислоту – таким чином збільшивши до 3-х кількість сурфактантів, присутніх в реакційній суміші [22]. Термолізом карбонілу кобальту в дихлорбензолі, що містить олеїнову кислоту, поліоксипропіленамін Jeffamine D-400, октанову кислоту та триоктилфосфіноксид були отримані магнітні нанокубики з розміром граней 50 нм, що містять суміш ГПУ та ϵ -кобальту [26], з коерцитивною силою ≈ 1330 Е при 5 К.

У схожій реакційній системі, що містить в якості сурфактантів тільки олеїнову кислоту та триоктилфосфіноксид були отримані сферичні наночастинки ϵ -кобальту діаметром 9,5 нм [117] володіють коерцитивною силою ≈ 1000 Е при 5 К. У роботі [12] методом Фур'є ІЧ спектроскопії *in situ* процес перетворення карбонілу кобальту в наночастинки в системі о-дихлорбензол/олеїнова кислота/триоктил-фосфіноксид був досліджений досить детально. Проте, встановлено, що поверхнево активні речовини впливають на швидкість процесів декарбонілювання і особливим чином сприяють утворенню наночастинок з експериментально зафіксованих проміжних продуктів – $[\text{Co}(\text{CO})_4]$, $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$. Відповідно до запропонованого механізму при температурі 180°C після додавання розчину карбонілу протікають кілька паралельних реакцій – утворення тетрамеру $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$ та каталізація олеїноювою кислотою утворення радикалу $[\text{Co}(\text{CO})_4]$. Далі відбуваються два процеси, в результаті яких починає відбуватися нуклеація наночастинок кобальту, а саме – декарбонілювання тетрамеру $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$ та взаємодія його з радикалом $[\text{Co}(\text{CO})_4]$. При цьому присутність триоктилфосфіну грає ключову роль на стадії зростання наночастинок і формування кристалічної структури.

Крім впливу на процес формування наночастинок в ході синтезу, роль сурфактантів полягає в запобіганні агломерації наночастинок, забезпеченні

диспергованості їх у потрібному розчиннику та запобіганні небажаної хімічної взаємодії з навколишнім середовищем (окислення киснем повітря, у випадку металевих наночастинок). Взаємодія функціональних груп сурфактантів з поверхнею наночастинок призводить до того, що зовні залишаються гнучкі гідрофобні «хвости» вуглецевих природних фрагментів різної довжини (C_8 - C_{18}). І якщо поступово збільшувати концентрацію наночастинок, наприклад повільно упарюючи розчинник, то можна домогтися отримання самоорганізованих наноструктур різних типів, з особистим характером упаковки наночастинок у них [26, 27]. Більше того, змішуванням розчинів двох різних за складом та розміром наночастинок, покритих сурфактантами, що мають позитивний характер електростатичної взаємодії, вдається отримати само організовані нано- та мікроструктури, що складаються з двох типів частинок, в яких симетрія упаковки наночастинок відповідає типам упаковки атомів у бінарних сполуках [25].

Підвищувати стійкість магнітних металічних наночастинок до окислення можна також з допомогою наночастинок шляхетних металів. Наприклад, отримавши *in situ* наночастинки паладію діаметром 1,5 нм відновленням $Pd(acac)_2$ за допомогою 1,2-гексадекандіолу в середовищі дифеніловий ефір/олеїнова кислота/трифенілфосфін при $200^\circ C$. Потім, охолодивши до $140^\circ C$ і додавши розчин карбонілу кобальту в гексані, можна одержати наночастинки кобальту ϵ -структури, вміщуючі всередині частинки паладію загальним діаметром від 6,5 до 11 нм, залежно від співвідношення паладію і кобальту [15]. За результатами магнітних вимірів, за 6 годин експонування на повітрі намагніченість паладієвмістних наночастинок кобальту зменшується в середньому на 17%, у той час як у наночастинок кобальту, приготовлених без використання паладію – на 30%. Зауважимо, що такий підхід практикується не тільки до синтезу наночастинок в органічних розчинах, а й у воді. Приміром, у роботі [12], де наночастинки α -Fe діаметром 6 і 50 нм отримували відновленням водного розчину хлориду заліза (II), що містить поліакрилову кислоту і невеликі

кількості іонів Pd (II), при допомозі NaBH_4 . На думку авторів, присутність іонів паладію в розчині стало одним з основних факторів, що призводять до отримання наночастинок неокисленого заліза.

2.4 Застосування

На даний момент, застосування магнітних наночастинок найбільш широко розвивається в біології та медицині, потім йдуть зберігання та запис інформації та інші галузі науки та техніки. При розмірах частинок до десятків нанометрів переважна кількість магнітних матеріалів у вигляді наночастинок виявляють особливу, характерну для них магнітну поведінку – суперпарамагнетизм. У цьому випадку, магнітний момент частки нестійкий до впливу теплової енергії, в той час як індивідуальні моменти атомів зберігають свій упорядкований стан щодо одне одного, що призводить до зникнення гістерезису при збереженні сигмоїдальної форми кривої намагніченості $M(B)$ - H . Така різка зміна в магнітних властивостях відбувається в результаті зменшення частки матеріалу нижче певного критичного значення – розміру магнітного домену, і внаслідок трансформації мультидоменної магнітної структури, властивої макроскопічним матеріалам, в однодоменну структуру – властиву наночастинкам.

У макроскопічних тілах домени (група спинів, орієнтованих в одному напрямку що змінюються колективно) розділені один від одного доменними стінками, і мають характеристичний розмір і відповідні енергії існування. Рух доменних стінок, як правило, є причиною зміни напрямку намагніченості на протилежне. У великих частках зсув доменів є енергетично придатним процесом. У той час як із зменшенням розміру нижче деякого критичного значення (індивідуального для кожного магнітного матеріалу), поділ областей намагніченості на домени стає енергетично невигідним, і частка стає однодоменною. В цьому випадку зміна намагніченості більше не пов'язана з

рухом доменних стінок, а вимагає когерентного обертання спинів, що виражається в зростанні коерцитивності. Чим менше стає розмір частки по відношенню до критичного, тим теплові флуктуації мають більший вплив на рух спинів, і система стає суперпарамагнітною [13, 14].

У загальному випадку, при включенні зовнішнього магнітного поля, для повороту магнітного моменту частинки в орієнтацію, що відповідає мінімальній енергії, потрібно подолати енергетичний бар'єр $\Delta E \approx kvV$ (kv – константа об'ємної анізотропії, V – обсяг частки). Формула для характерного часу теплових флуктуацій магнітного моменту однодоменної наночастки з одноосною анізотропією за умови $\Delta E/kBT \geq 1$ була отримана Неелем [29]: $\tau = \tau_0 \exp(\Delta E/kBT)$. Пряма залежність ΔE від V є головною причиною, чому суперпарамагнетизм (тобто термічно активоване обертання магнітного моменту) критичний для малих частинок, оскільки ΔE для їх можна порівняти з kBT при кімнатній температурі. Наслідком подібного ротаційного механізму є можливість створення наночасток з контрольованою коерцитивністю, що власне й лягло в основу серйозних досягнень в області зберігання інформації та біомедичного застосування [15, 17].

