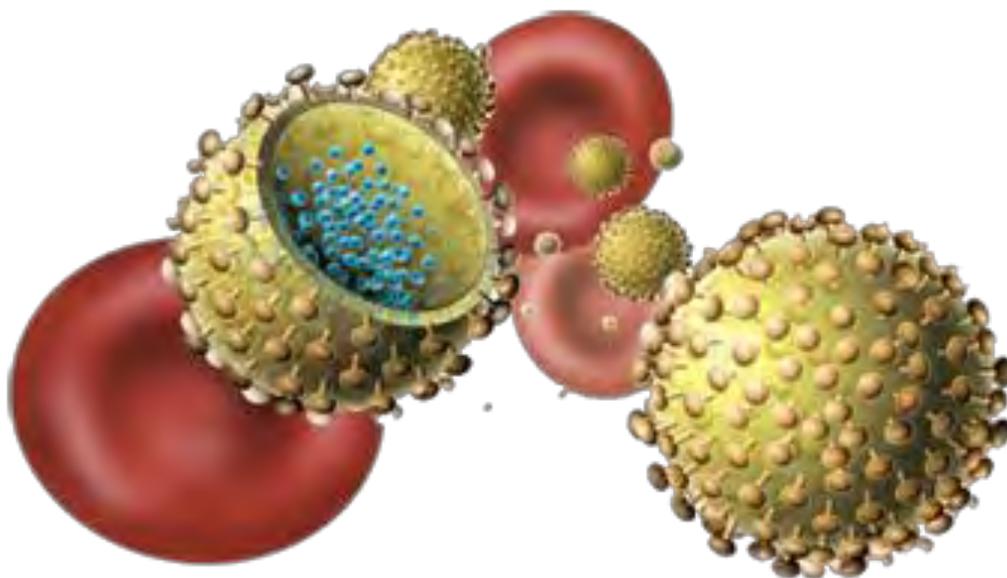


**В.Е. Ситникова, М.В. Успенская
Р.О. Олехнович**

**НАНОЧАСТИЦЫ В МЕДИЦИНЕ
И БИОТЕХНОЛОГИИ**



**Санкт-Петербург
2018**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УНИВЕРСИТЕТ ИТМО

**В.Е. Ситникова, М.В. Успенская
Р.О. Олехнович**

**НАНОЧАСТИЦЫ В МЕДИЦИНЕ
И БИОТЕХНОЛОГИИ**

РЕКОМЕНДОВАНО К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В УНИВЕРСИТЕТЕ ИТМО
по направлениям подготовки 19.04.01 «Биотехнология» в качестве учебного пособия
для реализации основных профессиональных образовательных программ высшего
образования магистратуры

 **УНИВЕРСИТЕТ ИТМО**

Санкт-Петербург

2018

Ситникова, В.Е. Наночастицы в медицине и биотехнологии: Учебное пособие / В.Е. Ситникова, М.В. Успенская. – СПб: Университет ИТМО, 2018. – 164 с.

Рецензент: Сивцов Евгений Викторович, профессор, доктор химических наук, профессор кафедры физической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)"

Пособие адресовано студентам, обучающимся по направлениям 19.04.01 «Биотехнология» и содержит сведения способах получения, свойствах и применении в медицине и биотехнологии наночастиц и наноматериалов.

Университет ИТМО – ведущий вуз России в области информационных и фотонных технологий, один из немногих российских вузов, получивших в 2009 году статус национального исследовательского университета. С 2013 года Университет ИТМО – участник программы повышения конкурентоспособности российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров, известной как проект «5 в 100». Цель Университета ИТМО – становление исследовательского университета мирового уровня, предпринимательского по типу, ориентированного на интернационализацию всех направлений деятельности.

© Университет ИТМО, 2018
© Ситникова В.Е., 2018
© Успенская М.В., 2018
© Олехнович Р.О., 2018

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|------------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| 1 ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАНООБЪЕКТОВ..... | 5 |
| 1.1 КЛАССИФИКАЦИЯ НАНОСИСТЕМ | 5 |
| 1.2 ОСНОВНЫЕ ТИПЫ НАНОСИСТЕМ | 8 |
| 1.3 ОСОБЕННОСТИ НАНОСТРУКТУРНЫХ МАТЕРИАЛОВ | 12 |
| 2 НЕОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ | 29 |
| 2.1 УГЛЕРОДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ..... | 29 |
| 2.1.1 Природа углеродной связи, аллотропные модификации углерода..... | 29 |
| 2.1.2 Фуллерены..... | 35 |
| 2.1.3 Углеродные нанотрубки | 42 |
| 2.2 МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ | 50 |
| 2.3 Квантовые точки | 56 |
| 2.4 Наноболочки..... | 63 |
| 3 ПРИРОДНЫЕ НАНОКРИСТАЛЛЫ | 69 |
| 3.1 НАНОКРИСТАЛЛЫ В ЖИВОЙ И НЕЖИВОЙ ПРИРОДЕ | 69 |
| 3.2 Наноглины..... | 72 |
| 3.3 Гидроксиапатит | 76 |
| 3.4 Нанокристаллическая целлюлоза | 81 |
| 3.5 Нанопористые материалы..... | 87 |
| 4 ОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ..... | 92 |
| 4.1 БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАНОСТРУКТУРЫ | 92 |
| 4.2 БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ..... | 97 |
| 4.3 Липосомы | 103 |
| 4.4 Вирусы и вирусные наночастицы | 114 |
| 5 ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ И КОЛЛОИДНЫЕ НАНОСТРУКТУРЫ..... | 122 |
| 5.1 Классификация дисперсных нанообъектов | 122 |
| 5.2 Микроэмульсии | 125 |
| 5.3 Микрореакторы для получения наночастиц | 139 |
| 5.4 Наносуспензии | 145 |
| 5.5 Жидкие кристаллы | 149 |
| КАФЕДРА ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ТОПЛИВНО- ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА..... | 157 |

ВВЕДЕНИЕ

Хотя нанотехнология и является новой областью исследований, как известно, наноматериалы использовались столетиями. Например, в Китае использовали наночастицы золота в качестве неорганического красителя, чтобы ввести красный цвет в свои керамические фарфоры более тысячи лет назад. Римские стеклянные артефакты содержали металлические наночастицы, которые обеспечивали красивые цвета. В Средние века наночастицы использовались для украшения окон соборов. Что действительно нового в области нанонауки сегодня - это сочетание нашей способности видеть и манипулировать материей в наномасштабе и наше понимание взаимодействия атомного масштаба. Достижения в обработке материалов наряду с резким повышением сложности рутинных, общедоступных инструментов, способных характеризовать материалы с силой, смещением и пространственными разрешениями, такими как пиконьютоны, нанометры и ангстремы соответственно, предоставили беспрецедентные возможности для зондирования структуры и механического отклика материалов на наномасштаб.

Наноматериалы играют важную роль не только в полупроводниковой электронике. Они используются в настоящее время во многих отраслях промышленности. Перспективные применения нанотехнологий в медицине и биологии привлекли большое внимание и стали быстрорастущей областью. Одним из привлекательных применений в наномедицине является создание наноразмерных устройств для терапии и диагностики. Такие наноразмерные устройства, или нанороботы, служат в качестве транспортных средств для доставки терапевтических агентов, детекторов ранних заболеваний и, возможно, для восстановления метаболических или генетических дефектов. Для применения в медицине главной проблемой является «миниатюризация»: новые инструменты для анализа тканей буквально до молекулярного уровня, датчики, меньшие, чем ячейка, позволяющие смотреть на текущие функции и небольшие машины, которые буквально циркулируют в человеческом теле, преследуя патогены и нейтрализуя химические токсины.

1 ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАНООБЪЕКТОВ

1.1 Классификация наносистем

Под наноматериалами принято понимать материалы, основные структурные элементы (кристаллиты, волокна, слои, поры) которых не превышают т.н. *нанотехнологической границы* - 100 нм, по крайней мере в одном направлении. Ряд исследователей высказывает мнение, что верхний предел для наноструктур должен быть связан с неким критическим характерным параметром: длиной свободного пробега носителей в явлениях переноса, размерами доменов/доменных стенок, диаметром петли Франка-Рида для скольжения дислокаций, длиной волны де Бройля и т.п. В задачу исследований входит установление многообразных связей между свойствами и структурой материалов с выявлением оптимальных наноструктур, что осуществляется в тесной связи с технологией изготовления и последующей эксплуатацией наноструктурных материалов.

Следует различать понятия наноструктуры и наноструктурные материалы.

- Наноструктуры – объекты, которые хотя бы в одном направлении имеют размер от 1 до 100 нм
- Наноструктурные материалы – макроскопические материалы, свойства которых определяются наличием наноструктур

ниц до десятков нанометров. На рис. 1 приведены размеры типичных структур, с которыми имеет дело нанотехнология.

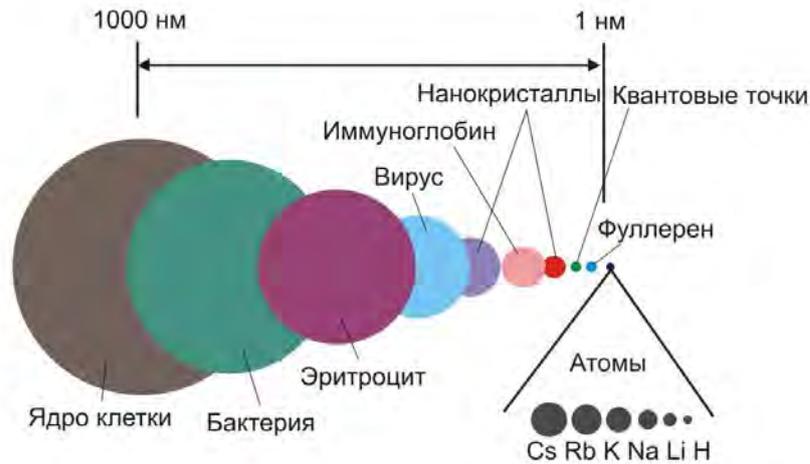


Рисунок 1.1 - Размеры типичных объектов в нанотехнологии [R. Booker, E. Boysen. Nanotechnology for dummies. Wiley, 2006. 387p] (К. Букер, Е. Бойсен. Nanotechnology for dummies. Wiley, 2006. 387p.)

Область размеров нанообъектов соответствует предельной степени дисперсности, при которой дисперсная система сохраняет свойство гетерогенности. Особое строение и свойства мелких атомных агрегаций представляют значительный научный и прикладной, которая определяет прогресс промышленности с развитием и свойствами изолированных атомов и объемного твердого тела.

Согласно самой простейшей из них все нанообъекты подразделяют на два больших класса – сплошные и пористые (рисунок 1.2).

Хотя нанотехнология относится к недавно появившимся отраслям промышленности, исследования в этой области ведутся давно.

Изучение и произведение дисперсии, металлургия, дисперсные катализатороведения. Реализация появления и широкое увидеть и управление процессами



коллоидные квантовые точки, наночастицами материалами, возможным с помощью развивающихся технологий, с помощью применением этих технологий

технических средств в промышленности, прежде всего в полупроводниковой, сделало возможным постоянное уменьшение размеров элементов

Принцип уменьшения, что выражается фиксировано известном законе Мура. Объемные трехмерные (3D) структуры, их называют нанокластерами (*clusters* – скопление, гроздь); 2) плоские двумерные (2D) объекты – нанопленки; 3) линейные одномерные (1D) структуры – нанонити, или нанопроволоки (*nanowires*); 4) нульмерные (0D) объекты – наноточки, или квантовые точки. К пористым структурам относят нанотрубки и нанопористые материалы, например, аморфные силикаты.

Более полная классификация наносистем - по **n-мерности**, учитывающая мерность материала как с точки зрения наноскопических, так и макроскопических измерений представлена ниже.

1. **Трехмерные** (объемные) частицы, у которых все три размера находятся в наноинтервале. Если мы говорим о **мерности материала с точки зрения макроскопических измерений**, то к 0-мерным частицам относятся молекулярные кластеры, нанокристаллы, коллоидные растворы (золи), микроэмульсии, зародышевые

частицы, образующиеся в фазовых переходах первого рода (кристаллы, капли, газовые пузырьки), сферические мицеллы поверхностно-активных веществ (ПАВ).

2. *Двумерные* наночастицы, у которых поперечные размеры находятся в наноинтервале, а длина может быть сколь угодно велика. Если мы говорим о **мерности материала с точки зрения макроскопических измерений**, то к 1-мерным частицам относятся тонкие волокна, капилляры и поры, а также цилиндрические мицеллы ПАВ и нанотрубки.

3. *Одномерные* частицы, у которых только один размер (толщина) находится в наноинтервале, а два других (длина и ширина) могут быть сколь угодно велики. Если мы говорим о **мерности материала с точки зрения макроскопических измерений**, то к 2-мерным частицам относятся тонкие пленки, адсорбционные моно- и полислои на поверхности раздела фаз.

4. Нульмерные, если мы говорим о **мерности материала с точки зрения макроскопических измерений**, то к 3-мерным системам относятся: Нанокристаллические покрытия, объемные материалы, наноккомпозиты.

По принятой в коллоидной химии классификации наноструктуры относятся к ультрамикрорегетерогенным системам, и **по размерам частиц**, т.е. по количеству атомов и размеру частицы, а также соотношению поверхность - объем их можно классифицировать (как представлено в таблице) (таблица 1.1) на молекулярные кластеры, кластеры твердого тела, микрокристаллы и частицы компактного вещества.

Таблица 1.1 - Классификация наночастиц по размерам

| Молекулярные кластеры | Кластеры твердого тела | Микрокристаллы | Частицы компактного вещества |
|--|---|--|----------------------------------|
| Количество атомов $N < 10$, диаметр частиц $d < 1$ нм | $10^2 < N < 10^3$ $1 \text{ нм} < d < 5 \text{ нм}$ | $10^3 < N < 10^4$ $5 \text{ нм} < d < 7 \text{ нм}$ | $N > 10^5$ $d > 7 \text{ нм}$ |
| Поверхность и объем не различимы | Соотношение поверхность (S) /объем (V), $S/V \approx 1$ | $S/V < 1$ | $S/V \ll 1$ |

В основу классификации нанокластеров и наноструктур можно также положить **характер взаимодействия между наночастицами**:

- 1) изолированные и слабодействующие *нанокластеры*: молекулярные, металлические, углеродные, коллоидные;
- 2) *наноструктуры*: твердотельные, матричные, супрамолекулярные, фуллериты, наноккомпозиты, нанопленки, нанотрубки.

Наночастицы также можно классифицировать по их природе - как органические или неорганические. К неорганическим наночастицам, широко используемым в биомедицине относят металлические наночастицы, нанопористые материалы, нанопокртия, углеродные нанотрубки, фуллерены, магнитные наночастицы. К органическим материалам относят полимерные наносферы, нанокапсулы, дендримеры и наногели, а также мицеллы, липосомы, липидные наночастицы и эмульсии.

Если говорить о наноматериалах, то принято выделять несколько основных разновидностей:

- консолидированные наноматериалы;
- нанополупроводники;
- нанополимеры;
- нанобиоматериалы;

- фуллерены и нанотрубки;
- наночастицы и нанопорошки;
- нанопористые материалы;
- супрамолекулярные структуры;

Консолидированные материалы – компакты, пленки и покрытия из металлов, сплавов и соединений, получаемые методами, например, порошковой технологии, интенсивной пластической деформации, контролируемой кристаллизации из аморфного состояния и разнообразными приемами нанесения пленок и покрытий.

Нанополупроводники, нанополимеры и нанобиоматериалы могут быть в изолированном и, частично, в смешанном (консолидированном) состоянии.

Наночастицы и нанопорошки представляют собой квазинульмерные структуры различного состава, размеры которых не превышают, в общем случае, нанотехнологической границы. Различие состоит в том, что наночастицы могут иметь изолированный характер, тогда как нанопорошки – только совокупный. Похожим образом *нанопористые материалы* характеризуются размером пор, как правило, менее 100 нм.

Супрамолекулярные структуры – это наноструктуры, получаемые в результате так называемого нековалентного синтеза с образованием слабых (Ван-дер-ваальсовых, водородных и др.) связей между молекулами и их ансамблями.

1.2 Основные типы наносистем

Как уже упоминалось выше, существуют различные типы наносистем: нанокластеры, нанокристаллы, нанопленки, нанонити, наноточки, нанотрубки, которые составляют группы сплошных и пористых нанообъектов.

Нанокластеры и нанокристаллы представляют собой наноразмерные комплексы атомов или молекул. Основное различие между ними заключается в характере расположения образующих их атомов или молекул, а также химических связей между ними.

Наиболее изученными нанокластерами являются металлические кластеры.

Нанокластеры по степени упорядоченности структуры подразделяются на упорядоченные, иначе называемые магическими, и неупорядоченные.

Особенность упорядоченных нанокластеров состоит в том, что для них характерны не произвольные, а строго определенные, энергетически наиболее выгодные – так называемые магические числа атомов или молекул. Благодаря этому обеспечивается сравнительно высокая устойчивость нанокластеров, их невосприимчивость к внешним воздействиям. В магических нанокластерах атомы или молекулы в своем расположении не образуют кристаллическую решетку, типичную для нанокристаллов. Неупорядоченные нанокластеры характеризуются отсутствием порядка в расположении атомов или молекул и слабыми химическими связями. Этим они существенно отличаются как от магических нанокластеров, так и от нанокристаллов.