В даний час реально широко використовуються два типи біомедичних застосувань магнітних наночастинок – використання їх як контрастних агентів в магніто-резонансній томографії (МРТ) [11] для посилення розмаїття клітин специфічного типу, і друге – збудження контрольованих теплових ефектів у заданих областях (гіпертермія) [27]. Кожен повний цикл петлі гістерезису в будь-якому магнітному матеріалі супроводжується втратою енергії пропорційної площі петлі. Підібравши магнітні наночастки з певною коерцитивністю і ввівши їх у потрібну область організму, наприклад у злоякісну пухлину, і приклавши потім зовнішнє магнітне поле, можна викликати локальний розігрів, котрий у свою чергу або знищить шкідливі клітини безпосередньо, або ж, при невеликому нагріванні, підвищить ефективність хемо- або радіотерапії в локальному місці, а

не в усьому організмі цілком, що зменшує шкоду, що завдається всьому організму при традиційних методах лікування.

Як контрастний агент для МРТ використовуються наночастинки магнетиту Fe_3O_4 [17], бішарові наночастинки $\text{Fe}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ [10] та $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ [15]. Слід зазначити, що наночастки застосовують не в «голому» вигляді, а попередньо модифіковані різними біохімічними речовинами, які, взаємодіючи з поверхнею і впливаючи на магнітні властивості, підвищують контраст, а з іншого боку, оберігають наночастки від швидкого фагоцитозу, тобто, виведення з організму за рахунок реакції імунітету, що дозволяє істотно зменшити кількість введених наночастинок в організм. Детально з техніками та методами модифікації поверхні наночастинок оксидів заліза можна ознайомитися в оглядах [16, 18]. У гіпертермії крім чистого магнетиту [25], також застосовують наночастинки магнетиту, доповнені іонами гадолінію [24] (за рахунок чого досягається збільшення у швидкості фізичного поглинання енергії, а отже, ККД процесу в цілому), а також фериту кобальту – CoFe_2O_4 [30]. З інших застосувань магнітних наночастинок слід виділити спрямоване перенесення ліків і генів [25, 29], сепарацію як біологічних об'єктів (віруси, бактерії) [23], так і речовин, що дають забруднення довкілля (видалення органічних відходів з води) з подальшою їх каталітичною переробкою. Тут магнітні наночастинки виконують три функції: адсорбент, носій, що випаровується, і каталізатор [16], а також виведення токсинів із води [29].

З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАНОЧАСТИНОК

3.1 Мікрофотографії типових зразків

ПЕМ (просвічуюча електронна мікроскопія) мікрофотографії типових зразків наночастинок наведені на рисунках 3.1–3.5.