Как следствие, для них характерна немонотонная зависимость их свойств от размеров, т.е. от числа образующих их атомов или молекул.

Простейшей из таких конфигураций, соответствующей наименьшему нанокластеру, состоящему из четырех атомов, является тетраэдр, который входит в качестве составной части в другие, более сложные конфигурации. Как видно на рисунке 1.3, нанокластеры могут иметь кристаллографическую симметрию, для которой характерны оси симметрии 5-го порядка. Это принципиально отличает их от кристаллов, структура которых характеризуется наличием кристаллической решетки и может иметь только оси симметрии 1-го, 2-го, 3-го, 4-го и 6-го порядков. В частности,

геометрическим формам определенных типов.

Расчеты показывают [1], что в принципе возможно существование различных конфигураций из плотно упакованных атомов, причем, все эти конфигурации представляют собой различные сочетания группировок из трех наименьший устойчивый нанокластер с одной осью симметрии 5-го порядка содержит семь атомов и имеет форму пентагональной бипирамиды (рис. 4.1, б), следующая устойчивая конфигурация с шестью осями симметрии 5-го порядка – нанокластер в форме икосаэдра из 13 атомов (рисунок 1.3, з).

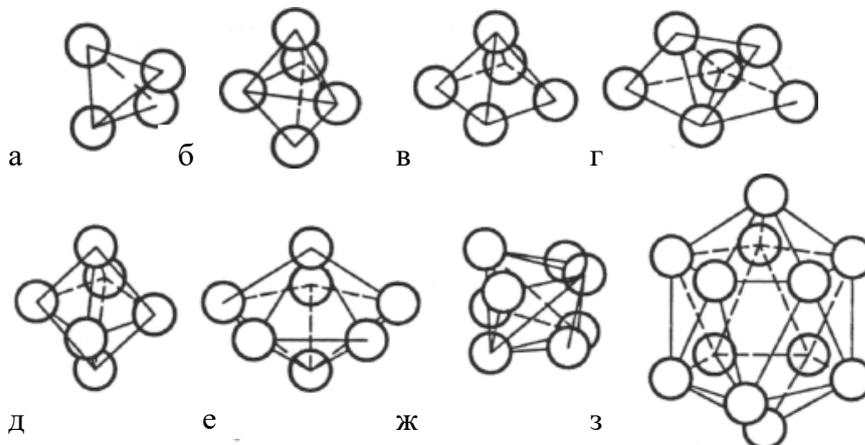


Рисунок 4.1. Конфигурации нанокластеров из N плотноупакованных атомов [1]. а – тетраэдр ($N = 4$); б – тригональная бипирамида ($N = 5$) как сочетание двух тетраэдров; в – квадратная пирамида ($N = 5$); г – трипирамида ($N = 6$), образованная тремя тетраэдрами; д – октаэдр ($N = 6$); е – пентагональная бипирамида ($N = 7$), ж – звездчатый тетраэдр (образован пирамида тетраэдрами = звездчатый тетраэдр ($N = 7$)) образован тетраэдрами еще каждый тетраэдр вей октаэдр ($N = 7$) тетраэдра содержит центральный атом, окруженный 12 атомами, объединенными в 20 равнобедренных треугольников, и имеет шесть осей симметрии 5-го порядка. з – икосаэдр ($N = 13$) содержит центральный атом, окруженный 12 атомами, объединенными в 20 равнобедренных треугольников, и имеет шесть осей симметрии 5-го порядка.

Конфигурации из плотноупакованных атомов металла могут иметь место в так называемых лигандных металлических нанокластерах, основу которых составляет металлическое ядро, окруженное оболочкой из лигандов – звеньев молекулярных соединений. Простейшей из таких конфигураций, соответствующей наименьшему нанокластеру, является тетраэдр (рис. 6.1, а), который входит в качестве составной части в другие, более сложные конфигурации. Как видно на рис. 6.1, нанокластеры могут иметь кристаллографическую симметрию, для которой характерна плотная упаковка образующих их атомов. Число симметрийно для которой характерны три оси симметрии 5-го порядка.

В медицине широко используются нанокластеры на основе золота, покрытые различными полимерами, в частности, нанокластер, состоящий из покрытых коллоидными наночастицами кристаллической решетки, может иметь три оси симметрии 5-го, 2-го, 3-го, 4-го и 6-го порядков. В частности, наименьший устойчивый нанокластер с одной осью симметрии 5-го порядка содержит семь атомов и имеет форму пентагональной бипирамиды (рис. 4.1, б), следующая устойчивая конфигурация с шестью осями симметрии 5-го порядка – нанокластер в форме икосаэдра из 13 атомов (рис. 4.1, з).

Нанокристаллы могут содержать довольно большое число атомов или молекул (от нескольких тысяч до нескольких сотен тысяч и выше). В идеальном случае нанокристаллы имеют форму пентагональной бипирамиды (рис. 4.1, б), следующая устойчивая конфигурация с шестью осями симметрии 5-го порядка – нанокластер в форме икосаэдра из 13 атомов (рис. 4.1, з).

В действительности же структура нанокристаллов может характеризоваться различными дефектами: вакансиями, дислокациями и др. Следует, однако, заметить, что вероятность возникновения этих дефектов крайне мала и существенно понижается с уменьшением размеров наночастиц.

Размеры получаемых нанокристаллов могут изменяться в довольно широких пределах: от 1 до 100 нм и более – в зависимости от вида нанокристаллов и методов их получения. В большинстве случаев они не превышают 100 нм для металлов и керамики, 50 нм для алмаза и графита и 10 нм для полупроводников. Неорганические нанокристаллы получают чаще всего в виде нанопорошков.

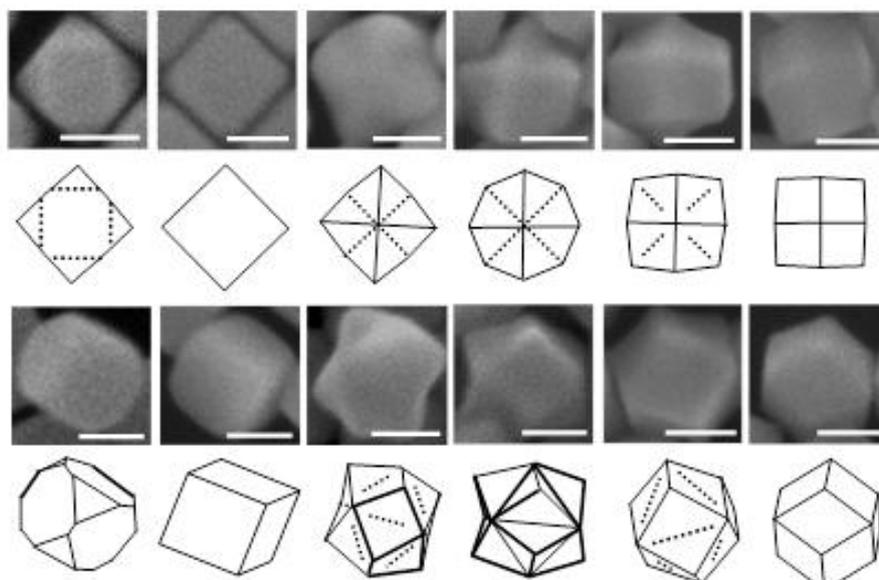


Рисунок 1.4 - Разнообразие форм нанокристаллов Au и Ag
[clarivate.com.tw]

Поверхностная энергия является минимальной для кристаллических структур, характеризующихся плотнейшими упаковками, поэтому для нанокристаллов наиболее предпочтительны гранцентрированная кубическая (ГЦК) и гексагональная плотноупакованная (ГПУ) структуры. Переход от массивных кристаллов к нанокристаллам сопровождается изменением межатомных расстояний и периодов кристаллической решетки. Иногда при уменьшении размеров происходит изменение типа кристаллической решетки.

Органические нанокристаллы гораздо менее распространены по сравнению неорганическими. Среди них наиболее известны полимерные нанокристаллы. Они представляют собой нанокристаллы матричного типа, которые образуются в результате частичной кристаллизации полимеров из расплавов или растворов. При этом формируемая структура полимеров состоит из аморфной матрицы и распределенных в ее объеме кристаллических нановкраплений. Объемной долей кристаллической фазы определяется степень кристалличности полимеров, которая может колебаться в довольно широких пределах

К *нанопленкам* (нанопокровностям) относятся двумерные образцы наноматериалов, которые характеризуются наноразмерной толщиной. Существуют разнообразные технологии получения нанопленок, которые аналогичны традиционным тонкопленочным технологиям.

В настоящее время наибольшее распространение получили полупроводниковые нанопленки, находящие разнообразные применения в электронной технике, а также магнитные нанопленки, используемые для создания устройств магнитной записи. Весьма перспективными являются алмазоподобные и керамические нанопленки, служащие в качестве защитных покрытий изделий.

Однако в последнее время все большее применение полимерных нанопленок наблюдается в медицине. Например, в исследовании, проведенном учеными из Техаса, США, применение офтальмологических нанопленок показало высокую эффективность при меньшей кратности приема, чем глазные капли при лечении корнеальной неоваскуляризации у мышей в модели ожога роговицы.

Особое место в силу специфики свойств и технологии получения занимают пленки Ленгмюра–Блоджетт. Пленка Ленгмюра Блоджетт представляет собой монослой или последовательность монослоев вещества, нанесенных на подложку. Пленки Ленгмюра–Блоджетт находят разнообразное практическое применение в микроэлектронике, оптике и биотехнологии.

К *нанопроволокам* (наностержням, нановолокнам, нанонитям) относятся одномерные образцы наноматериалов, которые характеризуются наноразмерным диаметром.

Среди различных типов нанопроволок выделяются металлические нанопроволоки, обладающие специфическими электропроводящими свойствами.

Одномерные структуры типа нановолокна может образовывать также углерод. Углерод может существовать в форме трубчатых микроструктур называемых нитями или волокнами. *Углеродные нановолокна* (они же *карбоновые нановолокна*) – углеродные цилиндрические наноструктуры, представляющие собой сложенные стопкой слои графена в виде конусов, «чашек» или пластин.

Наностержни выделяются среди одномерных структур тем, что для них характерно самое малое отношение длины к диаметру, порядка 10, при этом длина находится в интервале от 1 до 100 нм. В отличие от *нанонитей*, наностержни являются более жесткими, и в то же время, более упругими нанообъектами. Кроме того, часто они имеют огранку подобно *нанокристаллам*. Наглядно наностержни отличаются от нанонитей так же, как карандаши от проволоки. Для получения металлических (Au, Fe, Cu, Ag и т.д.) и полупроводниковых (ZnO, GaN, TiO, SnO и т.д.) наностержней, как правило, используют те же приемы, что и для прочих одномерных наноструктур: *вискеро́в, нанонитей* и т.д.

Вискеры (от англ whisker – волос, шерсть; «усы», неорганические волокна) – это нитевидные кристаллы с диаметром от 1 до 10 мкм и отношением длины к диаметру >1000. С точки зрения фундаментальной науки и практики вискеры являются одним из наиболее перспективных кристаллических материалов с уникальным комплексом свойств. Они, как правило, имеют совершенное, почти идеальное бездислокационное строение, что исключает обычные механизмы пластической деформации и приближает их прочность к теоретическому для данного вещества порогу. Представляя собой одномерную кристаллическую систему, вискеры могут найти широкий диапазон применений – от упрочняющих волокон до наноустройств.

Также к наноструктурным материалам относятся нанопористые материалы.

Этот термин употребляется для указания на то, что специфические свойства материала (сенсорные, адсорбционные, каталитические, диффузионные и др.) связаны с наличием нанопор.

Простейший вариант нанопористого материала – это поверхность с отверстиями (порами), имеющими наноразмерный диаметр. К нанопористым наноматериалам можно отнести также и углеродные нанотрубки. Углеродные нанотрубки — это протяжённые цилиндрические структуры диаметром от одного до нескольких десятков нанометров и длиной до 50 мкм, в состоящие из одной или нескольких свёрнутых в трубку графеновых плоскостей и заканчивающиеся обычно полусферической головкой, которая может рассматриваться как половина молекулы фуллерена.

Также, в эту категорию можно отнести цеолиты. Типичный цеолит – это алюмосиликат натрия. В его кристаллической структуре есть каналы и поры разного размера. Строение и свойства УНТ и цеолитов будет рассмотрено в следующих главах.

1.3 Особенности наноструктурных материалов

Хорошо известно, что установление взаимосвязи в последовательности: состав – структура – свойство, является актуальным вопросом материаловедения. Наноматериалы не являются исключением.

Однако в особенности структуры наночастиц обуславливают и особенности их свойств и материалов на их основе, которые в большинстве своем индивидуальны, а иногда и уникальны, что раскрывает широкие перспективы их практического использования.

Почему же именно при этих, тех или иных размерах тот или иной материал приобретает необычные свойства, к которым, прежде всего, относят, соизмеримость с фундаментальными величинами, большая поверхностная энергия и неравновесный характер состояния.

По критерию, предложенному Л. Д. Ландау, по функции атомного распределения наноматериалы занимают промежуточное положение между кристаллами и аморфными веществами. Свойства наносистем определяются, в первую очередь, *свойствами индивидуальных наночастиц и их взаимодействием*. Первые зависят от элементного и фазового состава, атомного строения (типа и степени упорядочения), дефектности и морфологии, количества частиц. Вторые определяются размером взаимодействующих частиц, их поверхностной энергией, концентрацией и равномерностью плотности. И те, и другие проявляют размерную зависимость, а при размерах сравнимых с длиной волны де Бройля появляются и *квантовые размерные эффекты*.

К главным физическим причинам особенностей структуры и свойств наноматериалов можно отнести следующие, которые можно коротко сформулировать следующим образом:

- 1) ограничение действия законов классической физики из-за небольшого количества атомов и малого размер и оперирование понятиями «размер», «самоорганизация»;
- 2) значительный рост удельной поверхностной энергии;
- 3) условиями синтеза

Итак, что же такое равновесные и неравновесные наноструктуры?

Равновесные наноструктуры самопроизвольно образуются при данном составе и определенных условиях. Для их описания могут быть применены равновесная термодинамика, законы фазового равновесия; характеризуются физико-химическими диаграммами состав-свойство.

Неравновесная структура - это открытая система, которая оперирует вдали от термодинамического равновесия. Иными словами, это устойчивое состояние, возникающее в неравновесной среде при условии рассеивания энергии, которая поступает извне.

Иными словами наноструктурные материалы являются одним из видов неравновесного состояния вещества, в котором могут реализовываться нестабильные (метастабильные) структуры (например, неплотные и потому не объяснимые из представлений классической теории пространственных групп симметрии фуллерены и нанотрубки), структурная, концентрационная или фазовая неоднородности по радиусу наночастицы и другие.

В качестве основных причин неравновесности наноструктур можно назвать:

1. избыточную свободную поверхностную энергию (если мы рассматриваем нанокристаллиты, то мы говорим о межзеренных границ и тройных стыках – линий встречи трех зерен.
2. Избыточная концентрация дефектов. Для кристаллического строения это:
 - а. свободные места в узлах кристаллической решетки — вакансии (дефекты Шоттки);
 - б. атомы, сместившиеся из узлов кристаллической решетки в межузельные промежутки — дислоцированные атомы (дефекты Френкеля);
 - в. атомы других элементов, находящиеся как в узлах, так и в междоузлиях кристаллической решетки — примесные атомы
 - г. линейные дефекты - дислокации
3. Наличие в структуре неравновесных фаз. В частности, пересыщенных твердых растворов, пограничных сегрегации, пор и межзеренных несплошностей.

1.4 Размерные эффекты в наноструктурных материалах

Когда размер частиц уменьшается от макро до наномасштаба, наблюдается резкое изменение всех его свойств. Такие явления называются размерными эффектами. Те же самые размерные эффекты характерны и для поликристаллов при уменьшении размера зерна в поликристалле, что приводит к изменению всех свойств поликристалла. Такие эффекты размера называются внутренними (I) или присущими размеру эффектами. Внутренний размерный эффект связан со специфическими изменениями в объемных и поверхностных свойствах как индивидуальных частиц, так и получаемых в результате их самоорганизации ансамблей.

Внешние (E) или индуцированные размерные эффекты определяются как явления, возникающие при взаимодействии восстановленных частиц с внешним электрическим, магнитным, электромагнитным, акустическим, радиационным, тепловым или химическими полями. Внешний эффект является размерно зависимым ответом на внешнее поле, не зависимым от внутреннего эффекта

В общем, все размерные эффекты могут иметь как классический, так и квантовый характер, поэтому в этом соответствии они могут быть классифицированы как классические (C) и квантовые (Q) эффекты.

Следовательно, различные эффекты всех размеров могут быть разделены на четыре типа: IC, IQ, EC, EQ (см таблицу 2).