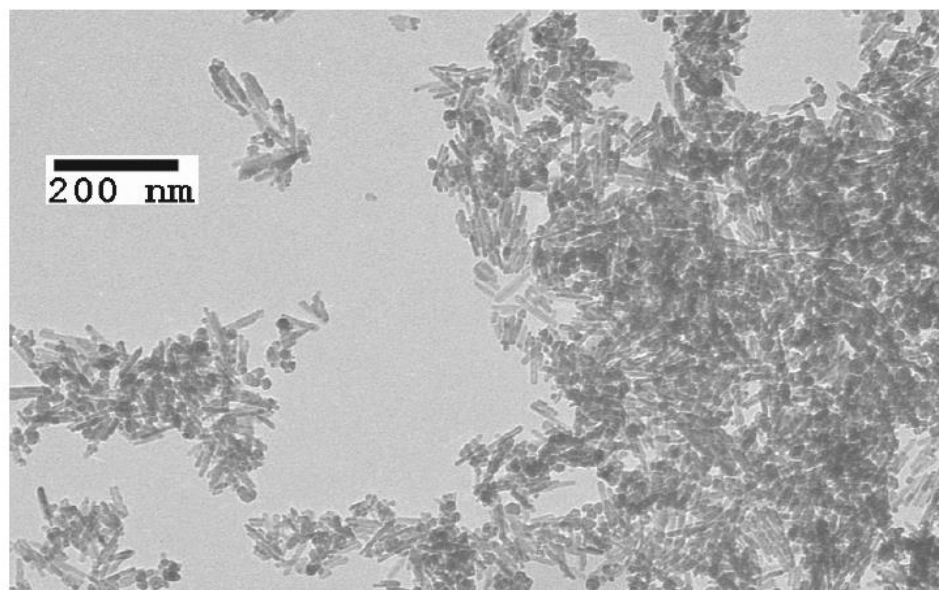


Рисунок 3.1 – ПЕМ-мікрофотографія зразка – МНЧ1

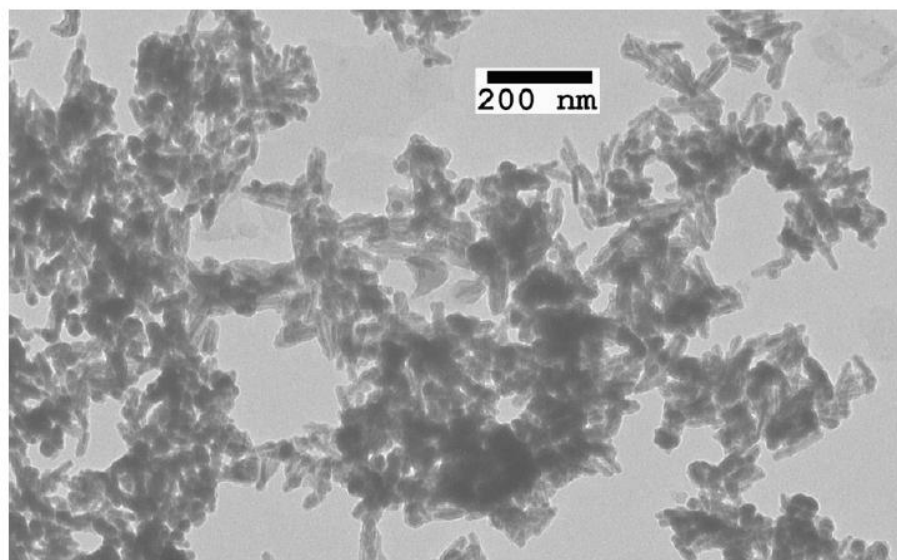


Рисунок 3.2 – ПЕМ-мікрофотографія зразка – МНЧ1, модифікованого
ГЛЮКОЗОЮ

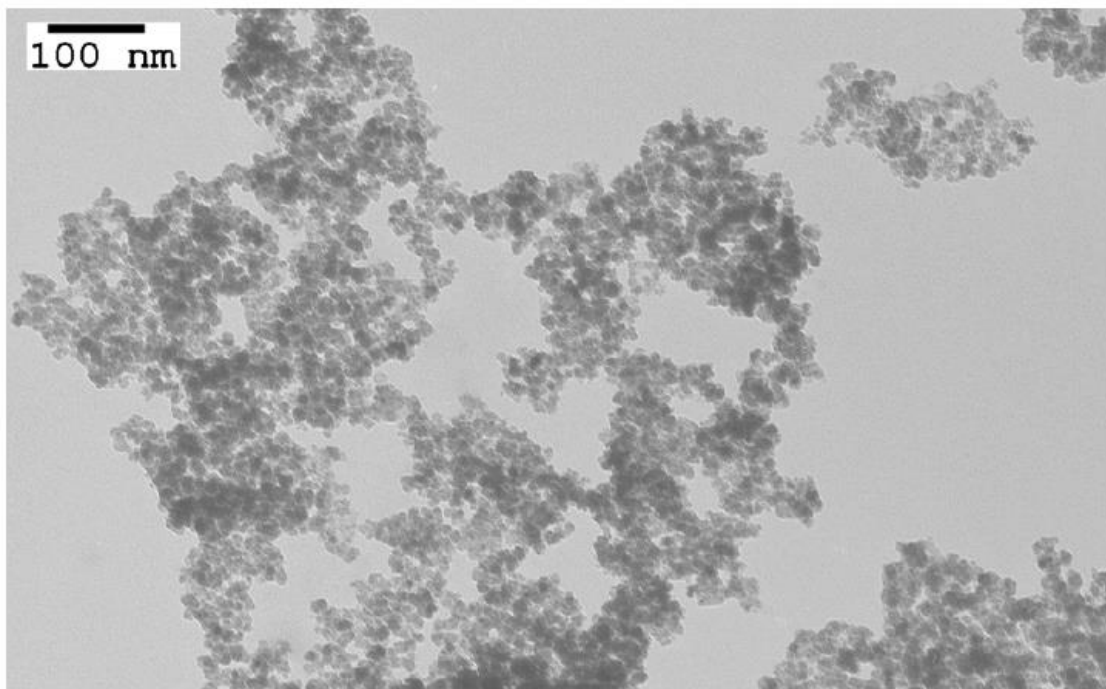


Рисунок 3.3 – ПЕМ-мікрофотографія зразка – МНЧ2

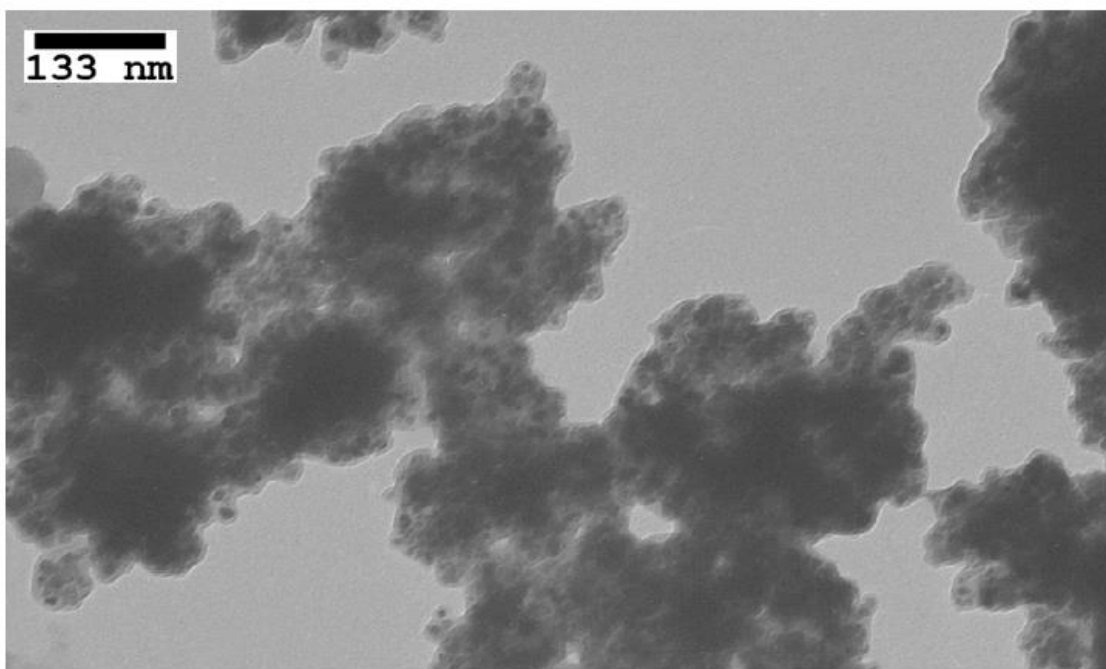


Рисунок 3.4 – ПЕМ-мікрофотографія зразка – МНЧ2, модифікованого
ГЛЮКОЗОЮ

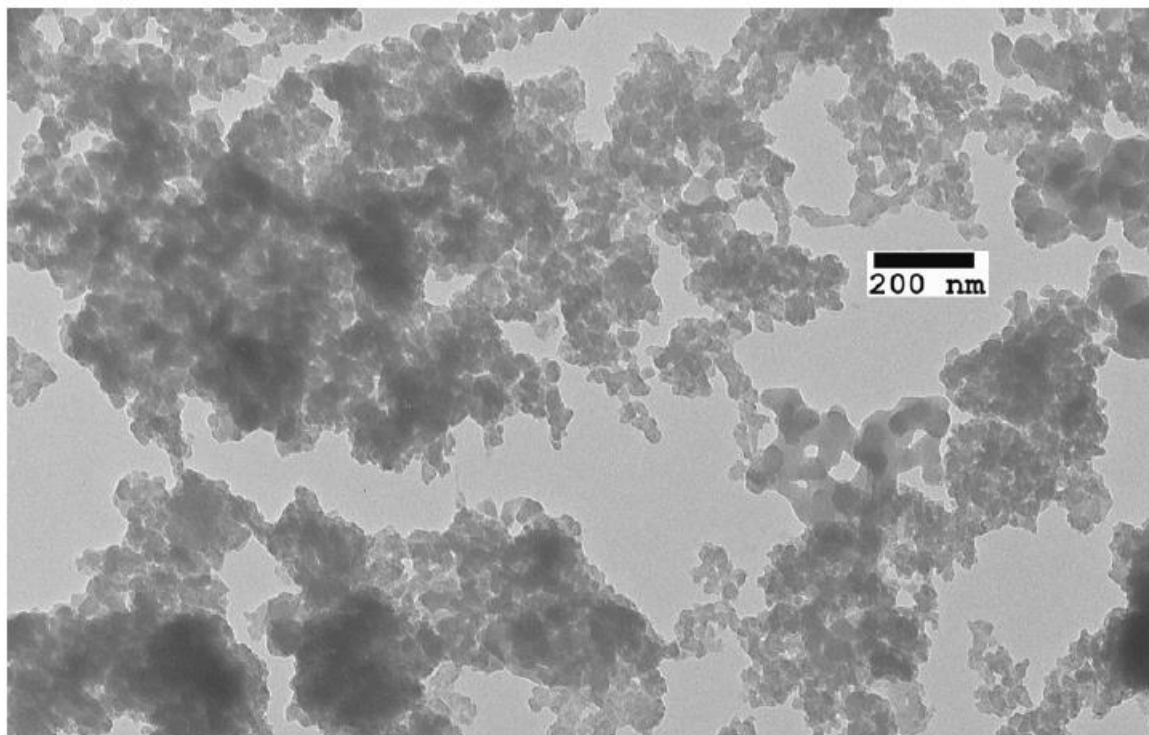


Рисунок 3.5 – ПЕМ-мікрофотографія зразка – МНЧ3

Як видно з рисунків у всіх трьох випадках (МНЧ1, МНЧ2, МНЧ3), вдалося ідентифікувати оболонку, в яку вкладено наночастинки. Товщина цієї оболонки становить 5-7 нм. МНЧ1, оброблені глюкозою, являють собою окремі наночастинки з оболонкою. Модифіковані МНЧ2, навпаки, являють собою глобули розміром від 20 до 100 нм, де кілька окремих частинок включені в оболонку. Синтезовані МНЧ3 являють собою як окремі частинки, так і глобули з декількох частинок, укладених в загальну оболонку [22].

3.2 Інфрачервоні спектри

У літературі дані інфрачервоних (ІЧ) спектрів наведені для твердих зразків, так як в більшості випадків ІЧ-спектри цукрів вимірюються у вазеліновій олії, KBr або у вигляді плівок. В області від 3800 до 3200 см^{-1} є широка смуга з плечима, яка обумовлена поглинанням гідроксильних груп, в різних ступенях пов'язаних водневими зв'язками. В ряді моносахарид-олігосахарид-полісахарид

інфрачервоні спектри поглинання стають простіше, так як багато смуг перекриваються. Аналогічні зміни спостерігаються в ряді амінокислоти-олігопептиди-протеїни [23].

При хорошій якості спектра за допомогою смуг типу 2а та 2б (таблиця 3.1) можна розрізняти α і β цукриди. У таблиці 6 наведені дані по типу смуг. Однак смуга в 890 см^{-1} не обов'язково означає присутність β -цукру, так як деякі смуги типу 1 для α -ряду з'являються в області смуг типу 2б. Ці ж смуги спостерігають і для інших гекса- і пентапіраноз, таких, як галактоза, маноза, арабиноза і відповідних ацетатів. Смуги типу 2а і 2б також проявляються у ди-, оліго- і полісахаридів, і, отже, можуть бути використані для ідентифікації α - і β -рядів. Крім того, за допомогою смуг 1 і 3 типу α -цукрів можна ідентифікувати глюкозидний зв'язок. Ідентичність ІЧ-спектрів енантімерних цукрів дозволяє застосувати метод визначення α - і β -цукрів і для ряду L-глюкопіраноз. З літератури відомо, що в ІЧ-спектрах 3,6-ангідропохідних целюлози є смуги поглинання на $810, 850$ і 920 см^{-1} , характерні для тетрагідрофуранових циклів. У таблиці 3.2 наведені дані ІЧ спектрів α -полісахаридів [24].

Таблиця 3.1 – Смуги ІЧ-спектрів D-глюкопіранози

Піраноза	Полоса		
	Тип 1	Тип 2 (а і б)	Тип 3
	Коливання кола, аналогічні коливанням діоксана	Деформаційні коливання C_1-H (екваторіальні в α -цукрах, аксіальні в β -цукрах)	Пульсаційні коливання кола піранози
α	917 ± 13	844 ± 8 (тип 2а)	766 ± 10
β	920 ± 5	891 ± 7 (тип 2б)	744 ± 9

Таблиця 3.2 – Смуги ІЧ-спектрів α -полісахаридів

Зв'язок	Полоса		
	Тип 1	Тип 2	Тип 3
А-1,4 (наприклад, крохмаль)	930 $\pm$ 4	758 $\pm$ 2	844 $\pm$ 4
А-1,6 (наприклад, декстрин)		768 $\pm$ 1	
А-1,3		793 $\pm$ 3	

На рисунку 3.6 зображено ІЧ спектр β -D-(+)-глюкози. "Валентні коливання О-Н: 1 - 3600-3000 cm^{-1} (3,78-3,33 мкм), ν о-н (з сильним водневим зв'язком). Валентні коливання С-Н: 2 - 2915 cm^{-1} (3,43 мкм), ν о-н, 3 - 2000 cm^{-1} (5 мкм), зміна решіток. Валентні коливання С-О: 4 - 1103, 1073, 1008 cm^{-1} (9,07, 9,32, 9,92 мкм), ν о-н (первинні і вторинні спирти)".

Рисунок 3.6 – ІЧ спектр β -D-(+)-глюкози (таблетки з KBr)

На рисунках 3.7, 3.8 зображені ІЧ-спектри МНЧ1 і МНЧ2, модифікованих глюкозою з розчину.

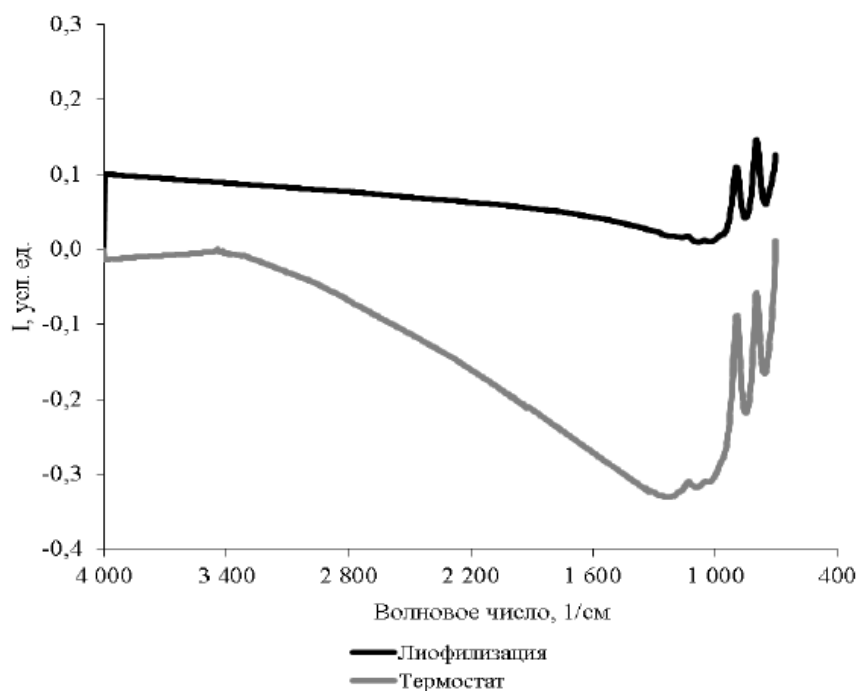


Рисунок 3.7 – ІЧ-спектр зразка МНЧ1, модифікованого глюкозою з розчину

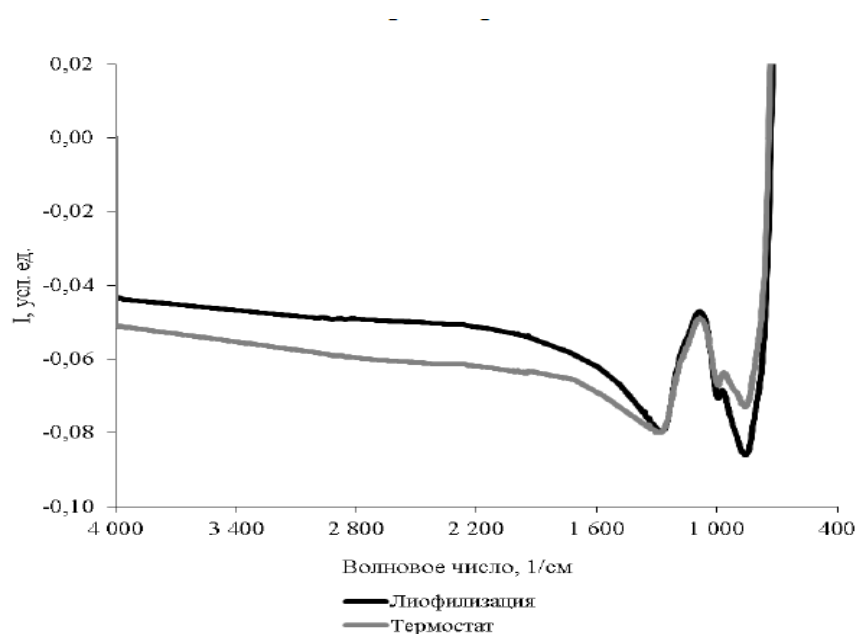


Рисунок 3.8 – ІЧ-спектр зразка МНЧ2, модифікованого глюкозою з розчину

На рисунках 3.9, 3.10 зображені ІЧ-спектри МНЧ1 і МНЧ2, модифікованих глюкозою гідротермальних методом.