Таблица 1.2 - Сводная таблица размерных эффектов. Обозначение типа размерного эффекта: I – внутренний (inner), E - внешний (external), C – классический (classical), Q – квантовый (quantum)

| Свойства | Влияние уменьшения размера на свойства наночастицы | Тип |
|--------------|--|-----|
| структурные | Уменьшение или увеличение параметра решетки | IC |
| | Структурные преобразования | IC |
| механические | Повышение твердости, прочности, пластичности | IC |
| | перелома | IC |
| | Возникновение сверхпластичности | IC |
| термические | Повышение износостойкости | IC |
| | Снижение температуры плавления | IC |
| | Снижение температур фазового перехода | IC |
| | Уменьшение энтропии плавления | IC |

Продолжение таблицы 1.2

| | | |
|-------------------|--|----|
| термодинамические | Увеличение теплоемкости | IC |
| | Увеличение теплового расширения | IC |
| | Стабилизация высокотемпературных фаз | IC |
| кинетические | Увеличение коэффициента диффузии | IC |
| | Резкое падение теплопроводности при некотором критическом размере d^* | IQ |
| | Колебание кинетических коэффициентов | IQ |
| электрические | Увеличение проводимости для наноматериалов | IQ |
| | Повышение проводимости для нанодиэлектриков | IQ |
| | Увеличение диэлектрической проницаемости для сегнетоэлектриков при d^* | EC |
| электронные | Увеличение запрещенной зоны | IQ |
| | Восстание генерации фононов | IQ |
| | Повышение проводимости при низких температурах в полуметаллическом V_i | IQ |
| магнитные | Увеличение или уменьшение коэрцитивной силы при d^* | IQ |
| | Повышение максимальной температуры магнитосопротивления | EQ |
| | Увеличение магнитной проницаемости в ферромагнетиках при d^* | EC |
| оптические | Дифракция и интерференция | EC |
| | Увеличение поглощения в ультрафиолетовом диапазоне (синий сдвиг) | IQ |
| | Осцилляция оптического поглощения | EQ |
| | Возникновение нелинейных оптических свойств | EQ |
| химические | Увеличение каталитической активности | IC |
| | Увеличение скорости физико-химических взаимодействий | IC |

Далее более детально рассмотрим изменения некоторых физических свойств при уменьшении размера элементов структуры до нанодиапазона.

1.4.1 Влияние размера частиц на термические свойства

Изменение температуры плавления в зависимости от размера частиц – один из первых эффектов в наноматериалах, который привлек внимание исследователей. При переходе к наноразмерному состоянию происходит существенное снижение температуры плавления $T_{пл}$. В зависимости от материала и размера элементов наноструктуры уменьшение $T_{пл}$ может составлять сотни градусов по шкале Кельвина.

Например, $T_{пл}$ золота составляет обычно 1340 К, переход к наноразмерному состоянию вызывает существенное снижение этого параметра, рисунке 1.5; при размере зерен ~ 2 нм температура плавления золота составляет 400 К, т.е. снижается почти на 1000 К. Уменьшение температуры плавления наблюдается также у других металлов (Sn, Cu, Ag, Ni), у некоторых химических соединений.

Размерная зависимость $T_{пл}$ сказывается на диаграммах состояния с участием наноконпонентов, на температуре фазовых превращений.

Для многих металлов в наноструктурном состоянии наблюдается *повышение*

теплоемкости и увеличение коэффициента термического расширения, уменьшение теплопроводности, температуропроводности.

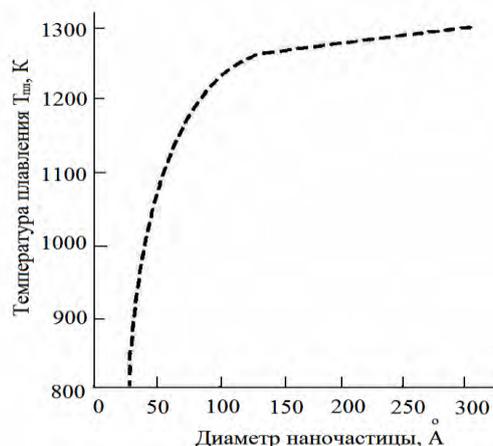


Рисунок 1.5 - Зависимость температуры плавления наночастиц золота от размера зерна.

Уменьшение элементов структуры до нанокристаллических размеров существенно изменяет диффузионные процессы. Например, коэффициент граничной диффузии в наноматериалах значительно выше, чем в крупнозернистых аналогах (на 3 порядка и более), что позволяет их легировать нерастворимыми или слаборастворимыми в обычных условиях элементами за счет более развитой зеренной структуры. Повышается также коэффициент самодиффузии.

Нанометровый размер приводит к изменению электропроводности материалов. Удельное электросопротивление металлических наноматериалов (например, Fe, Cu, Ni, d, а также сплавов на их основе) существенно повышается вследствие рассеяния электронов на границах зерен, а диэлектрическая проницаемость снижается при уменьшении размера зерна.

Неметаллические материалы, например, керамические, проявляют более высокие значения электропроводности по сравнению с обычным состоянием.

Наноструктуры на основе углерода демонстрируют широкий диапазон электрических свойств – от диэлектрических до сверхпроводимости: один и тот же материал (углеродные нанотрубки) при различном воздействии, например, легировании или изменении геометрии может быть диэлектриком, проводником, сверхпроводником.

1.4.2 Влияние размера частиц на магнитные свойства

Размерная зависимость характерна и для магнитных свойств наноматериалов – коэрцитивной силы, остаточной намагниченности, магнитосопротивления. В частности, с уменьшением размера зерна до нанометрового диапазона наблюдается рост коэрцитивной силы, магнитосопротивления.

Коэрцитивная сила H_c различных магнитомягких материалов немонотонно зависит от размера кристаллитов. До 40 – 70 нм она возрастает.

Физические аспекты специфики наноматериалов, включая возможность проявления квантовых эффектов, определяют особые электронные свойства частиц с размерами порядка квантовой длины волны носителей проводимости (электронов, дырок) и позволяют создавать особые квантоворазмерные структуры – квантовые ямы, проволоки, точки.

1.4.3 Влияние размера частиц на механические свойства

Формирование нанокристаллических структур приводит к изменению механических свойств по сравнению с массивными аналогами, в частности, к значительному повышению твердости. При уменьшении размера зерен до 7 нм и ниже вместо повышения твердости наблюдается обратный эффект Холла–Петча, т.е. имеет место разупрочнение с уменьшением размера зерна.

При различных схемах испытаний наноструктурные материалы (в частности, металлы Fe, Cu, Ti, Ni, Ag, d и другие) демонстрируют значительно более высокие по сравнению с традиционными аналогами значения многих характеристик механических свойств – предела текучести, временного сопротивления, твердости, ударной вязкости, усталостной прочности и т.д.

Высокие механические характеристики механических свойств наноструктурных материалов обусловлены, прежде всего, малыми размерами их зерен и большой объемной долей, занимаемой границами зерен. Последнее вносит существенный (иногда определяющий) вклад в пластическую деформацию. Высокие прочность и твердость нанокристаллических материалов также обусловлены особенностями влияния ансамблей границ зерен на процессы разрушения при механической нагрузке. Одним из важнейших механических свойств материалов, как известно, является прочность, которая определяется химическим составом и реальной атомарной структурой, т.е. наличием определенной кристаллической решетки (или ее отсутствием) и всем спектром ее несовершенств.

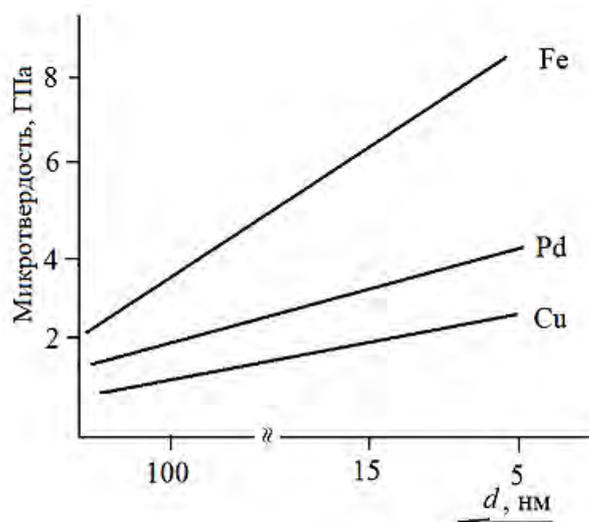


Рисунок 1.6 - Влияние размера зерна на микротвердость материалов.

Рисунок 4.9 – Влияние размера зерна на микротвердость материалов

Высоких прочностных показателей можно добиться двумя прямо противоположными способами: снижая концентрацию дефектов структуры (в пределе приближаясь к идеальному монокристаллическому состоянию) или, наоборот, увеличивая ее вплоть до создания мелкодисперсного нанокристаллического или аморфного состояния.

Один из основных механизмов упрочнения в этом случае обусловлен эффектом скопления дислокаций вблизи препятствий, которыми при уменьшении размеров зерен являются их границы.

В целом рассмотрение совокупности свойств металлических и керамических нанокристаллических материалов показывает, что твердость растет при уменьшении размера зерна до некоторой критической величины D_{cr} , а при $D < D_{cr}$ твердость в общем случае уменьшается. Факторы, определяющие величину критического размера

зерна, не совсем ясны. По-видимому, на величину измеренной твердости заметно влияют поры, микротрещины и другие особенности макроструктуры объемных нанокристаллических материалов, связанные с методом получения.

1.4.4 Влияние размера частиц на химические свойства

Существуют многочисленные экспериментальные свидетельства наличия у веществ в наноразмерном состоянии отличных от макро- и микроструктурных аналогов химических свойств.

Можно выделить следующие особенности их проявления:

- Большинство методов синтеза приводит к получению наночастиц в неравновесном метастабильном состоянии, что, с одной стороны, усложняет их изучение и практическое использование в нанотехнологических процессах, а, с другой, позволяет осуществлять необычные и невозможные в равновесных условиях химические превращения.
- Наночастицы представляют собой системы, обладающие избыточной энергией и высокой химической активностью. Частицы размером 1 нм практически без энергии активации вступают в процессы агрегации и в реакции с другими химическими соединениями, в результате которых получают вещества с новыми свойствами. «Запасенная» энергия таких объектов определяется нескомпенсированностью связей поверхностных и приповерхностных атомов.

В частности, аномально высокую реакционную способность проявляют металлические нанокластеры.

Углеродные кластеры (фуллерены), обладая высокой электроотрицательностью (способностью в соединениях притягивать к себе электроны), выступают в химических реакциях как сильные окислители. Присоединяя к себе радикалы различной химической природы, данные наночастицы могут образовывать широкий класс химических соединений с разнообразными физико-химическими свойствами (магнитными, электрическими, оптическими).

- Большая кривизна поверхности наночастиц и изменение характера связи атомов на поверхности приводит к изменению их химических потенциалов. Вследствие этого существенно иной будет растворимость и каталитическая, в том числе биокаталитическая, способность наночастиц и их компонентов.
- Высокая удельная поверхность (в расчете на единицу массы) наноматериалов увеличивает их способность к адсорбции (т.е. поглощению веществ из растворов или газов), капиллярные свойства (способность втягивать внутрь жидкости под действием сил поверхностного натяжения).

Например, углеродные нанотрубки имеют высокие сорбционные характеристики (поглощают водород, азот, кислород, пары воды, углекислый газ, органические примеси из водных растворов и т.д.) и являются своеобразными высокочемкими аккумуляторами и наночастицами; проявляют капиллярные эффекты (в том числе по отношению к расплавам или растворам металлов – железа, никеля, кобальта, свинца и т.д.).

- Для многих наноструктурных материалов (покрытий, объемных материалов) характерна повышенная стойкость к окислению, что объясняется большим количеством границ зерен и высокими скоростями диффузии, и высокая коррозионная стойкость.

1.4.5 Влияние размера частиц на оптические свойства

Дисперсность систем, состоящих из наночастиц, обуславливает их оптическую неоднородность (анизотропию) и изменение интенсивности оптических явлений с

ражения и преломления при переходах от частиц к дисперсионной среде и наоборот.

В результате с ростом неоднородности и объема системы снижается

интенсивность светопропускания и возрастает интенсивность светопреломлением или уменьшением размеров частиц дисперсной фазы. Лучи, направленные на дисперсные системы, попадая на поверхность частиц дисперсной фазы, отражаются под различными углами, что обуславливает рассеяние световых лучей дисперсионной фазой в разных направлениях. Прямому прохождению лучей через дисперсную систему также препятствуют многократные отражения и преломления при переходах от частиц к дисперсионной среде и наоборот.

Согласно теории, развитой Дж. Рэлеем, предполагается, что в сферической частице при падении на нее световой волны (радиус частицы $r \ll \lambda$), то совокупность колебаний в ней может быть заменена колебаниями одного электрического диполя. Наведенный диполь излучает колебания во всех направлениях. Если частица мала по сравнению с длиной световой волны (радиус частицы $r \ll \lambda$), то совокупность колебаний в ней может быть заменена колебанием одного электрического диполя. Наведенный диполь излучает колебания с частотой, равной частоте падающего света.

Вычислив результирующий дипольный момент и интенсивность его излучения, Рэлей получил следующее выражение для интенсивности неполяризованного рассеяния в различных направлениях единицей объема дисперсной системы

$$I_p = I_0 \frac{24\pi^3 V^2}{\lambda^4 R^2} \left(\frac{n_1^2 - n_0^2}{n_1^2 + 2n_0^2} \right)^2 (1 + \cos^2 \theta), \quad (13)$$

Это уравнение — основа оптических методов исследования дисперсных систем по светорассеянию. Пользуясь уравнением Рэля, можно экспериментально определить объем частиц (диаметр) или малые концентрации веществ, измерив интенсивность рассеянного света (на фотометрическом методе измерения; n_1 — показатель преломления дисперсионной среды; n_0 — показатель преломления дисперсионной среды).

С увеличением размеров частиц дисперсной фазы изменяется функциональная зависимость интенсивности светорассеяния от длины волны падающего света. Так, при размерах частиц сопоставимых с длиной волны падающего света, $I_p \sim \lambda^{-2}$. Закон Рэля не выполняется для дисперсных систем с частицами, поглощающими свет.

Для проводящих частиц металлов характерны более сложные закономерности светорассеяния. Так, золи с металлическими частицами очень сильно поглощают свет, что обусловлено генерацией в частицах электрического тока, большая часть энергии которого превращается в теплоту. Установлено, что для золь металлов характерна селективность поглощения, зависящая от дисперсности. С ростом дисперсности максимум поглощения сдвигается в область коротких волн. Например, золи золота, радиус частиц которых составляет 20 нм, поглощают зеленую часть спектра (~530 нм). Поэтому, они имеют ярко-красную окраску. При радиусе частиц 40-50 нм максимум поглощения приходится на желтую часть спектра (~590-600 нм), и такой золь кажется синим.

Интенсивность окраски металлических и металлоксидных золь часто имеет максимальное значение при определенной дисперсности. Так, наибольшая интенсивность окраски золь золота наблюдается при поперечном размере частиц 20-37 нм. Окраска многих минералов и драгоценных камней обусловлена наличием в них наночастиц металлов и их оксидов. Практически всем краскам и эмалям цвета сообщаются дисперсными пигментами из оксидов и солей металлов.

1.4.6 Плазмонный резонанс

Одним из отличительных свойств металлических наночастиц в целом являются их оптические свойства, которые отличаются от оптических свойств их объемного аналога. Это связано с эффектом, называемым локализованным поверхностным плазмонным резонансом. Проще говоря, когда свет попадает на металлическую поверхность (любого размера), часть световой волны распространяется вдоль металлической поверхности, что приводит к появлению поверхностного плазмона - группы электронов поверхностной проводимости, которые распространяются в направлении, параллельном металлу/диэлектрику (или металл/вакуум). Когда плазмон генерируется в обычном объемном металле, электроны могут свободно перемещаться в материале, и никакой эффект не регистрируется. В случае наночастиц поверхностный плазмон локализован в пространстве, поэтому он колеблется взад и вперед синхронно в небольшом пространстве, и этот эффект называется локализованным резонансом плазмонного поверхностного слоя. Когда частота этого колебания такая же, как и частота света, который она произвела (то есть падающий свет), плазмон, как говорят, находится в резонансе с падающим светом.

Энергия поверхностного плазмонного резонанса чувствительна к диэлектрической функции материала и окружающей среды, а также к форме и размеру наночастицы. Это означает, что, если лиганд, какой-либо белок, присоединяется к поверхности металлической наночастицы, его энергия поверхностного плазмонного резонанса изменяется. Аналогично, эффект поверхностного плазмонного резонанса чувствителен к другим изменениям, таким как расстояние между наночастицами, которое может быть изменено присутствием поверхностно-активных веществ или ионов. Этот эффект наблюдался не только на наночастицах металлов, но и на нанокольцах, пустотах в металлических пленках и других наноструктурах

Одним из следствий эффекта поверхностного плазмонного резонанса в металлических наночастицах является то, что они обладают очень сильным видимым поглощением из-за резонансного когерентного колебания плазмонов. В результате коллоиды металлических наночастиц, таких как золото или серебро, могут отображать цвета, которые не встречаются в их объемной форме, такие как красный, фиолетовый или оранжевый, в зависимости от формы, размера и окружающих сред после этого частиц. Пример уже проиллюстрирован на рисунке 1.7, который показывает, что коллоид из наночастиц золота размером около 15 нм является рубиново-красным. Свойства металлических наночастиц делают их полезными в восприятии.