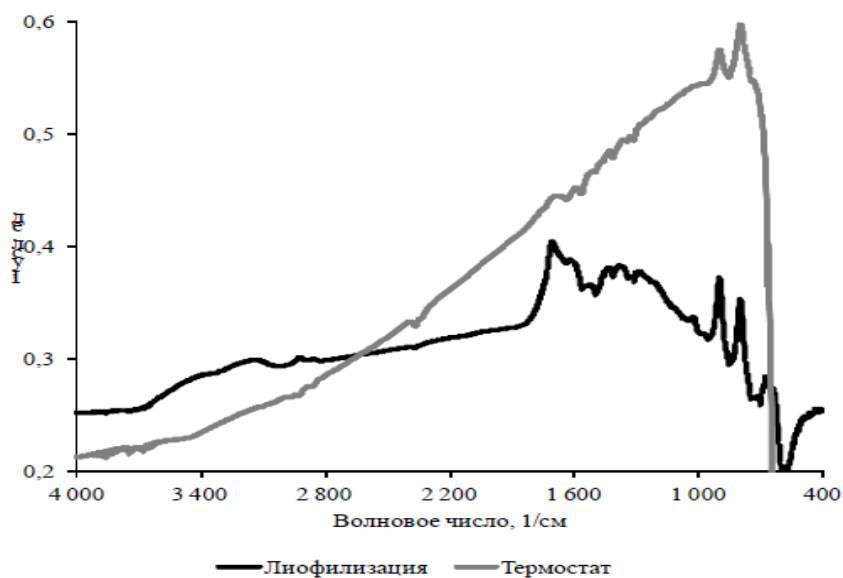


Рисунок 3.9 – ІЧ-спектр зразків МНЧ1, покритих оболонкою сахариду в мініавтоклаві

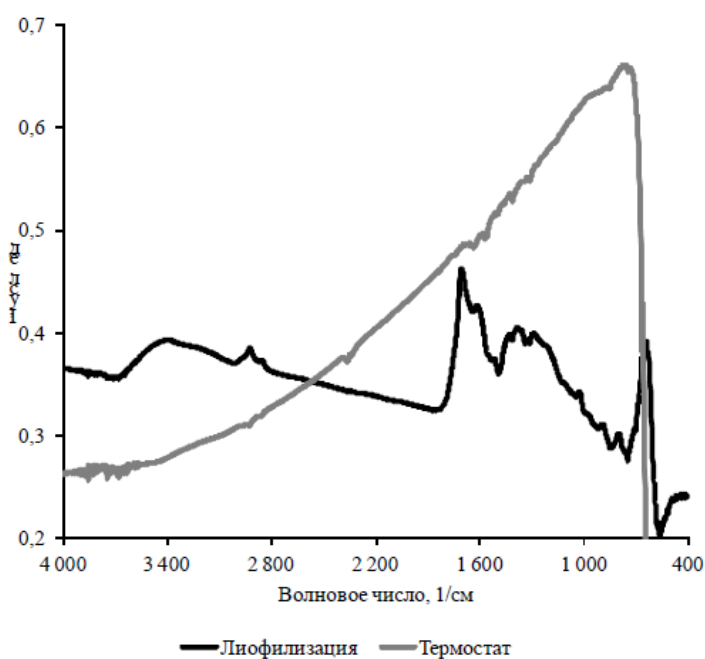


Рисунок 3.10 – ІЧ-спектр зразків МНЧ2, покритих оболонкою сахариду в мініавтоклаві

На рисунку 3.11 зображено ІЧ-спектр МНЧЗ, синтезованих гідротермальним методом в розчині глюкози.

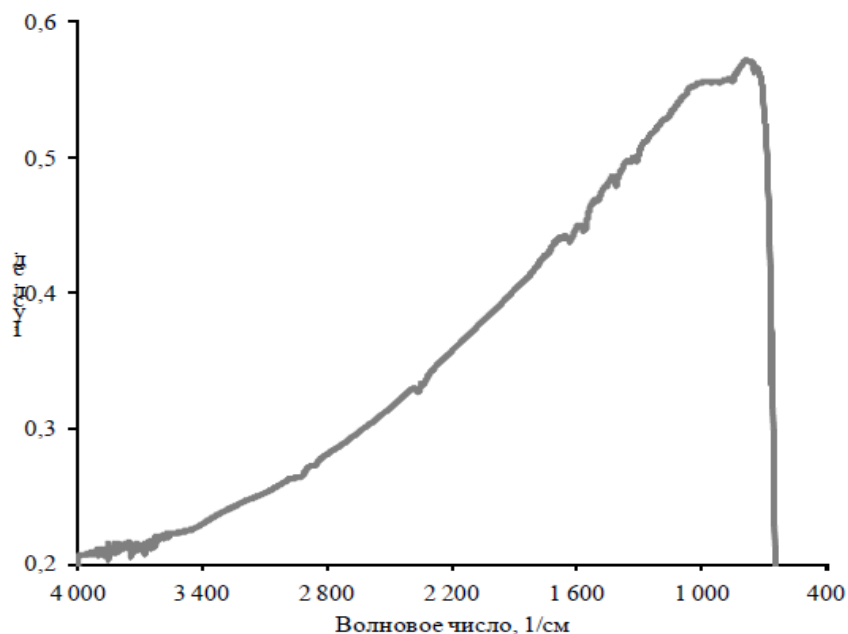


Рисунок 3.11 – ІЧ-спектр зразків МНЧЗ

α -D глюкоза і її похідні (глюкозиди, полісахариди) характеризуються поглинанням на частоті 844 см^{-1} , а β -D глюкоза - при 891 см^{-1} . Так, в спектрах обох зразків (рис. 17-20) знайдені два характерних піки, відповідних α -D глюкози і β -D глюкози, але на рисунках 17, 18 є тільки глюкоза, тому що ці зразки не піддавалися гідротермальній обробці і, отже, полісахариди не утворилися. Крім цього, в спектрах обох зразків (рис. 19, 20) присутні лінії валентних коливань C-H: $2-2915\text{ см}^{-1}$ і лінії валентних коливань C-O: $4-1103\text{ см}^{-1}$ [25].

Спектральні лінії зразків, висушених за допомогою ліофільної сушки, найбільш виражені (рис. 19, 20). Оскільки ліофілізація відбувається при низькій температурі в вакуумі, частки не злипаються і дозволяють приготувати найбільш якісний зразок. Ці ж зразки мають широку лінію $3200-3800\text{ см}^{-1}$ характерну для залишкової води. В області 3400 см^{-1} розташована широка і інтенсивна смуга валентних коливань, пов'язаних ОН-груп. Звертає на себе увагу наявність смуг

поглинання при 1733см^{-1} і 1245см^{-1} ($\text{C} = \text{O}$ і $\text{C}-\text{O}$, відповідно), характеризується присутність карбоксильної групи, можливо естерифікованої. В області $1300\text{--}1500\text{см}^{-1}$ розташовані смуги плоских деформаційних коливань CH -груп [26].

3.3 Магнітні характеристики отриманих зразків

Криві намагнічування зразків наведені на рисунку 3.12, статичні магнітні властивості в таблиці 3.3.