Другим широко известным типом материалов, оптические свойства которых определяются размерным эффектом, полупроводниковые наночастицы. К экспериментально наблюдаемым эффектам зависимости электронных свойств полупроводников от размера частиц относят:

- увеличение ширины запрещенной зоны с уменьшением размера частиц (“синий сдвиг” в поглощении и фотолюминесценции полупроводника).
- сдвиг энергии глубинных уровней (а также увеличение абсолютного значения химического сдвига) с уменьшением размера частиц.
- значительное уменьшение комплексной диэлектрической проницаемости наноразмерных полупроводников ввиду уширения запрещенной зоны (“синий сдвиг” в поглощении; уменьшение диэлектрической постоянной может приводить к увеличению электростатических взаимодействий между электронами и дырками, и увеличивать энергию связи экситонов).

На рисунке (а) показано преобразование спектра люминесценции ZnO при конверсии в наноструктурированное состояние. Видно синее смещение спектра люминесценции при уменьшении размера частицы (зерна).

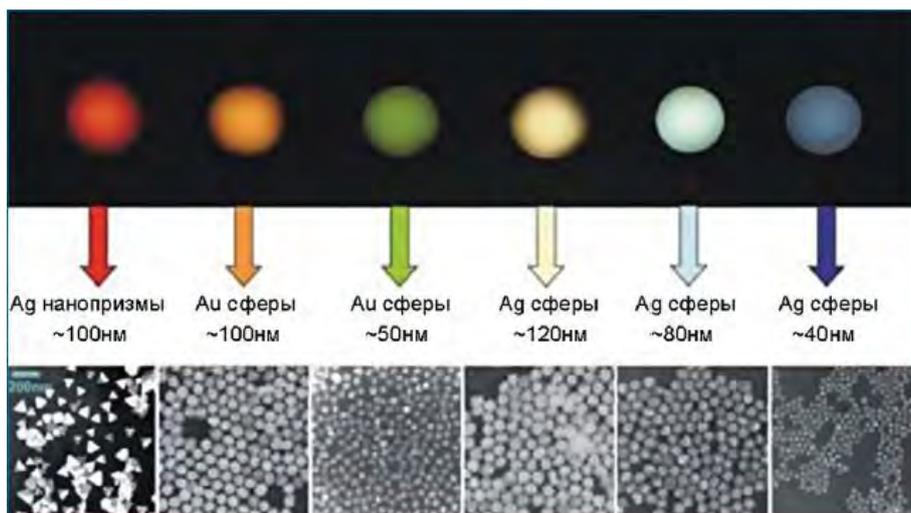


Рисунок 1.7 - Влияние природы, размера и формы нанокристаллов золота на их оптические (рэлеевское рассеяние света) свойства [Нанотехнологии. Азбука для всех. Стр.249]

Явление синего сдвига – квантовый размерный эффект. Если размер частицы сопоставим с электронной де-бройлевской волной, генерируемой поглощенными фотонами, квантовое удержание увеличивает эффективность энергии поглощения и частоты люминесценции.

Оптические свойства связаны с электронной структурой, изменение зонной структуры приводит к изменению спектров поглощения и люминесценции.

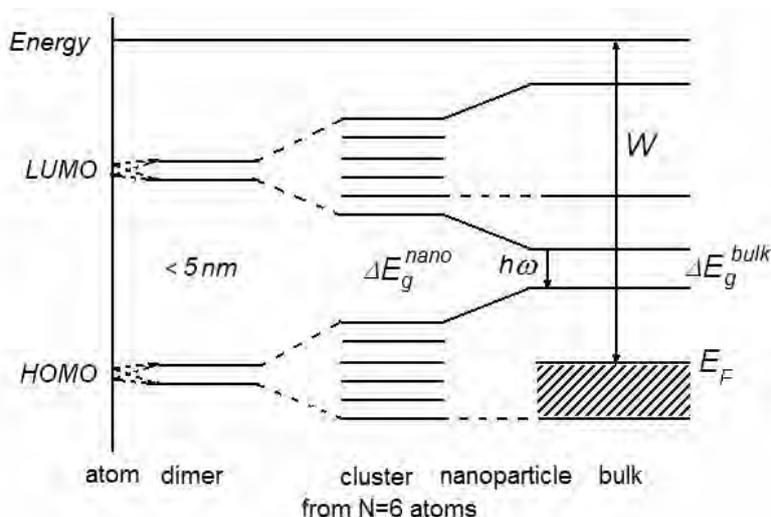


Рисунок 1.8 - Преобразование зонной структуры твердого тела при уменьшении его размера от макро- до наномасштабного, показывающее увеличение ширины запрещенной зоны ΔE_g и синего сдвига для наночастиц и наноструктурированных состояний материи. Здесь W - функция произведения, E_F - энергия Ферми, НОМО - наивысшая занятая молекулярная орбиталь, LUMO - самая низкая незанятая молекулярная орбиталь.

Известно, что электронные спектры атомов представляют собой дискретный спектр энергетических уровней E_n . В соответствии с принципом Паули два или более электрона не могут занимать одно и то же место или принимать одну и ту же энергию. Поэтому уровни энергии расщепляются до некоторого малого значения Δn , образуя

энергетическую зону, ширина которой пропорциональна числу уровней или атомов N , $\Delta E_g^0 = \Sigma \Delta_n = N \Delta_n$. Это означает, что ширина запрещенной зоны увеличивается одновременно при уменьшении размера частицы $\Delta E_g^{nano} > \Delta E_g^{bulk}$. Из рисунка 1.5. видно, что частота люминесценции пропорциональна ΔE_g из-за $\Delta E_g = \hbar \omega$. Следовательно, для наночастиц частота люминесценции увеличивается $\omega^n > \omega^0$, что в физическом смысле является только синим сдвигом.

1.5 Основные способы получения наночастиц

Создание нанообъектов - большая проблема, и главная цель - изготовить их по низкой цене с хорошим выходом, используя самую простую и эффективную технологию. Существует два способа решения проблемы:

1. Подход «сверху вниз» состоит в том, чтобы начинать с макроскопических материалов, таких как пластина кремния. Они «вырезаны» и модифицированы для создания наноразмерных объектов. Несколько методов используются для создания кусков нанометрового размера в одном или нескольких измерениях: одним из примеров этого является метод испарения для изготовления тонких пленок толщиной менее 100 нм. Наиболее используемый подход «сверху вниз» - экстраполировать методы микротехнологий на меньшие размеры. Это то, что в настоящее время сделано для производства микропроцессоров с рисунками ниже 100 нм. Следует отметить, что пленки толщиной менее 100 нм были сделаны в течение длительного времени путем испарения, молекулярно-лучевой эпитаксии или аналогичных методов.

2. Подход «снизу вверх» заключается в том, что атомные и молекулярные единицы собираются для образования молекулярных структур от атомных размеров до структур в нанометровом размере или выше. Создание макромолекул (полимеров) из одного или нескольких мономеров является примером подхода «снизу вверх». Природа использует этот путь для создания сложных структур, но природа умнее людей. Эрозия - это нисходящий подход природы, например, для вырезания макроскопических объектов, таких как скалы. Химия и биология - это науки, участвующие в восходящем подходе. Кроме того, время и контроль являются важными аспектами, которые следует учитывать при любом подходе «снизу вверх», используемом для изготовления нанообъектов.

1.5.1 Методы получения наночастиц «сверху вниз»

Многочисленные методы изготовления сверху вниз, используемые в нанотехнологиях, основаны на методах изготовления, используемых в полупроводниковой промышленности, для изготовления различных элементов компьютерных микросхем. Эти методы называются литографией и используют световой или электронный пучок для выборочного удаления микронных структур из материала-предшественника, называемого резистом. В последние годы произошел огромный толчок к сокращению размеров электронных устройств и интеграции в них большего количества функций, что стало возможным благодаря достижениям в методах литографической обработки. В настоящее время возможно получить отдельные характеристики ниже 100 нм.

Литография включает в себя ряд методов изготовления, которые разделяют принцип переноса изображения с маски на принимающий субстрат. Типичный литографический процесс состоит из трех последовательных этапов:

- (i) покрытие подложки (Si-пластины или стекла) чувствительным полимерным слоем (называемым резистом);
- (ii) воздействие резиста на свет, электроны или ионные пучки;

- (iii) разработка изображения резиста с подходящим химическим веществом (проявителем), которое показывает положительное или отрицательное изображение на подложке в зависимости от типа используемого резиста (то есть положительного тона или отрицательного тонового сопротивления).

В стандартном микропроизводстве, следующим шагом после литографии является перенос рисунка от резиста к подстилающей подложке. Это достигается с помощью ряда методов переноса, таких как химическое травление и сухое плазменное травление.

Литографические методы можно разделить на две группы.

1. Методы, в которых используется физическая маска, где резист облучается через маску, которая находится в контакте или вблизи поверхности резиста. Эти методы коллективно называются литографией масок, среди которых наиболее часто используется фотолитография.
2. Методы, в которых используется программная маска, где сканирующий луч облучает поверхность резиста последовательно, по пунктам, через компьютерную программу, в которой определяется шаблон маски. Эти методы коллективно называются сканирующей литографией.

Основное различие между маской и сканирующей литографией - скорость: в то время как литография масок - это параллельная, быстрая техника, сканирующая литография - медленная, последовательная техника. Другим важным отличием является разрешение, которое, в общих чертах, выше для методов сканирования. Цена за более высокое разрешение - использование более энергичных источников излучения, что влечет за собой дорогостоящее оборудование.

Так как тип используемого воздействия во многом определяет схему всего литографического процесса, включая материалы и схемы оптических систем, требования к маскам, подложкам и проч., классификацию литографических методов обычно проводят именно по этому параметру. Различают следующие методы литографии:

- оптическая литография;
- электронно-лучевая литография;
- ионно-лучевая литография;
- литография без применения излучения (печатная литография).

Фотолитография использует свет (ультрафиолетовый, ультра-ультрафиолетовый, экстремально-ультрафиолетовый или рентгеновский), чтобы обнажить слой чувствительного к излучению полимера (фоторезиста) через маску. Маска представляет собой почти оптически плоское стекло (или кварц, в зависимости от используемого света), которое содержит желаемый узор: непрозрачные области (узор, выполненный из металла поглотителя) на фоне УФ-прозрачности. Изображение на маске может быть либо реплицировано так, как оно есть, помещая маску в физический контакт с резистом (фотолитографию контактного режима) или уменьшая, обычно в 5 или 10 раз, и проецируется на слой резиста через оптическую систему (проекционная фотолитография).

Разрешение литографии контактного режима обычно составляет 0,5-0,8 мкм, когда используется УФ-излучение (360-460 нм). Более высокие разрешения не могут быть достигнуты из-за невозможности уменьшить зазор между маской и плоской подложкой ниже примерно 1 мкм, даже если для удержания двух частей используются сложные вакуумные системы. Для получения образцов с более высоким разрешением необходимо использовать проекционную фотолитографию или методы «следующей генерации фотолитографии» (например, ультрафиолетовую и рентгеновскую

фотолитографию). Эти технологии используют очень дорогое оборудование, и поэтому их использование ограничено выбранными приложениями (такими как изготовление фотомаски). Необходимое оборудование доступно только в специализированных лабораториях.

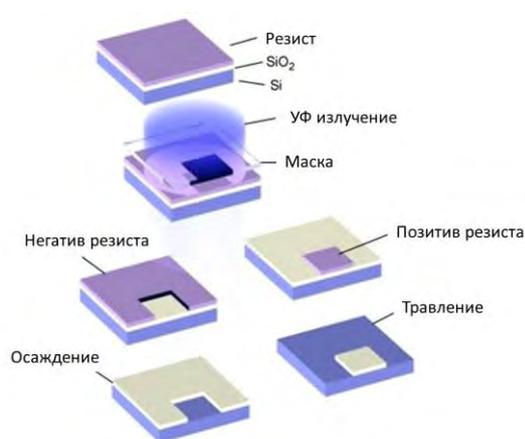


Рисунок 1.9 – Схема фотолитографического метода.

Электронно-лучевая литография использует пучок электронов для формирования резиста, осажденного на подложке. В зависимости от природы резиста облученные зоны могут быть вытравлены или не вытравлены после химической обработки. Основным преимуществом электронно-лучевой литографии над фотолитографией является ее высокое разрешение: шаблоны с характеристиками размером до 50 нм могут генерироваться регулярно. Разрешение этой технологии в основном определяется рассеянием электронов в резистивной пленке и подложке. Однако при использовании частиц с массой выше электронов этот эффект в значительной степени уменьшается.

Один из недостатков литографии электронного луча заключается в том, что для вскрытия всей подложки требуется много времени, потому что это делается поэтапно. Свет (УФ или рентгеновское излучение) освещает его весь субстрат сразу, позволяя действовать гораздо быстрее. Из-за этой чрезвычайно медленной скорости литография электронного луча в основном используется в исследовательских и опытно-конструкторских лабораториях или для производства полупроводников с небольшим объемом.

В **наносферно литографии** в качестве маски используется ансамбль наносфер, упорядоченных на поверхности. Наносферы диспергированы в жидкости (то есть коллоиде) и капельке, помещенной на поверхность и оставляемой для сушки. В зависимости от свойств поверхности (например, заряда) и среды, используемой в коллоиде (например, наличие электролитов), наносфера будет самоорганизоваться в упорядоченном образце. В некоторых условиях получается коллоидный кристалл: каждая наночастица окружена шестью другими наносферами. Эта регулярная компоновка (которая представляет собой двумерный коллоидный кристалл) может быть использована для создания упорядоченных структур на поверхностях.

При регулярном расположении наносфер между ними будет пустое пространство, которое регулярно повторяется по всей поверхности. В простейшем методе это пространство используется для создания относительно плоских нанопатронов на поверхности. Наносферный рисунок используется как маска, а поверх него напыляется материал (например, золото, серебро). Как только наносферы удаляются, остается обычная картина «точек», каждая из которых имеет форму

треугольника, но с вогнутыми сторонами. Модель золота (точки) также может выступать в роли сайтов роста, например, для роста углеродных нанотрубок или ZnO. Результатом является регулярный массив нанотрубок или нанопроводов, как показано на рисунке. Наносферная литография теперь превратилась в метод, который позволяет создавать очень сложные массивы наноструктур, включая 3D-объекты с небольшими отверстиями в них.

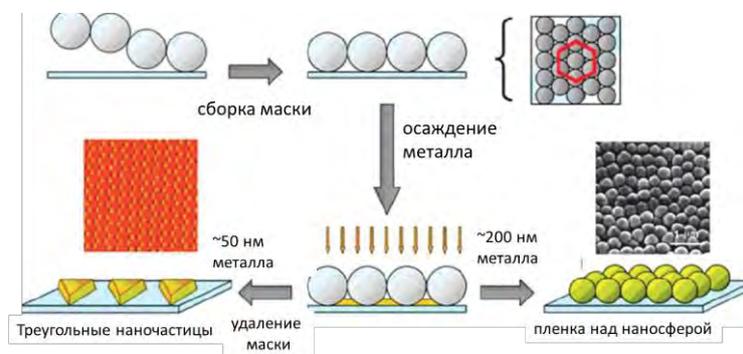


Рисунок 1.10 - Иллюстрация рисунка с помощью наносферной литографии [C.N. LaFratta et.al. // Chem. Rev. 2008, 108, 614-637.]

Коллоидная литография использует тот же принцип наносферной литографии, используя коллоид в качестве маски для изготовления наноструктур на поверхностях. В этом методе электростатические силы используются для получения ближних упорядоченных массивов наносфер на поверхности.

Затем массив может быть использован для создания ряда различных наноструктур посредством различных процессов, таких как травление, отрыв и т. д. Не вдаваясь в подробности метода, интересно отметить различные типы наноструктур, которые могут быть сформированы: отверстия, конусы, кольца, «бутерброды» из разных материалов и т. д.

Если они сделаны из металлов, эти наноструктуры представляют собой локализованный поверхностный эффект плазменного резонанса, который можно использовать для зондирования. Поэтому эти материалы изучаются для различных зондирующих применений (например, для медицинских устройств).

1.5.2 Методы получения наночастиц «снизу вверх»

Методы «снизу вверх» можно разделить на газофазные и жидкофазные методы. В обоих случаях наноматериал изготавливается с помощью управляемого технологического маршрута, который начинается с одиночного атома или молекулы:

- газофазные методы включают плазменную дугу и химическое осаждение из паровой фазы;
- жидкая фаза - наиболее известным методом является золь-гель-синтез; молекулярная самосборка появляется как новый метод.

Если осаждение из газовой фазы происходит с изменением состава вещества, его называют химическим (CVD – *chemical vapor deposition*), если химической реакции при осаждении нет, его именуют физическим (VD – *physical vapor deposition*)

Физическое осаждение из газовой фазы обычно используют для получения наночастиц простых веществ – преимущественно металлов и некоторых неметаллов. Для этого вещество испаряют, полученный пар переносят в место осаждения и охлаждают. Устройство для осаждения включает четыре основных элемента: вакуумная камера с насосом; испаряемая поверхность – источник вещества; среда –

вакуум или плазма, содержащая ионы инертного газа; принимающая поверхность (субстрат), на которой происходит осаждение наночастиц.

Процесс осаждения начинают с создания в камере высокого вакуума (10^{-4} – 10^{-6} Па), после чего камеру заполняют инертным газом, чаще всего аргоном. При химическом осаждении в камеру добавляют газы, которые реагируют с испаряемым веществом – кислород, азот, ацетилен. Затем начинают процесс испарения. Для испарения вещества используют разнообразные способы – нагревание излучением импульсного лазера высокой интенсивности (лазерная абляция), бомбардировку пучком электронов в высоком вакууме, воздействие газоразрядной плазмой, нагревание в электрической дуге.

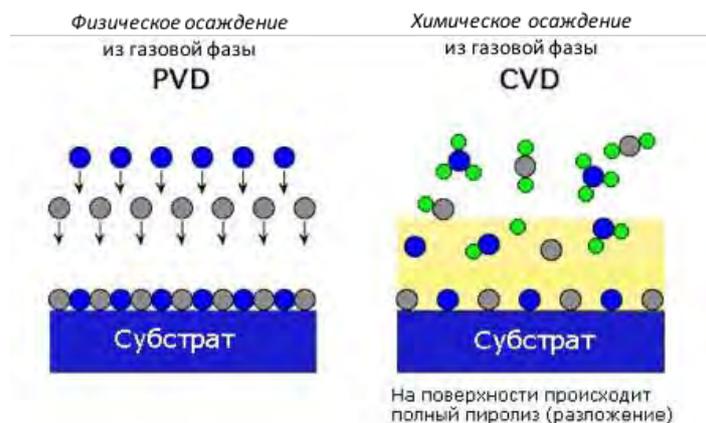


Рисунок 1.11 - Газофазные методы получения наночастиц.

При охлаждении атомы или молекулы из газовой фазы осаждаются в виде наночастиц на специальной поверхности – подложке (субстрате), это могут быть границы кристаллов, тонкие пленки и др. Размер и форма образующихся наночастиц существенно зависят от условий осаждения (температура, давление, скорость потока газа) и свойств подложки. Так получают нанокластеры металлов – серебра, золота, платиновых металлов, железа, кобальта, а также оксидов металлов, например, ZnO , TiO_2 и др. Изменяя условия осаждения, можно получать одномерные металлические нити или более сложные наноансамбли.

При *химическом осаждении* из газовой фазы на поверхности подложки адсорбируются атомы и молекулы веществ, образующихся в результате химических реакций, которые протекают, как правило, при высокой температуре – от 600 до 1000°C. Реагенты, используемые для химического осаждения, называют *прекурсорами*, в переводе с латинского – «предшественниками» синтезируемых наночастиц. В типичном эксперименте прекурсор испаряют при нагревании и под давлением инертного газа направляют в реакционную зону, где и происходит его превращение в нанопродукт (рисунок 1.11). Многие реакции химического осаждения требуют присутствия катализатора, который играет роль затравки для кристаллизации.

Плазменно-дугово метод - наиболее распространенный метод изготовления нанотрубок. Метод использует плазму, которая представляет собой ионизированный газ. Разность потенциалов размещается между двумя электродами и газом между ионитами. Типичное дуговое устройство состоит из двух электродов, и дуга проходит от одного электрода к другому. Первый электрод (анод) испаряется, когда электроны берутся из него разностью потенциалов. Например, углеродный электрод используется для получения углеродных нанотрубок, и он поглощается во время реакции, производя катионы углерода. Эти положительно измененные ионы переходят на другой электрод,

захватывают электроны и осаждаются в виде нанотрубок. Плазменная дуга может также использоваться для осаждения нанослоев на поверхности, а не для создания новых структур. Месторождение может составлять всего несколько атомов (и должно быть толщиной не менее 1 нм, чтобы считаться наноматериалом).

Молекулярно-лучевая эпитаксия. Это по существу очень сложный метод испарения, в котором молекулярные пучки взаимодействуют на нагретой кристаллической подложке в условиях сверхвысокого вакуума для получения монокристаллической пленки. Молекулярно-лучевая эпитаксия (МЛЭ) позволяет изготавливать кристаллы по одному атомному слою за раз. Процесс роста сильно контролируется, чтобы избежать попадания загрязняющих веществ во время роста кристаллов. Ряд методов анализа поверхности используется для контроля процесса роста и обеспечения чистоты кристалла. В настоящее время МЛЭ используется в полупроводниковой промышленности, где производительность устройства (например, компьютерного чипа) зависит от точного управления легирующей примесью и от производства чрезвычайно тонких кристаллических слоев с гипер-крутыми интерфейсами. МЛЭ используется для изготовления многочисленных важных устройств, таких как светоизлучающие диоды, лазерные диоды, полевые транзисторы, головки для чтения и записи для компьютерных приводов и многое другое.

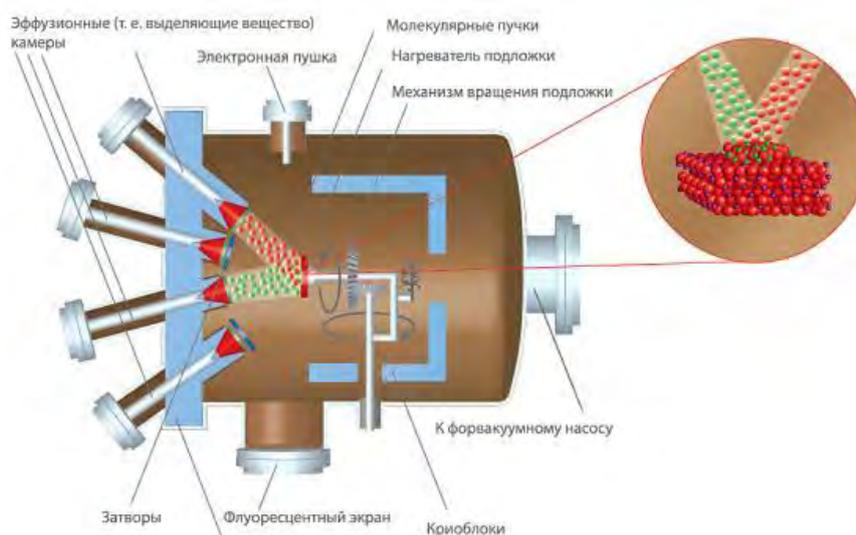


Рисунок 1.12 – Схема метода молекулярно-пучковой эпитаксии [www.nanonewsnet.ru].

Технология молекулярно-пучковой (ее называют также молекулярно-лучевой) эпитаксии позволяет наносить на поверхность подложки (например, из кремния, сапфира или арсенида галлия) слои различных полупроводниковых и диэлектрических материалов толщиной вплоть до одного атомного слоя. Эти вещества нагреваются в испарительных ячейках установки для эпитаксии. Пучок испарившихся молекул направляется на подложку, где оседает тонким слоем определенного состава. Так, шаг за шагом, можно выращивать многослойную структуру, в которой чередуются материалы с разными свойствами, например, с разным типом проводимости, разной шириной запрещенной зоны. Процесс роста проводится в глубоком вакууме, так как посторонние молекулы могут привести к искажению свойств создаваемой структуры. В результате получают гетероструктуры. Поскольку с помощью молекулярно-лучевой эпитаксии удается получать сверхтонкие слои толщиной всего в несколько атомов, в материале проявляются квантово-механические эффекты, которые меняют его оптические и электрические свойства.

Золь-гель-синтез. Этот метод проводят в жидкой фазе. Это процесс самосборки для изготовления наночастиц, а также наноструктурированных поверхностей и трехмерных наноструктурированных материалов, таких как аэрогели.

«Золь» представляет собой коллоид, в котором дисперсную твердую фазу смешивают с гомогенной жидкой средой. Как следует из названия, золь-гель-синтез включает в себя эволюцию сетей путем образования коллоидной суспензии (золь) и гелеобразования золь для образования сети в непрерывной жидкой фазе (геле).

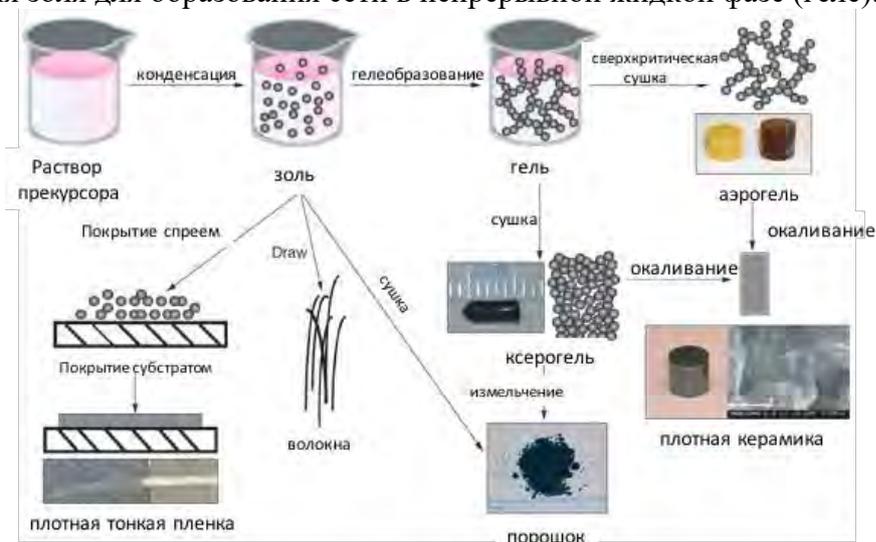


Рисунок 1.13 – Схематическое изображение золь-гель процесса.

Первой стадией золь-гель-процесса является синтез коллоида. Предшественниками обычно являются ионы металла. Алкоголяты металлов и алкоксисиланы являются наиболее популярными, так как они легко реагируют с водой (гидролиз). Наиболее широко используемыми алкоксисиланами являются тетраметоксисилан (TMOS) и тетраэтоксисилан (TEOS), которые образуют силикагели. Также используются алкоксиды, такие как алюминаты, титанаты и бораты, часто смешиваются с TMOS или TEOS. Кроме того, поскольку алкоксиды и вода являются несмешивающимися, используется общий растворитель, такой как спирт.

Процесс золь-гель-синтеза включает четыре стадии. Во-первых, реакция гидролиза, в которой $-OR$ -группа замещена группой $-OH$. Реакция гидролиза может происходить без катализатора, но более быстро и полно, когда используются катализаторы. Как и в любой реакции гидролиза, катализатор может быть основанием ($NaOH$ или NH_3) или кислотой (HF или CH_3COOH).

После гидролиза золь начинает конденсироваться и полимеризоваться. Это приводит к росту частиц, которые в зависимости от различных условий, таких как pH, достигают размеров в несколько нанометров. Реакция конденсации (полимеризации) является довольно сложной и включает в себя множество промежуточных продуктов, включая циклические структуры. Затем частицы агломерируются: сеть начинает формироваться по всей жидкой среде, что приводит к утолщению, которое образует гель.

Все описанные четыре стадии зависят от начальных условий реакции гидролиза и конденсации (полимеризации). Эти условия включают pH, температуру и время реакции, характер катализатора и т.д.

Процесс золь-гель-синтеза очень часто используется для получения силикагелей. Также могут быть получены другие типы гелей: алюмосиликатные гели являются особыми, поскольку они образуют трубчатые структуры.

Реакции в растворах. Наночастицы можно получать и в жидкой фазе. Обычно наночастицы металлов получают восстановлением различных соединений золота(III), например, солей. Один из стандартных методов получения коллоидных растворов золота, впервые описанный еще в 1951 г., заключается в восстановлении NaAuCl_4 цитратом натрия (средняя натриевая соль лимонной кислоты) в присутствии 12-аминододецилтиола $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{12}\text{SH}$. При этом соль лимонной кислоты теряет одну карбоксильную группу (происходит декарбоксилирование), а вторичная спиртовая группа $\text{CH}-\text{OH}$ окисляется в кетонную $\text{C}=\text{O}$.

Молекулы аминокантиола (амиотиольные лиганды) покрывают поверхность образующихся наночастиц за счет реакции с атомами золота и защищают их от взаимодействия друг с другом и укрупнения до макроразмеров

Кроме того, аминогруппы на поверхности наночастиц делают их «растворимыми» в воде, разумеется, это раствор не истинный, а коллоидный. Ковалентная связь $\text{Au}-\text{S}$ довольно прочная, поэтому наночастицы устойчивы в растворе. Размер наночастиц зависит от концентрации стабилизирующего их 12-аминододецилтиола.

Для получения наночастиц золота в органическом растворителе используют более современный способ, так называемый метод Брюста–Шифрина. Он заключается в том, что водный раствор золотохлороводородной кислоты HAuCl_4 смешивают с избытком раствора в толуоле бромида тетраоктиламмония $[\text{N}(\text{C}_8\text{H}_{17})_4]^+\text{Br}^-$. Последнее вещество в органическом растворителе образует «нанореактор» – коллоидную частицу, внутренняя часть которой гидрофильна, а наружная – гидрофобна (обращенная мицелла). Во внутреннем объеме таких частиц растворяется золотохлороводородная кислота, которая тем самым из водной фазы переходит в органическую.

К полученной смеси добавляют боргидрид натрия NaBH_4 , который служит восстановителем. Внутри обращенной мицеллы HAuCl_4 восстанавливается до золота, атомы которого слипаются в наночастицы, покрытые слоем $[\text{N}(\text{C}_8\text{H}_{17})_4]^+\text{Br}^-$. Размер образующихся наночастиц – от 2 до 6 нм в зависимости от концентрации исходных растворов. При желании можно получить наночастицы в твердом виде – для этого достаточно испарить органический растворитель при небольшом нагревании. Атомы золота не очень прочно связаны с четвертичной аммониевой солью, поэтому для повышения устойчивости наночастиц в раствор добавляют серосодержащее органическое вещество, например, додецилтиол $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$.

Контрольные вопросы разделу 1

1. Что понимается под термином нанотехнология?
2. Каково место объектов наномира на общей шкале размеров?
3. Определите пространственную размерность нанообъектов.
4. По каким принципам классифицируются нанообъекты?
5. Определите понятие наноконсолидированные материалы.
6. С чем связана повышенная прочность нанокристаллических материалов?
7. Каковы термодинамические особенности наноструктур?
8. Перечислите основные методы получения наноматериалов
9. Каковы особенности получения нанопорошков?
10. Каковы отличия электронной пучковой литографии от сканирующей электронной микроскопии?
11. Чем различаются физические и химические методы получения?
12. Чем различаются подходы синтеза наночастиц «сверху вниз» и «снизу вверх»?

2 НЕОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ

2.1 Углеродные наночастицы

Особая роль среди различных групп наноматериалов принадлежит углеродным многоатомным кластерным образованиям

Интерес к данным структурам обусловлен рядом причин.

Углерод – уникальный химический элемент, составляющий основу живой природы; отличается способностью соединяться с большинством элементов и образовывать молекулы самого различного состава и строения. По своим уникальным и разнообразным свойствам, зачастую противоположным для разных форм, с углеродом вряд ли сравнится хоть один элемент Периодической системы Менделеева. Это эталон прозрачности и "абсолютно" черное тело; диа- и парамагнетик; диэлектрик и металл; полупроводник и полуметалл; сверхтвердый и сверхмягкий материал; теплоизолятор и один из лучших проводников тепла. Столь уникальные свойства – причина того, что и чистый углерод, и содержащие его материалы служат объектами фундаментальных исследований и применяются в бесчисленных технических процессах.

Открытие в последние годы удивительного многообразия форм углерода (фуллеренов, гиперфуллеренов, нанотрубок, графенов и т.д.) заставляет по-новому взглянуть, а в ряде случаев и пересмотреть представления о фундаментальных процессах, происходящих с участием углерода в живой и неживой природе.

На основе углерода возможно создание биополимеров, синтетических полимеров, разнообразных пластмасс. Углеродные наноструктуры особенно ярко демонстрируют различные наноэффекты, проявляют целый ряд весьма необычных свойств. Фуллерены и нанотрубки представляют собой элементарные объекты нанотехнологий, на основе которых возможно создание целого ряда имеющих практическое значение макрообъектов – материалов и устройств. Потенциал использования данных структур (особенно, нанотрубок) превосходит потенциал других наноструктур.

2.1.1 Природа углеродной связи, аллотропные модификации углерода

Достаточно долгое время были известны три основные аллотропные модификации углерода – графит, алмаз и сажа (аморфный углерод). Однако с середины прошлого века углеродное семейство стало быстро пополняться. Сначала были открыты одномерный вариант углерода карбин и гексагональная разновидность алмаза лонсдейлит.

Аллотропия — это существование по крайней мере двух форм одного и того же элемента в твердом кристаллическом состоянии, которые отличаются пространственным расположением атомов. Поскольку взаимные превращения аллотропных форм связаны с изменением уравнения состояния вещества, его энергии, термин «аллотропия» следует использовать исключительно в термодинамическом смысле. Понятие **полиморфизма** имеет в большей мере кристаллографическое значение, так как включает структурные и морфологические изменения. А частный случай одномерного полиморфизма, характерного для некоторых плотноупакованных и слоистых структур, представляет собой **политипизм**. Это способность вещества кристаллизоваться в виде нескольких модификаций, каждая из которых при двух идентичных параметрах элементарной ячейки отличается лишь третьим, зависимым чаще всего от расстояния между соседними слоями. Политипизм нередко проявляется в структурах, эквивалентных кубической и гексагональной плотной упаковке атомов. В

политипных модификациях ближайшее атомное окружение одинаково, а различия обусловлены характером вторых (или даже более удаленных) координационных сфер. Поэтому величины энергии их кристаллических решеток почти равны и, следовательно, очень похожи физические свойства.

Из приведенных понятий аллотропии, полиморфизма и политипизма видно, что они перекрываются и потому трудно вычленишь аллотропию, особенно для углерода. Если помимо пространственного расположения атомов углерода учитывать тип химических связей между ними, т.е. тип гибридизации валентных орбиталей, то можно получить удобную классификационную схему, которая объединяет в себе все существующие углеродные материалы и те, что пока относят к гипотетическим.