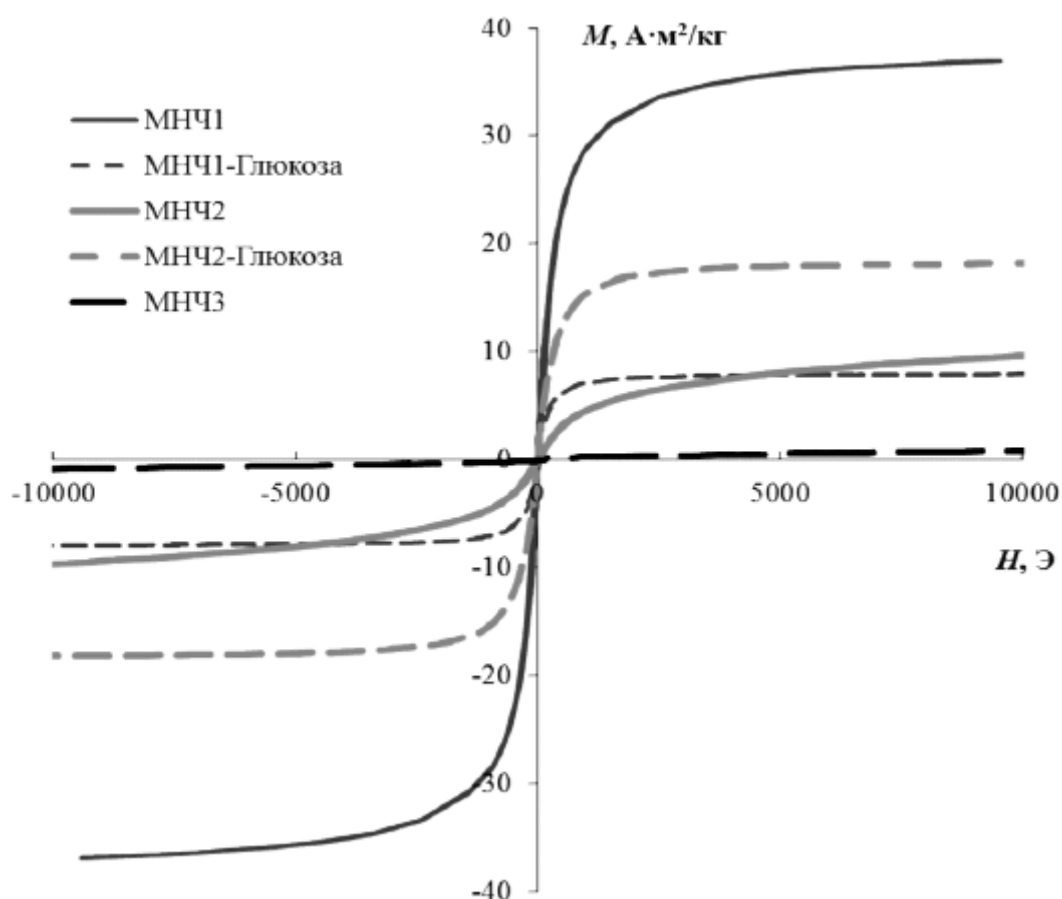


Рисунок 3.12 – Криві намагнічування зразків

Таблиця 3.3 – Статичні магнітні властивості зразків

Зразок	Питомий магнітний момент насичення, $A \cdot m^2/kg$	Коерцитивна сила, Е
МНЧ1	36,9	25
МНЧ1- глюкоза	8,1	6
МНЧ2	11	8
МНЧ2-глюкоза	18,3	3
МНЧ3	1,25	170

Як видно з рисунка 3.12 і таблиці 3.3, магнітні властивості МНЧ3 недостатні для їх застосування в якості засобу магнітокерованої доставки, тому що значення питомої магнітного моменту насичення становить $1,25 A \cdot m^2/kg$, а коерцитивна сила – 170 Е. Порівняння характеристик МНЧ1 і МНЧ2 дозволяє зробити висновок, що застосування захисної оболонки діоксиду кремнію знижує питома магнітного моменту насичення в порівнянні з магнітним моментом наночастинок магнетиту (МНЧ1). При цьому наявність діоксиду кремнію запобігає окисленню магнетиту до маггеміта і гематиту з відповідним зниженням питомої магнітного моменту насичення і підвищенням коерцитивної сили в процесі гідротермальної обробки, що дозволяє рекомендувати як такі, що мають суперпарамагнітні властивості (коерцитивна сила становить 3 Е) модифіковані МНЧ2 для застосування *in vivo* [27].

3.4 Заходи безпеки під час створення наночасток

Суть роботи полягала в аналізі та пошуку найбільш оптимального методу поверхневої модифікації МНЧ глюкозою. У даній роботі аналізувалось використання реактивів, що вимагають обережного поводження при виконанні різних експериментів: МНЧ, хлорид заліза(III), розчин аміаку 25%. При роботі з

хімічними реагентами необхідно виявити підвищену увагу і дотримуватись правил техніки безпеки, інакше може бути завдано шкоди здоров'ю і життю людини [28].

Для диспергування МНЧ, синтезованих не напередодні реакції, використовувався диспергатор УЗД-2, для отримання дрібнодисперсного фази.

Для синтезу і поверхневої модифікації МНЧ використовувався мініавтоклав КН-25. Для чищення мініавтоклава застосовувався розчин з сірчаної кислоти H_2SO_4 і концентрованої перекису водню H_2O_2 .

Опис мініавтоклава. Реактор являє собою порожнистий циліндр з неіржавкої сталі 316 з щільно закритою кришкою з різьбою, яка додатково фіксується гвинтом. Він стійкий до корозії в агресивних середовищах, підходить для синтезу цеолітів. Автоклав витримує температуру до $240\text{ }^{\circ}\text{C}$, робочий діапазон тисків: від 40 до 500 атмосфер. Циліндричний вкладиш, який вставляється в посудину, виготовлений з тефлону. Такий вкладиш вставляється в циліндричну частину без будь-яких додаткових фітингів. Тефлоновий вкладиш захищає корпус від корозії. Запобіжний клапан гарантує максимальну безпеку при експлуатації [29].

3.5 Основні вимоги техніки безпеки

При роботі в хімічній лабораторії необхідно дотримуватися вимог техніки безпеки по ГОСТ 12.1.007-76 Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки.

При роботі з хімічними реагентами в лабораторії повинно перебувати не менше двох співробітників.

Приступаючи до роботи, співробітники зобов'язані оглянути і привести в порядок своє робоче місце, звільнити його від непотрібних для роботи предметів.

Перед роботою необхідно перевірити справність обладнання, рубильників, наявність заземлення та ін.

Робота з їдкими і отруйними речовинами, а також з органічними розчинниками проводиться тільки в витяжних шафах.

Забороняється набирати реактиви в піпетки ротом, для цієї мети слід використовувати гумову грушу або інші пристрої.

При визначенні запаху хімічних речовин слід нюхати обережно, направляючи до себе пари або газу рухом руки.

Роботи, при яких можливе підвищення тиску, перегрів скляного приладу або його поломка з розбризкуванням гарячих або їдких продуктів, також виконуються в витяжних шафах. Працівник повинен надіти захисні окуляри (маску), рукавички і фартух.

При роботах у витяжній шафі ступки шафи слід піднімати на висоту не більше діапазону від 20 до 30 см так, щоб в шафі знаходилися тільки руки, а спостереження за ходом процесу вести через скло шафи.

При роботі з хімічними реактивами необхідно вмикати і вимикати витяжну вентиляцію не менше ніж за 30 хвилин до початку і після закінчення робіт.

Змішування або розведення хімічних речовин, що супроводжується виділенням тепла, слід проводити в термостійкому або фарфоровому посуді.

При упарюванні в стаканах розчинів слід ретельно перемішувати їх, так як нижній і верхній шари розчинів мають різну щільність, внаслідок чого може статися викид рідини.

Щоб уникнути опіків, уражень від бризок і викидів, не можна нахилитися над посудом, в якому кипить якась рідина.

Нагрівання посуду зі звичайного скла на відкритому вогні без асбестованої сітки заборонено.

При нагріванні рідини в пробірці тримати її слід отвором в сторону від себе і від інших співробітників.

Ні в якому разі не можна допускати нагрівання рідин у колбах або приладах, що не сполучаються з атмосферою.

Нагріту посудину не можна закривати притертою пробкою доти, поки вона не охолоне до температури навколишнього середовища.