Отличительная особенность углерода — способность его s- и p-валентных электронов образовывать гибридные (смешанные) электронные орбитали в различных пропорциях. Этим и объясняется многообразие его химических соединений.

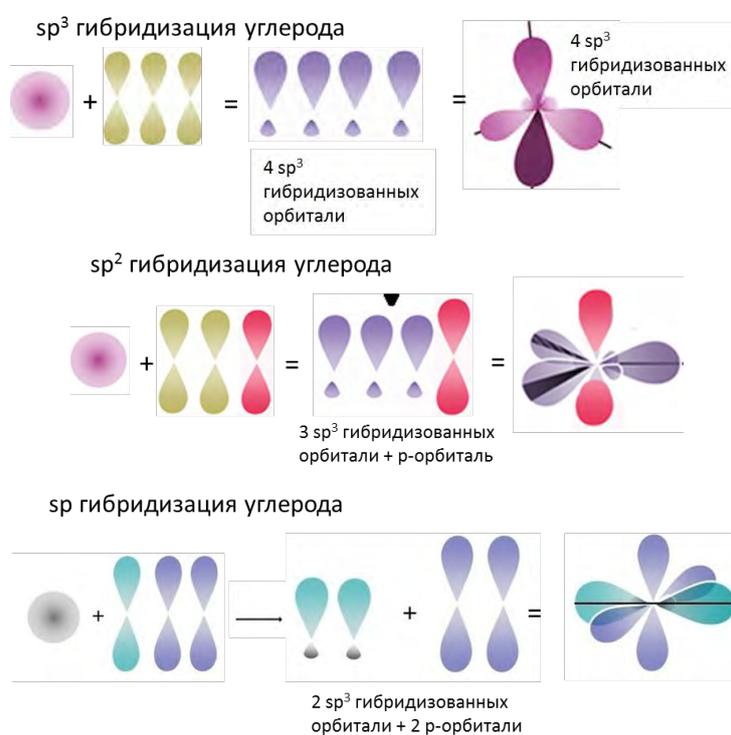


Рисунок 2.1 – Схематическая иллюстрация трех основных состояний углерода: sp³, sp² и sp-гибридизация.

Известно, что атомы углерода могут существовать в трех основных состояниях, соответствующих sp³-, sp²- и sp-гибридизации их валентных орбиталей. *Sp-гибридизация*: s- орбиталь, обладающая шаровой симметрией, и гантелеобразная p-орбиталь преобразуются и смешиваются (гибридизируются), давая две равноценные sp-орбитали, направленные друг к другу под углом 180°; *sp²-гибридизация*: одна s-орбиталь, обладающая шаровой симметрией, и две гантелеобразных p-орбитали смешиваются (гибридизируются), давая три равноценных sp²-орбитали, лежащие в одной плоскости, угол между которыми равен 120°; *sp³-гибридизация*: одна s-орбиталь, обладающая шаровой симметрией, и три гантелеобразных p-орбитали смешиваются (гибридизируются), давая четыре равноценных sp³-орбитали, направленные к вершинам тетраэдра. Угол между орбиталями равен 109,5°.

Каждое валентное состояние характеризует определенную и единственную аллотропную форму: sp^3 -тип гибридизации свойствен пространственному (трехмерному) полимеру углерода — алмазу; sp^2 -тип — плоскостному (двумерному) графиту; sp -тип — линейноцепочечному (одномерному) карбину. Согласно этой классификации, фуллерены должны иметь нулевую размерность, поскольку их замкнуто-каркасные молекулы при нормальных условиях не образуют полимерных структур, а связаны лишь ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями.

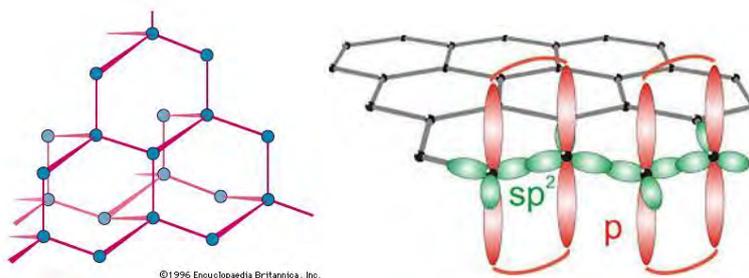


Рисунок 2.2 – Аллотропные формы углерода.

Любая из трех основных аллотропных форм углерода имеет свои полиморфные структуры и политипы. Алмаз, например, существует в виде кубической и гексагональной полиморфных модификаций (вторую называют лонсдейлитом), а также четырех политипных (рис. 2.3). У графита тоже две формы: гексагональная и ромбоэдрическая, отличающиеся типом чередования углеродных слоев. А кроме того — несколько политипов. Наконец, для гексагонального карбина до настоящего времени описаны только политипные модификации: а- и Р-карбин, чаоит и несколько форм, не имеющих названий, а просто обозначаемых порядковыми номерами при углероде, например CVI, CVIII-XII. Политипы карбина различаются длиной линейных цепочек углерода, которая, по-видимому, в некоторых случаях зависит от температуры их образования.

Помимо рассмотренных уже трех аллотропных модификаций, существуют и другие формы элементарного углерода. Они составляют множество так называемых переходных форм. Их в свою очередь можно разделить на две большие группы — смешанные и промежуточные формы.

В первую группу следует включить «аморфный», алмазоподобный и стеклообразный углерод, а также сажу, кокс и подобные им материалы. Такие формы со смешанным ближним порядком состоят из более или менее случайно организованных атомов углерода различной гибридизации. К этой же группе могут быть отнесены также многочисленные гипотетические структуры: графины, некоторые полициклические модификации в виде трехмерных углеродных сеток, «металлический углерод» и сходные с ними структуры на основе алленовых ($=C=C=$) или диацетиленовых ($(-C \equiv C - C \equiv C -)$) фрагментов, которые расположены между ортогональными полиеновыми или полидиацетиленовыми цепочками. «Супералмаз» и слоисто-цепочечный углерод (т.е. гибридные карбино-алмазные структуры, в сущности представляющие собой частный случай одномерного «супералмаза») тоже относятся к смешанным формам углерода.

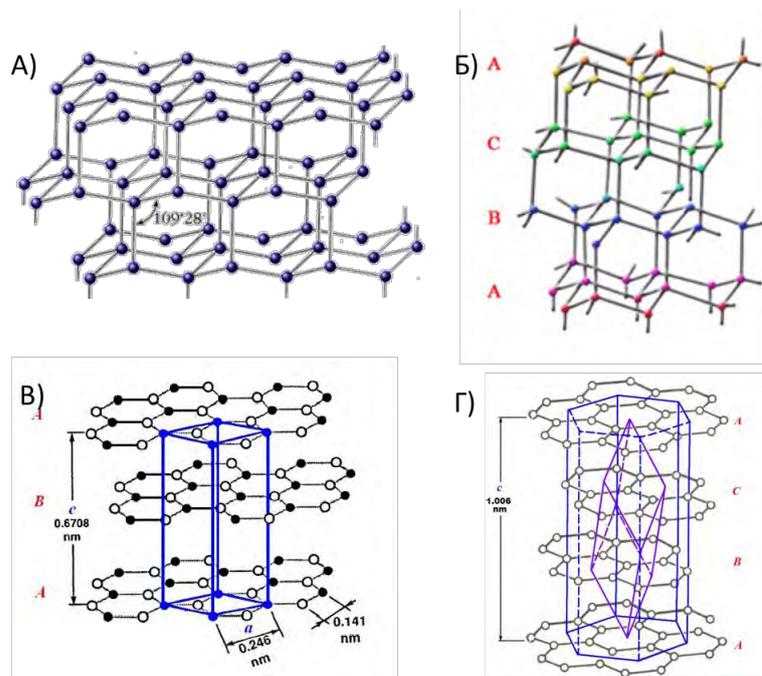


Рисунок 2.3 – Полиморфные модификации углерода: а – алмаз, б – лонсдейлит, в – гексагональный графит, г – ромбоэдральный графит.

Вторая группа объединяет промежуточные формы углерода. Степень гибридизации углеродных атомов в них можно выразить как sp^n , где n не целое, а дробное число: $1 < n < 3$, $n \approx 2$. Эту группу в свою очередь можно разделить на две подгруппы. Первая из них включает углеродные моноциклы, в которых $1 < n < 2$. Другую подгруппу составляют промежуточные формы с $2 < n < 3$: различные замкнуто-каркасные структуры, такие как фуллерены и углеродные нанотрубки, или тубулены.

Дробная степень гибридизации в промежуточных формах - следствие изогнутости и напряженности углеродного скелета. Например, в молекуле C_{60} , наиболее детально изученного члена семейства фуллеренов, она равна 2.28.

В некоторых случаях, однако, наряду с геометрическими параметрами следует принимать во внимание и электронные взаимодействия. Например, структура «металлического углерода», состоящая из регулярно сшитых гофрированных слоев ортогональных полиеновых цепочек (см. рисунок 2.4), свободна от угловых напряжений, но не свободна от электронных « π -напряжений». π -Облака соседних полиеновых цепочек из-за поперечных сшивок вынуждены находиться слишком близко друг к другу, делая тем самым всю структуру «металлической».

Приведенные здесь аллотропные формы углерода укладываются в общую схему классификации и родственную ей, более наглядную, третичную диаграмму. И та, и другая основаны на типе гибридизации валентных орбиталей углерода. Эта диаграмма объединяет в себе основные аллотропные формы (существующие и предполагаемую), а также все переходные (как смешанные, так и промежуточные). В вершинах треугольника располагаются алмаз (вместе с лонсдейлитом), графит и карбин, а по сторонам и внутри — переходные формы.

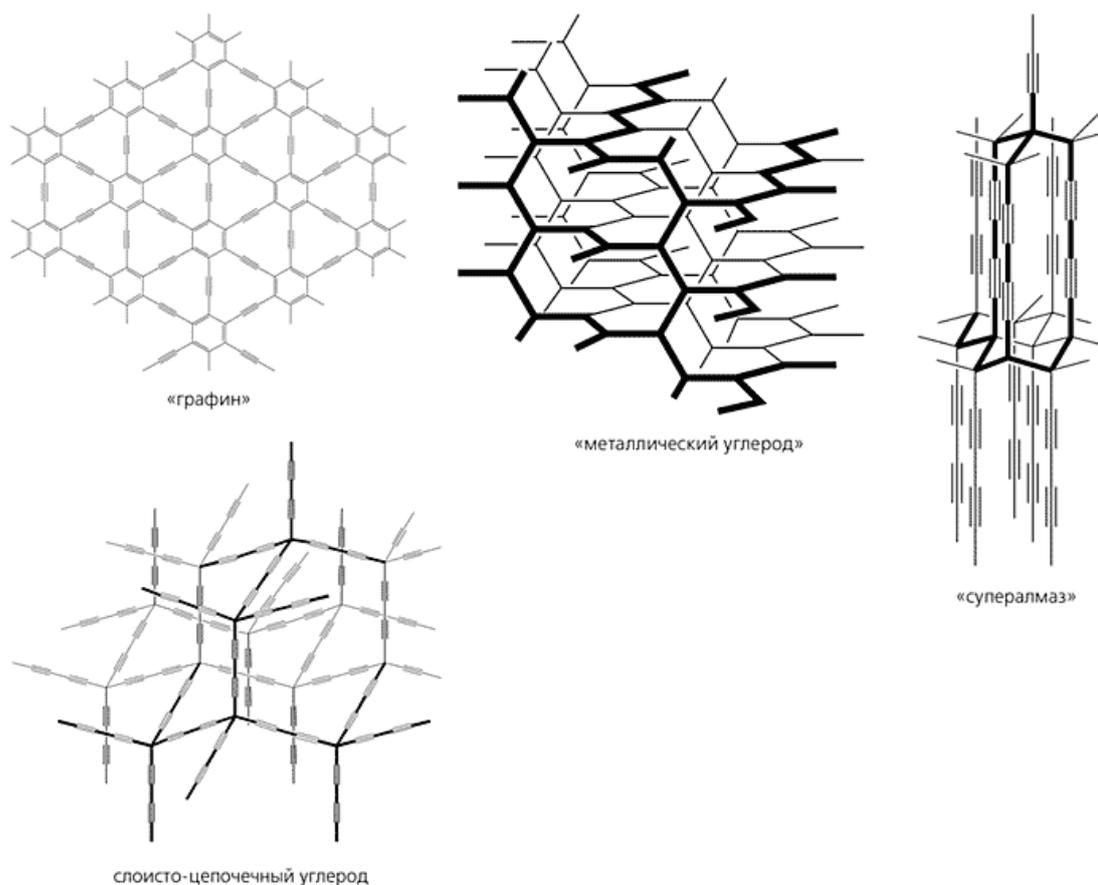


Рисунок 2.4 – Переходные формы углерода
[Хайманн Р.Б. // Природа. 2003. №8. С.66-72]

Структуры со степенью гибридизации sp^n ($2 < n < 3$) находятся вдоль стороны sp^2 - sp^3 (т.е. между графитом и алмазом) и объединяют фуллерены, алмазо-графитные гибриды и углеродные нанотрубки.

На стороне треугольника sp - sp^2 (между карбином и графитом) тоже располагаются углеродные формы со степенью гибридизации sp^n , но при $1 < n < 2$. К таким формам относятся моноциклы, где N — количество атомов углерода в цикле, равное 18, 24, 30 и т.д. Предполагается, что реакции этих форм играют ключевую роль в образовании фуллеренов.

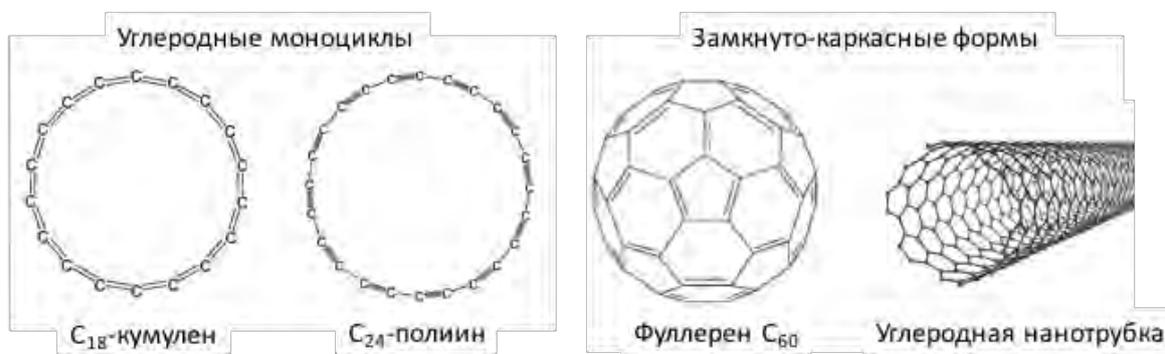


Рисунок 2.5 – Промежуточные формы углерода: углеродные моноциклы и замкнуто-каркасные структуры [Хайманн Р.Б. // Природа. 2003. №8. С.66-72]

Углеродные формы в виде напряженных полициклических сеток с высокой степенью конденсации представляют собой «графины», плоские многослойные структуры. Они получаются, если одну треть углерод-углеродных связей в шестичленных циклах графита заменить sp -гибридизованными ацетиленовыми ($-C \equiv C-$) фрагментами. Плоские слои «графина» связаны между собой, как и в графите, ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. В отличие от этого, гипотетические карбино-графитовые гибридные формы, приписываемые к так называемому слоистоцепочечному углероду, построены из высоконапряженных графитовых слоев, которые частично соединены короткими углеродными цепочками в направлении кристаллографической оси c .

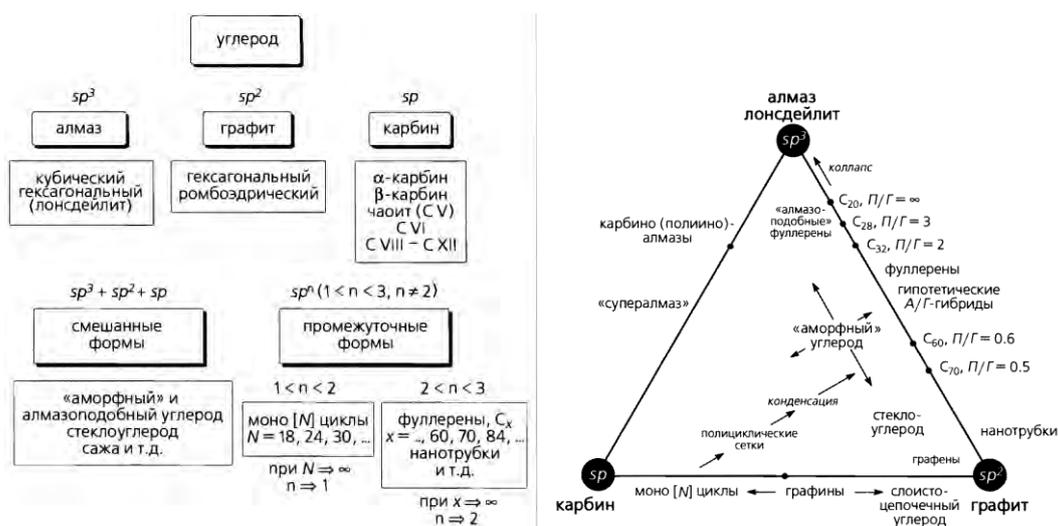


Рисунок 2.6 – Классификационная схема и третичная диаграмма аллотропных форм углерода. П/Г — соотношение пента- и гексагонов; К/Г – алмазо-графитные гибриды [Хайманн Р.Б. // Природа. 2003. №8. С.66-72].