Роботу з отруйними газоподібними речовинами проводять обов'язково у витяжній шафі.

Перед роботою необхідно перевірити силу тяги у витяжній шафі. При поганій або недостатній тязі працювати з отруйними газоподібними речовинами заборонено.

При роботах з отруйними газоподібними речовинами необхідно мати наготові протигаз.

При використанні нагрівальних приладів варто виконувати вимоги пожежної безпеки згідно з ГОСТ 12.1.004-91.

При роботі з аміаком і хлоридом заліза потрібно проводити випробування у витяжній шафі відповідно до ГОСТ 3760-79 і ГОСТ 4147-74.

При роботі з аміаком, сірчаною кислотою, перекисом водню персонал повинен бути забезпечений спеціальним одягом і засобами індивідуального захисту (костюм з бавовняної тканини, гумові чоботи, гумові рукавички, захисні окуляри, фільтруючий промисловий протигаз) по ГОСТ 12.4.121.

Під час роботи з аміаком, сірчаною кислотою, хлоридом заліза і перекисом водню слід застосовувати індивідуальні засоби захисту, а також дотримуватися правил особистої гігієни і не допускати попадання препаратів на слизові оболонки, шкірні покриви, а також всередину організму.

Приміщення, в яких проводяться роботи з аміаком, сірчаною кислотою, хлоридом заліза і перекисом водню, повинні бути обладнані загальною приточно-витяжною механічною вентиляцією; аналіз препаратів слід проводити у витяжній шафі лабораторії [35].

3.6 Аналіз ризиків та небезпек, пов'язаних з розробкою

Згідно з ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартів безпеки праці (ССБП). Небезпечні і шкідливі виробничі фактори. Класифікація – це чинники, що породжуються хімічними та фізико-хімічними властивостями використовуваних речовин або речовин і матеріалів, що знаходяться в робочій зоні: Небезпечні і шкідливі виробничі фактори, що мають властивості хімічного впливу на організм працюючої людини, звані для стислості хімічними речовинами, є фізичними об'єктами (або їх складовими компонентами) живої та неживої природи, що знаходяться в певному фізичному стані і володіють такими хімічними властивостями, які при взаємодії з організмом людини в рамках біохімічних процесів його функціонування призводять до пошкодження цілісності тканин організму і (або) порушення його нормального функціонування [30].

За характером результуючого хімічного впливу на організм людини хімічні речовини поділяють на:

- токсичні (отруйні);
- дратівливі;
- сенсibiliзуючі;
- канцерогенні;
- мутагенні;
- такі, що впливають на репродуктивну функцію.

За ступенем впливу на організм шкідливі речовини поділяють на чотири класи небезпеки:

- 1-й – речовини надзвичайно небезпечні;
- 2-й – речовини високонебезпечні;
- 3-й – речовини помірно небезпечні;
- 4-й – речовини малонебезпечні.

Віднесення шкідливої речовини до класу небезпеки визначають за показником, значення якого відповідає найбільш високому класу небезпеки згідно з таблицею 9 [31].

Таблиця 3.4 – Класифікація небезпеки речовин

Найменування показника	Норми для класу небезпеки			
	1-го	2-го	3-го	4-го
Гранично допустима концентрація (ГДК) шкідливих речовин в повітрі робочої зони, мг/м ³	<0,1	<0,2	<0,3	<0,4
Середня смертельна доза при введенні в шлунок, мг/кг	<15	15-150	151-5000	>5000
Середня смертельна доза при нанесенні на шкіру, мг/кг	<100	100-500	501-2500	>2500
Середня смертельна концентрація в повітрі, мг/м ³	<500	500-5000	5001-50000	>50000
Коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння (КМІО)	>300	30-300	3-29,0	<3
Зона гострої дії	<6,0	6,0-18,0	18,1-54	>54,0
Зона хронічної дії	>10	5-10,0	2,5-4,9	<2,5

Аміак ГОСТ 3760-79 за фізіологічною дією на організм відноситься до групи речовин задушливої і нейротропної дії, здатних при інгаляційному ураженні викликати токсичний набряк легенів і важке ураження нервової системи. Пари аміаку викликають рясну слюзотечу, біль в очах, хімічний опік кон'юнктиви і рогівки, втрату зору, напади кашлю, почервоніння і свербіж шкіри. При зіткненні зрідженого аміаку і його розчинів з шкірою виникає печіння,

можливий хімічний опік з бульбашками, виразками. Крім того, скраплений аміак при випаровуванні поглинає тепло, і при зіткненні з шкірою виникає обмороження різного ступеня. Гранично допустима концентрація в повітрі робочої зони виробничого приміщення становить 20 мг/м^3 . Аміак відноситься до 4-го класу небезпеки (ГОСТ 12.1.007). Водний аміак є важкогорючою рідиною, що не здатна до самостійного горіння. У закритих об'ємах над водними розчинами аміаку можуть утворюватися вибухонебезпечні суміші аміаку з повітрям. Всі роботи з препаратом слід проводити в витяжній шафі [32].

Сірчана кислота ГОСТ 2184-2013 пожежо- та вибухобезпечна, не горюча. Не сумісна з органічними горючими речовинами, а при зіткненні може викликати їх самозаймання. Сірчана кислота токсична. За ступенем впливу на організм відноситься до речовин 2-го класу небезпеки по ГОСТ 12.1.007. Гранично допустима концентрація парів сірчаної кислоти в повітрі робочої зони – 1 мг/м^3 по ГОСТ 12.1.005. Кислота подразнює слизові оболонки і шкіру, при потраплянні на шкіру викликає сильні опіки, що довго не загоюються.

Хлорид заліза ГОСТ 4147-74 впливає як опік на травний канал і викликає блювоту. При попаданні на шкірні покриви хлорне залізо викликає подразнення, свербіж, сухість шкіри, дерматит. При попаданні в очі, викликає подразнення слизової оболонки. Роботу з препаратом слід проводити у витяжній шафі [33].

Перекис водню – негорюча, пожежовибухонебезпечна рідина, є сильним окислювачем, здатна мимовільно розкладатися на воду і кисень, змішується в будь-яких співвідношеннях з водою. Гранично допустима концентрація парів перекису водню в повітрі робочої зони – $0,3 \text{ мг/м}^3$ ГОСТ 177-88. Клас небезпеки – 2 по ГОСТ 12.1.007. Розчини перекису водню можуть викликати опіки шкіри і очей, пари перекису водню – подразнення слизових оболонок [34].