Третья сторона ($sp-sp^3$) треугольника, идущая от карбина к алмазу, до настоящего времени еще слабо охарактеризована. Помимо архетиповых аллотропных форм (алмаза и лонсдейлита) с sp^3 -гибридизацией, обнаружена еще одна sp^3 -форма, названная суперкубаном, или C_8 . По плотности она превышает даже алмаз.

Формы углерода, расположенные внутри треугольника, характеризуются вкладом всех трех типов гибридизации в различных комбинациях. Они принадлежат главным образом к рассмотренным уже смешанным формам. К таковым относятся, в частности, «аморфный» и стеклообразный углерод с преобладанием sp^2 -гибридизации. Можно представить и другие, еще более сложные углеродные материалы, состоящие из структурных элементов как смешанного, так и промежуточного типа. Подобные материалы могут быть получены, например, полимеризацией фуллереновых молекул и углеродных нанотрубок, а также при взаимных превращениях различных форм углерода: карбина в алмаз или графит, фуллеренов в алмаз, графит или карбин.

Таким образом, разделение углеродных форм и материалов в соответствии с типом гибридизации валентных орбиталей их атомов представляется наиболее простой и удобной схемой классификации. Согласно этой схеме, все многообразие форм углерода можно условно разбить на две группы: архетиповые аллотропные с целым показателем степени гибридизации (алмаз, графит, карбин) и переходные. Последние включают смешанные формы, содержащие структурные элементы всех архетиповых

модификаций в различных комбинациях, и промежуточные формы с дробным показателем степени гибридизации (моноциклы, фуллерены, нанотрубки и др.).

2.1.2 Фуллерены

Рассмотрим наиболее подробно некоторые углеродные наноструктурные материалы, применяемые в медицине и фармацевтике. Наиболее применяемыми в медицине наночастицами на основе углерода являются углеродные нанотрубки и фуллерены.

Фуллерены – это молекулы, состоящие исключительно из атомов углерода, имеющих форму выпуклых многогранников.

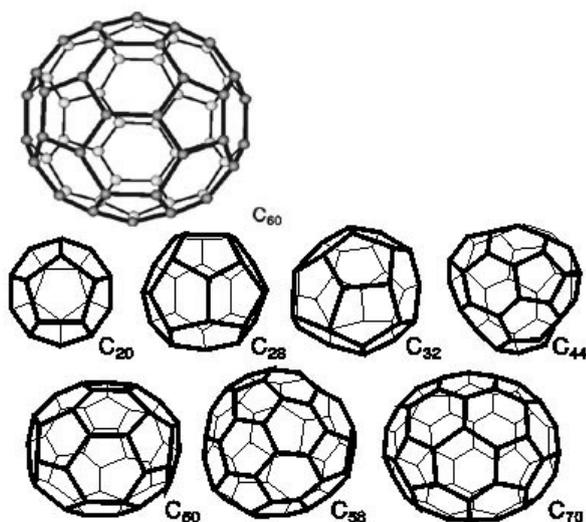


Рисунок 2.7 – Разнообразии фуллеренов.

Термином «фуллерены» называют замкнутые молекулы типа C_{60} , C_{70} , C_{76} , C_{84} , в которых все атомы углерода находятся на сферической или сфероидальной поверхности. В этих молекулах атомы углерода расположены в вершинах правильных шестиугольников или пятиугольников, которые покрывают поверхность сферы или сфероида. Центральное место среди фуллеренов занимает молекула C_{60} , которая характеризуется наиболее высокой симметрией и, как следствие, наибольшей стабильностью. В этой молекуле (рисунок 2.7), напоминающей крышку футбольного мяча и имеющей структуру правильного усеченного икосаэдра, атомы углерода располагаются на сферической поверхности в вершинах 20 правильных шестиугольников и 12 правильных пятиугольников, так что каждый шестиугольник граничит с тремя шестиугольниками и тремя пятиугольниками, а каждый пятиугольник граничит только с шестиугольниками. Таким образом, каждый атом углерода в молекуле C_{60} находится в вершинах двух шестиугольников и одного пятиугольника и, принципиально не отличим от других атомов углерода.

Расстояние между центрами ближайших молекул в гранцентрированной решетке составляет около 1 нм. Диаметр фуллерена составляет около 7Å . Диаметр внутренней свободной сферы около 5Å . Если поместить внутрь атом металла, то электрон перейдет на углеродную сферу, внутри будет находиться положительно заряженный ион. Атомные и ионные радиусы металлов лежат в интервале $1\text{-}3\text{Å}$. Следовательно, в углеродной сфере имеется достаточно места для размещения атомов других элементов. Они играют роль легирующих примесей.

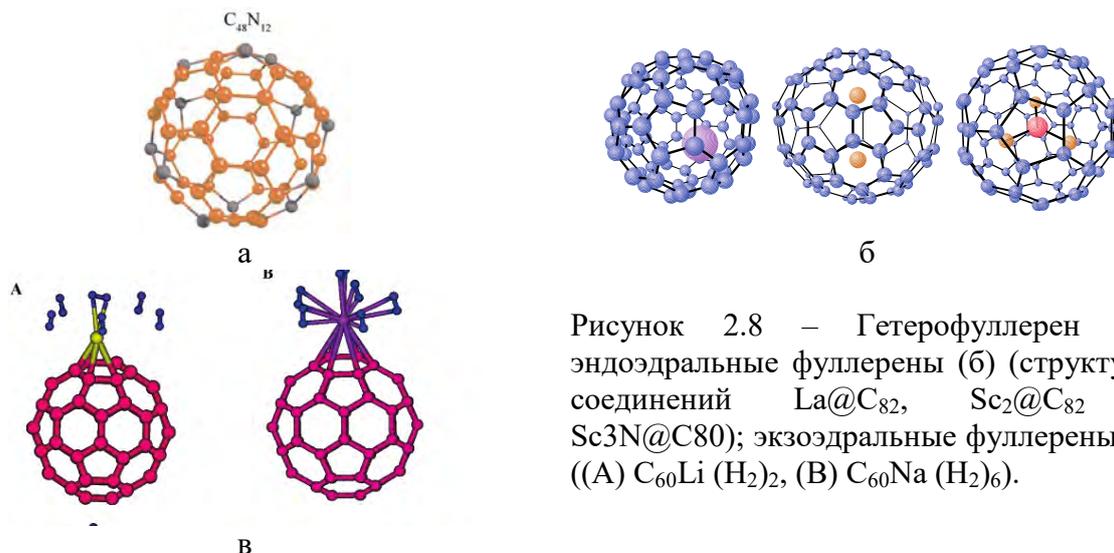


Рисунок 2.8 – Гетерофуллерен (а); эндоэдральные фуллерены (б) (структуры соединений La@C_{82} , $\text{Sc}_2\text{@C}_{82}$ и $\text{Sc}_3\text{N@C}_{80}$); экзоэдральные фуллерены (в) ((А) $\text{C}_{60}\text{Li}(\text{H}_2)_2$, (В) $\text{C}_{60}\text{Na}(\text{H}_2)_6$).

В фуллеренах больших размеров могут размещаться даже молекулы, в том числе даже молекулы других фуллеренов малых размеров. Легированные фуллерены называются *эндоэдральными*, при легировании металлом - эндометаллофуллеренами, Присоединение аддуктов к поверхности фуллерена - экзоэдральные фуллерены и гетерофуллерены (собой полые молекулы, форма которых близка к сферической, которые, в отличие от фуллеренов, содержат и другие атомы кроме атома углерод). Аллюминиевые легированные фуллерены представляют собой аллотропные структуры углерода, которые содержат атомы щелочных металлов между фуллеренами, вносящими валентные электроны в соседние фуллерены. Вследствие очень малого размера фуллерена C_{60} трудно синтезировать эндоэдральные фуллерены C_{60} . Поэтому для синтеза эндоэдральных фуллеренов используются более крупные фуллерены (C_{82} или C_{84}). Другой тип фуллеренов, называемых экзоэдральными фуллеренами или производными фуллерена, или функционализированными фуллеренами, синтезированными химической реакцией между фуллереном и другими химическими группами. Последний класс соединений фуллерена представляет собой гетерофуллерены, где один или несколько атомов углерода замещены другими атомами, такими как азот или бор.

Свойства фуллеренов

Электрические свойства фуллеренов в конденсированном состоянии представляют значительный интерес. Фуллериты являются полупроводниками с шириной запрещенной зоны от 1,5 до 1,95 эВ. Поскольку фуллериты достаточно рыхлые структуры, в первую очередь изучалось изменение удельного электрического сопротивления под давлением. В этом случае образцы чистого C_{60} помещались в ячейку диаметром 1 мм, а затем подвергались давлению при различных температурах. Результаты показывают, что электрическое сопротивление уменьшается почти в 10 раз при увеличении давления до 10^5 атм.

Фуллериты обладают фотопроводимостью при оптическом облучении. Фуллерены в кристаллах характеризуются относительно невысокими энергиями связи, поэтому в таких кристаллах уже при комнатной температуре наблюдаются фазовые переходы, приводящему к ориентационному разупорядочению и размораживанию вращения молекул фуллеренов.

Кристаллы C_{60} , легированные атомами щелочных металлов, переходят в сверхпроводящее состояние в диапазоне от 19 до 55 К (рекордным диапазоном температуры для молекулярных сверхпроводников).

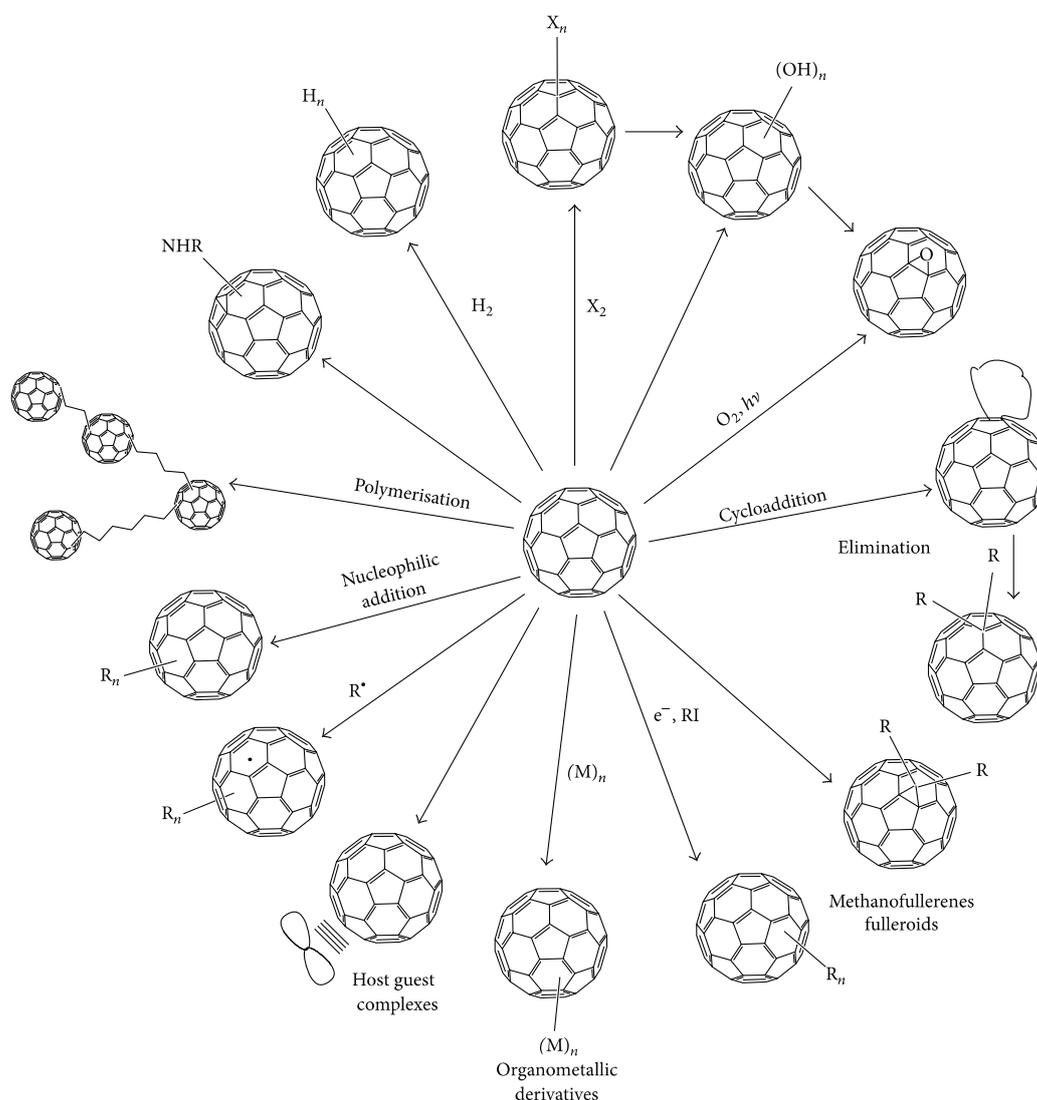


Рисунок 2.9 – Химические реакции фуллерена C_{60}
 [A. Hirsch and M. Brettreich *Fullerenes*, pp. 345–358, Wiley, 2005].

Молекулы фуллеренов, в которых атомы углерода связаны между собой как одинарными, так и двойными связями, являются трехмерными аналогами ароматических структур. Обладая высокой электроотрицательностью, они выступают в химических реакциях как сильные окислители. Присоединяя к себе радикалы различной химической природы, фуллерены способны образовывать широкий класс химических соединений, обладающих различными физико-химическими свойствами. Так, недавно получены пленки полифуллерена, в которых молекулы C_{60} связаны между собой не ван-дер-ваальсовским, как в кристалле фуллерита, а химическим взаимодействием. Эти плёнки, обладающие пластическими свойствами, являются новым типом полимерного материала. Интересные результаты достигнуты в направлении синтеза полимеров на основе фуллеренов. При этом фуллерен C_{60} служит основой полимерной цепи, а связь между молекулами осуществляется с помощью бензольных колец. Такая структура получила образное название "нить жемчуга".

Присоединение к C_{60} радикалов, содержащих металлы платиновой группы, позволяет получить ферромагнитные материалы на основе фуллерена. В настоящее время известно, что более трети элементов периодической таблицы могут быть помещены внутрь молекулы C_{60} . Имеются сообщения о внедрении атомов лантана, никеля, натрия, калия, рубидия, цезия, атомов редкоземельных элементов, таких как тербий, гадолиний и диспрозий.

Разнообразие физико-химических и структурных свойств соединений на основе фуллеренов позволяет говорить о химии фуллеренов как о новом перспективном направлении органической химии.

Методы синтеза фуллеренов

Основой для получения фуллеренов являются высокотемпературные пары углерода. Существует множество способов их получения: нагревание графитовых стержней электрическим током в вакууме, электродуговой разряд между графитовыми электродами в атмосфере гелия, сжигание углеводородов и нафталина. В результате синтеза образуется сложная смесь, содержащая углеродную сажу, смесь фуллеренов различного состава и молекулы примесей, как правило, полиароматического состава. Выделение фуллеренов проводят экстракцией органическими растворителями с последующим разделением на индивидуальные продукты. Методы синтеза, разделения и очистки постоянно совершенствуются.

Лазерное испарение графита

Данный метод синтеза позволяет получать микроскопические количества конечных продуктов, обнаруживаемые только на масс-спектральной аппаратуре. Импульсный неодимовый лазер, работающий на длине волны 532 нм использовался как источник излучения.

Луч направлялся на графитовую мишень в форме диска, которая находилась в печи при температуре $1200^{\circ}C$. Образующиеся пары углерода и фуллеренов уносились потоком гелия и осаждались на стенках камеры. Существенный недостаток установки низкий выход конечного продукта.

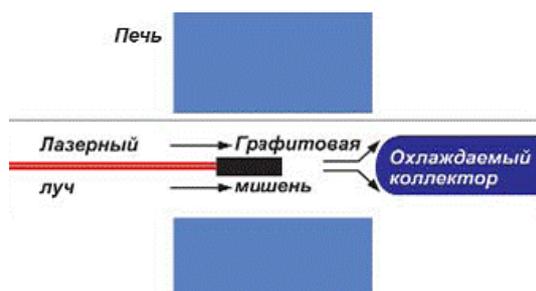


Рисунок 2.10 – Схема установки для получения фуллеренов и нанотрубок лазерным испарением графита.