ВИСНОВКИ

Викладений вище матеріал показує можливості хіміків-синтетиків впливати на магнітні характеристики наночастинок, що синтезуються шляхом зміни їх морфології: розмірів, форми і складу, співвідношення ядро-оболонка, положення частинок у матриці; температурна обробка (відпал) може змінювати кристалічну структуру ядра та оболонки тощо. Окремі типи магнітних наночастинок доступні вже зараз, деякі фірми виробляють і постачають зразки. У використанні магнітних частинок у біології та медицині (насамперед, для лікування раку) є значний прогрес, і подальші перспективи тут залишаються дуже сприятливими. Вважається, що розвиток електроніки багато в чому пов'язано з використанням магнітних властивостей наночастинок, про що свідчать численні роботи зі спінтроники – нової області, в котрій магнітні та електронні властивості нанооб'єктів можуть використовуватися в тісному взаємозв'язку [16]. Дуже корисними можуть виявитися магнітні властивості наночастинок для цілей створення квантових комп'ютерів. Проведений аналіз (далеко не повний) опублікованих за останні роки робіт із синтезу магнітних наночастинок показує актуальність та величезне практичне значення цих унікальних об'єктів. Тут відкривається великий простір для роботи хіміків-синтетиків у тісній співпраці з фізиками, біологами та медиками.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Баранов Д.А., Губин С.П. Магнитные наночастицы: достижения и проблемы химического синтеза // Наносистемы, 2009, № 1. С. 129-146.
2. Артамонова Н.О., Масіч О.В., Павліченко Ю.В. Нанотехнології в медицині та онкології // Український радіологічний журнал. 2010. № 18. С. 102-111.
3. Балабанов В.И. Нанотехнологии. Наука будущего. Москва: Эксмо, 2009. 220 с.
4. Барсуков Л.И. Липосомы // Соросовский образовательный журнал. 1998. №10. С. 2-9.
5. Фуллерены и перспективы их применения в биологии и медицине [Электронный ресурс] / М.Е. Боздаганиян // Российский электронный журнал. 2009. URL:
http://www.nanorf.ru/events.aspx?cat_id=223&d_no=1514.
6. Губин С.П. Что такое наночастица? Тенденции развития нанохимии и нанотехнологии // Росс. Хим. Журнал, 2000, XLIV, 6, С. 23–31.
7. Губин С.П., Юрков Г.Ю., Катаева Н.А. Микрогранулы и наночастицы на их поверхности // Неорганические материалы, 2005, 41, 10, с. 1159–1175.
8. Губин С.П., Кособудский И.Д. Металлические кластеры в полимерных матрицах // Успехи химии, 1983, 52. С. 1350–1364.
9. Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи химии, 2005, 74, 6. с. 539-574.
10. Розенцвейг Р. Феррогидродинамика. М.: Мир, 1989. С. 67.
11. Такетоми С., Тикадзуми С. Магнитные жидкости. М.: Мир, 1993. С. 272.
12. Турова Н.Я. Неорганическая химия в таблицах. Москва: Изд. ВХК РАН, 1997. С. 116.

13. Ammar S., Jouini N., Fievet F., Beji Z., Smiri L., Moline P., Danot M., Greneche J.M. Magnetic Properties of zinc ferrite nanoparticles synthesized by hydrolysis in a polyol medium // *J. Phys. Condens Matter*, 2006, 18, p. 9055–9069.
14. Ashoori R.C. Electrons in Artificial Atoms // *Nature*, 1996, 379. p.413–419.
15. Balazs A.C., Emrick T., Russel T.P. Nanoparticle Polymer Composites: Where Two Small Worlds Meets // *Science*, 2006, 314, p.1107–1110.
16. Ban I., Drofenik M., Makovec D. The synthesis of iron-nickel alloy nanoparticles using a reverse micelle technique // *JMMM*, 2006, 307, p.250–256.
17. Bao N., Shen L., Wang Y., Padhan P., Gupta A. “A Facile Thermolysis Route to Monodisperse Ferrite Nanocrystals”. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 41, P. 12374–12375.
18. Bean C.P., Jacobs I.S. “Magnetic Granulometry and Super-Paramagnetism”. *J. Appl. Phys.*, 1956, 27, P. 1448–1452. 19. Bean C.P., Livingston J.D. “Superparamagnetism”. *J. Appl. Phys.*, 1959, 30, P. 120S–129S.
19. Berger P., Adelman N.B., Beckman K.J., Campbell D.J., Ellis A.B., Lisensky G.C. “Preparation and properties of an Aqueous Ferrofluid”. *Journ. Chem. Education*, 1999, 76, 7, P. 943–948.
20. Bernand-Mantel A., Seneor P., Lidgi N., Munoz M., Cros V., Fusil S., Bouzehouane K., Deranlot C., Vaures A., Petroff F., Fert A. “Evidence for spin injection in a single metallic nanoparticle: A step towards nanospintronics”. *Appl. Phys. Lett.*, 2006, 89. P. 062502-062505.
21. Brahler M., Georgieva R., Buske N., Muller A., Muller S., Pinkernelle J., Teichgraber U., Voigt A., Baumler H. “Magnetite-Loaded Carrier Erythrocytes as Contrast Agents For Magnetic Resonance Imaging”. *Nanoletters*, 2006, 6, 11. P. 2505–2509.

22. Cabot A., Puentes V.F., Shevchenko E., Yin Y., Balcells L., Markus M.A., Hughes S. M., Alivisatos A.P. "Vacancy Coalescence during Oxidation of Iron Nanoparticles". *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129. P. 10358–10360.
23. Cao X., Gu L. "Spindly cobalt ferrite nanocrystals: preparation, characterization and magnetic properties". *Nanotechnology*, 2005, 16. P. 180–185.
24. Chaubey G.S., Barcena C., Poudyal N., Rong C., Gao J., Sun S., Liu J.P. "Synthesis and Stabilization of FeCo Nanoparticles". *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129. P. 7214–7215.
25. Chen J.P., Sorensen C.M., Klabunde K.J., Hadjipanayis G.C. "Magnetic Properties of nanophase cobalt particles synthesized in inversed micelles". *J. Appl. Phys.*, 1994, 76, 10. P. 6316–6318.
26. Chen K., Bakuzis A.F., Luo W. "Improving surfactant grafting in magnetic colloids". *Appl. Surf. Sci.*, 2006, 252, P. 6379–6382.
27. Chen M., Nickles D.E. "Synthesis, Self- Assembly, and Magnetic Properties of $\text{Fe}_x\text{Co}_y\text{Pt}_{100-x-y}$ Nanoparticles". *Nanoletters*, 2002, 2, 3. P. 211–214.
28. Chen M., Nikles D.E. "Synthesis of spherical FePd and CoPt nanoparticles". *J. Appl. Phys.*, 2002, 91, 10. P. 8477–8479.
29. Chen S., Li Y., Guo C., Wang J., Ma J., Liang X., Yang L.-R., Liu H.-Z. "Temperature-Responsive Magnetite/PEO-PPO-PEO Block Copolymer Nanoparticles for Controlled Drug Targeting Delivery". *Langmuir*, 2007, 23. P. 12669–12676.
30. Chushkin Y., Chitu L., Halahovets Y., Luby S., Majkova E., Satka A., Leo G., Giersig M., Hilgendorff M., Holy V., Konovalov O. "GISAXS studies of self-assembling of colloidal Co nanoparticles". *Mater. Sci. Eng. C*, 2006, 26. P. 1136–1140.
31. Colier C.P., Vossmeier T., Heath J.R. "Nanocrystal Superlattices". *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 1998, 49. P. 371–404.
32. Couto G.G., Klein J.J., Schreiner W.H., Mosca D.H., Oliveira A.J.A., Zarbin A.J.G. "Nickel nanoparticles obtained by a modified polyol tprocess: synthesis,

- characterization, and magnetic properties”. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2007, 311. P. 461–468.
33. Cozzoli P.D., Snoeck E., Garcia M.A., Giannini C., Guagliardi A., Cervellino A., Gozzo F., Hernando A., Achterhold K., Ciobanu N., Parak F.G., Cingolani R., Manna L. “Colloidal Synthesis and Characterization of Tetrapod-Shaped Magnetic Nanocrystals”. *Nanoletters*, 2006, 6, 9, P. 1966–1972.
34. Dendrimer nanocomposites in medicine / Balogh L. et al. // *Chimica Oggi*. 2002. Vol. 20. P. 35-40.
35. Emerging nanopharmaceuticals / Bawarski W.E. et al. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2008. Vol. 4. P. 273-282.
36. Borrelli I. Nanotubes and occupational medicine // *G Ital Med Lav Ergon*. 2007. Vol. 29. P. 851-852.