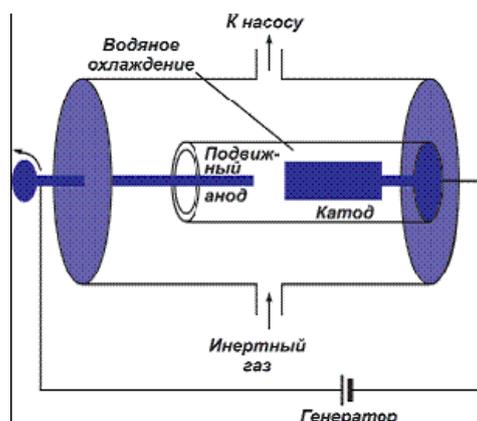


Рисунок 2.11 – Схема установки Кречмера для получения нанотрубок и фуллеренов <http://nno.dtn.ru/3/20.htm>

Синтез с использованием вакуума

Было обнаружено, что углеродные электроды, нагреваемые электрическим током в атмосфере гелия, могут дать граммовые количества фуллеренов, включенных в образующуюся сажу. Первая такая установка представляет собой стеклянный колпак с

устройством для откачки и напуска газов (рисунок 2.11). Внутри находились два графитовых стержня: тонкий и заостренный, выполнявший роль испаряемого анода, другой – большего диаметра и плоской формы – служил катодом. Установка сначала вакуумируется, а затем заполняется гелием. При подаче тока между электродами возникает электрическая дуга с температурой 2500-3000° С.

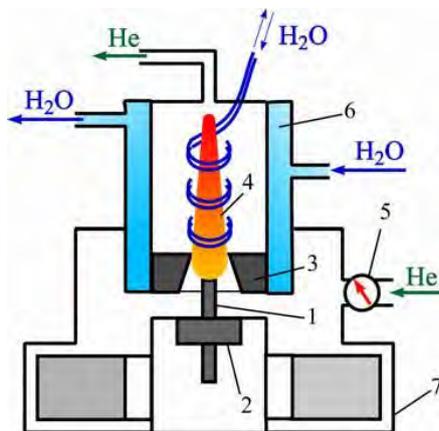
Углеродная сажа с молекулами фуллеренов оседает на холодных стенках колпака и на ловушке. Выход фуллеренов достигает 10 % от веса исходной графитовой сажи.

Синтез при атмосферном давлении

Разработан также плазмохимический реактор на основе высокочастотной плазменной струи углерода позволяющий синтезировать фуллерены при атмосферном давлении. На рисунке 2.12 представлена схема реактора. Внутренний графитовый электрод (стержень) подается через графитовые контакты в камеру снизу

Внешний электрод (цилиндрическая втулка с коническим отверстием) закрепляется в камере стационарно. Дуга зажигается при касании электродов, и плазменная струя выбрасывается вверх. Снизу в камеру подавался гелий, расход которого регулировался вентилем и измерялся расходомером. Синтез фуллеренов происходит во всем объеме потока углеродной плазмы, совмещенной с потоком гелия. Большая часть продуктов синтеза оседает на водоохлаждаемых стенках камеры и на дополнительно введенной для охлаждения двойной медной спирали.

Синтеза эндоэдральных фуллеренов можно выполнить методом дугового синтеза, например, методом плазменного синтеза при атмосферном давлении. В процессе синтеза фуллеренов осуществляется ввод через осевое отверстие центрального электрода.



Внешний электрод (цилиндрическая втулка с коническим отверстием) закрепляется в камере стационарно. Дуга зажигается при касании электродов, и плазменная струя выбрасывается вверх. Снизу в камеру подавался гелий, расход которого регулировался вентилем и измерялся расходомером. Синтез фуллеренов происходит во всем объеме потока углеродной плазмы, совмещенной с потоком гелия. Большая часть продуктов синтеза оседает на водоохлаждаемых стенках камеры и на дополнительно введенной для охлаждения двойной медной спирали.

Рисунок 2.12 – Плазмохимический реактор для синтеза фуллеренов при атмосферном давлении: 1- центральный электрод, 2- держатель, 3- кольцевой электрод, 4- плазменная струя, 6- водоохлаждаемая камера, 7- объемный виток трансформатора.

Выделение и разделение фуллеренов
 При всех изложенных способах синтеза фуллеренов образуется механическая смесь продуктов, содержащая наряду с фуллереноподобными материалами аморфный, графитизированный углерод и другие структуры. Поэтому одной из важнейших является проблема выделения фуллеренов из индивидуальных фракций.

Молекулы фуллеренов традиционно выделяют из фуллерен-содержащей сажи экстрагированием ароматическими растворителями или сублимацией в вакууме при $T=723-873$ К с последующей центрифугировкой на кварцовой подложке. Оптимальным методом выделения фуллерена C_{60} считается экстракция в аппарате Сокслета.

3.2.2. Методы синтеза нанотрубок

Методы синтеза одностеночных и многостеночных нанотрубок отличаются. Отличие заключается в том, что в первом случае требуется присутствие катализатора. Одностеночные и многостеночные нанотрубки

После экстракции раствор упаривают и получают порошок фуллерит C_{60} . Для удаления из решетки фуллерита молекул растворителя и других примесей, фуллерит подвергают вакуумной сублимации.

Также фуллериты эндо- и экзосоединений можно получать из их растворов в углеводородах методом электрофореза.

Разделение фуллеренов производят хроматографически, изменяя состав наполнителя, тип элюента, способ введения смеси.

Применение фуллеренов

• Диагностика

Эндоэдральные металлофуллерены могут использоваться для диагностических целей в качестве радиоконтрастных сред в магнитно-резонансной томографии и других методах визуализации. Поскольку радиоактивный металл заключен в фуллерен, они менее токсичны и более безопасны. Этот метод также можно использовать для органов визуализации в качестве радиоактивных следов.

• Доставка лекарств

Фуллерены исследуются для транспортировки лекарств противовирусными препаратами, антибиотиками и противораковыми агентами.

• Свободные радикальные «мусорщики»

Из-за наличия большого количества сопряженных двойных связей в структуре ядра фуллерены могут также использоваться в качестве акцепторов свободных радикалов. Они также обеспечивают защиту митохондрий от травм, вызванных свободными радикалами, благодаря этому свойству они могут быть использованы в терапии рака.

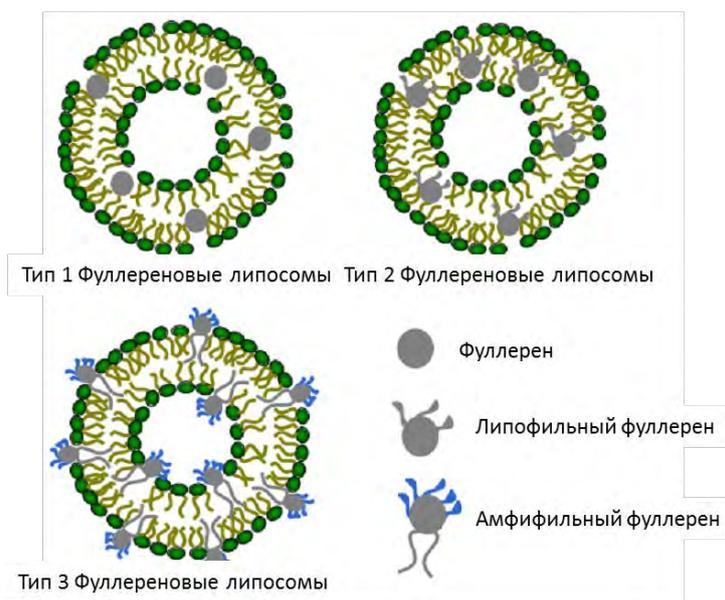


Рисунок 2.13 – Три типа фуллереновых липосом, включающих дериватизированные фуллерены, липофильные фуллерены и амфифильные фуллерены соответственно. [Thiguo Zhou // *Pharmaceutics* 2013, 5, 525-541]

• Фотосенсибилизаторы

Фуллерены особенно экзоэдральные фуллерены могут быть использованы в качестве фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии против различных типов злокачественных новообразований. Эти фуллерены потенциально генерируют реактивные виды кислорода, когда они стимулируются светом и убивают клетки-мишени. Этот метод также изучается в настоящее время для противомикробного

свойства, поскольку они вызывают нарушение клеточной мембраны, особенно в грамположительных бактериях и микобактериях.

• *Стимулировать иммунный ответ хозяина и продуцировать антитела*

Фуллерены эффективны в стимулировании иммунного ответа хозяина и продуцировании специфичных к фуллерену антител.

Замечено, что фуллерены сходны по молекулярному размеру и объему с стероидами, что делает их идеальными молекулярными платформами для использования в качестве лигандов для ферментов и рецепторов. В целях улучшения растворимости производят поверхностную функционализацию фуллерена и для предотвращения их агрегации в водной среде готовят композиции липосом. Эти композиции обеспечивает альтернативный путь получения фуллеренов для фармацевтических применений с улучшенным распределением, поглощением и эффективностью доставки.

В другой работе синтезировали гигантские глобулярные мультвалентные гликофуллерены, которые способны ингибировать инфицирование клеток вирусом Эбола. Это соединение, в которых центральное ядро C₆₀ ковалентно связано с 12 гексакидными аддуктами C₆₀ с образованием первых тридекафуллеренов. Каждый периферический фуллерен наделен десятью моносахаридами, и поэтому в общей сложности 120 углеводов украшают периферию каждой молекулы.

Авторы обнаружили, что это соединение эффективно блокирует вирус эболы в субнаномольном диапазоне концентраций.

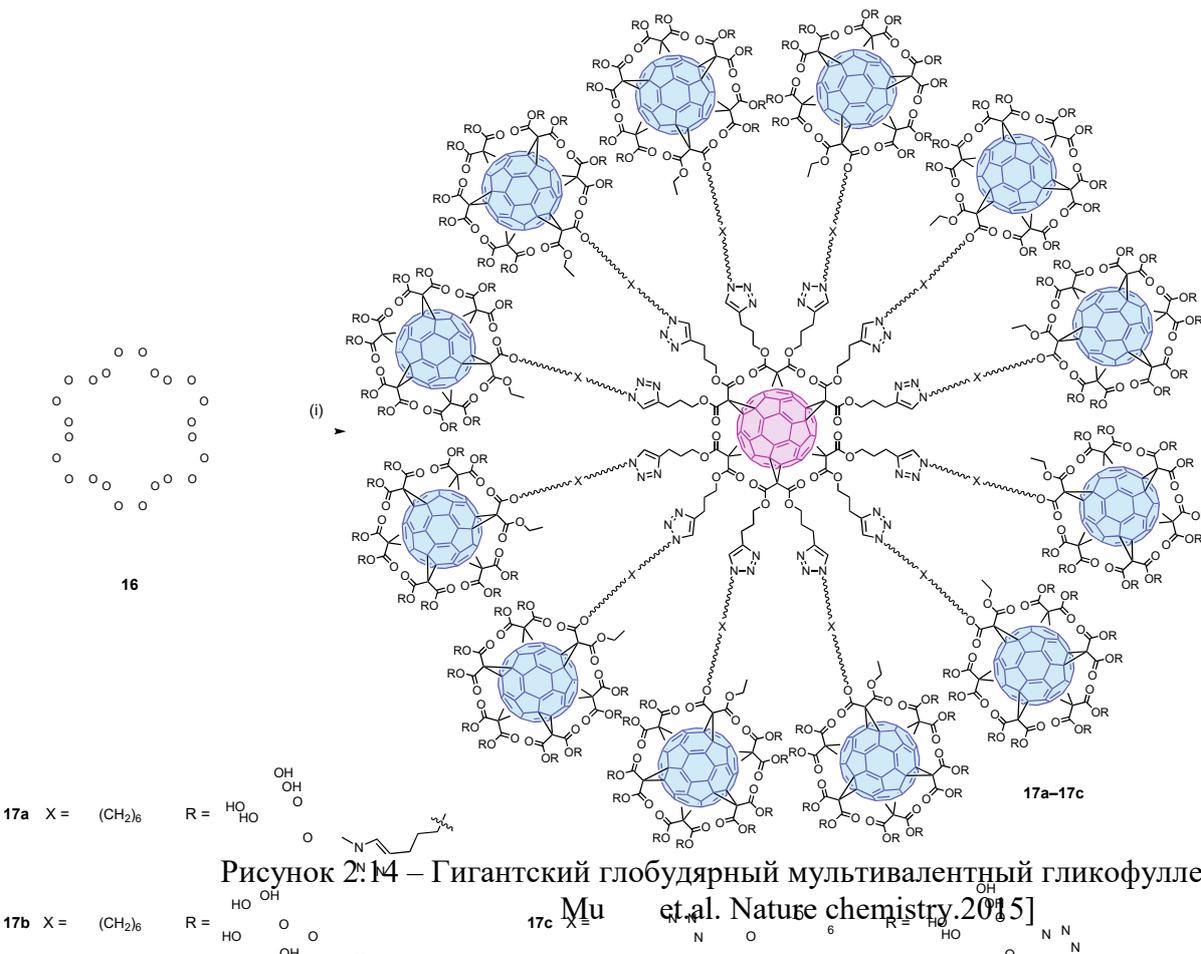


Рисунок 2: 14 – Гигантский глобулярный мультвалентный гликофуллерен [An pi Mu et al. Nature chemistry, 2015]

Эти результаты показывают, что фуллерены являются привлекательными

платформами для изучения мультвалентных взаимодействий, особенно из-за их

Figure 3 | Syntheses of the tri-decafullerenes 17a–17c using CuAAC click chemistry. The core fullerene (1) endowed with 12 alkyne groups) is joined to the peripheral fullerene-based building blocks (2) by a Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction. 17a or 17b (i) 15a or 15b, CuBr·S(CH₃)₂, sodium ascorbate, Cu(0), DMSO, 25 °C, 48 hours (17a (from 15a), 73%; 17b (from 15b), 79%); for compound 17c (i) 9, CuSO₄·5H₂O, sodium ascorbate, HF/H₂O, 80 °C (MW), two hours (76%).

mass during matrix-assisted laser desorption/ionization–time-of-flight mass spectroscopy analysis is very difficult. Moreover, both the sugars and the fullerene hexa-adduct moieties give rise to a high level of fragmentation²⁵. The unambiguous structural characterization of 17a–17c was however greatly facilitated by their ch. symmetry. Indeed, ¹³C NMR spectroscopy was particularly

41
concentration used, we found two or three main size distributions for 17a–17c (Supplementary Fig. 1). This is compatible with a weak aggregation of 17a–17c in water. The first, at around 5–6 nm, must correspond to only one molecule, whereas the second, at ~120–150 nm, and the third, at ≥200 nm, show the aggregation of several molecules in dimethylsulfoxide (DMSO) (0.1 mg mL⁻¹)

2.1.3 Углеродные нанотрубки

Углеродные нанотрубки – наиболее полно изученные одномерные наноматериалы. Они были впервые обнаружены в 1991 г. и состоят из графитовой сетки (или нескольких сеток), образованной sp^2 -гибридными атомами углерода (то есть графена), закрученной в трубку.

Исходя из количества листов, составляющих нанотрубки, их классифицируют на одностенные, двустенные и многостенные. Диаметр углеродных нанотрубок меняется в диапазоне от 1 нм (одностенные) до более 30 нм (многостенные), при этом отношение длины к диаметру варьируется от 10^2 до 10^6 и более. Хотя диаметр нанотрубок на несколько порядков меньше, чем диаметр человеческого волоса, их прочность на разрыв примерно в 20 раз выше, чем у стали. Это свойство обусловлено очень прочными связями между sp^2 -гибридными атомами углерода.

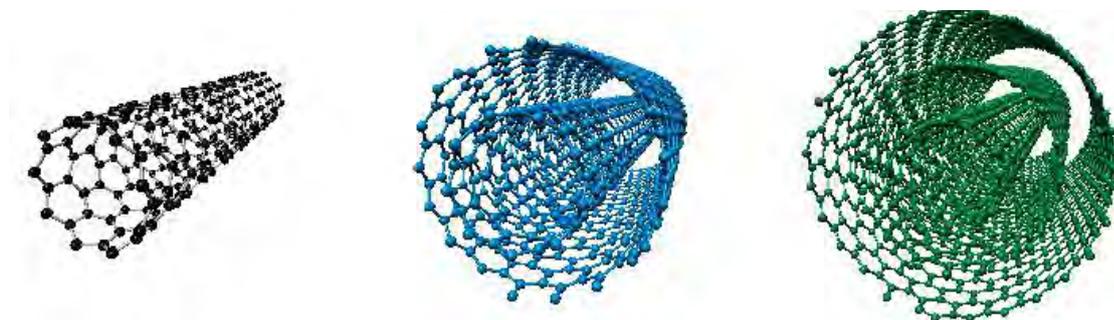


Рисунок 2.15 – Углеродные нанотрубки: однослойные (а), двуслойные (б) и многослойные (с) нанотрубки [www.nanonewsnet.ru]

На поверхности трубки атомы углерода расположены в вершинах правильных шестиугольников. Концы трубки закрыты с помощью шести пятиугольников. Фактически нанотрубки можно представить как лист графита, свернутый в бесшовный цилиндр.

Углеродные нанотрубки могут иметь различную атомную структуру и, соответственно, разные свойства.

И хотя углеродные нанотрубки в действительности не образуются путем сворачивания графитовых плоскостей, разные структуры трубок можно объяснить, рассматривая мысленные способы сворачивания графитового листа в цилиндр.

Так, например, нанотрубку можно получить сворачиванием графитового листа вокруг оси T , которая может быть по-разному ориентирована относительно базисных направлений графитовой плоскости.

Если вектор T перпендикулярен $C-C$ – связям в углеродных шестиугольниках, образуются нанотрубки с «кресельной» структурой, а. Трубки зигзагообразной и хиральной (спиралевидной) структуры, образуются сворачиванием вокруг других ориентаций вектора T относительно графитового листа.

Нанотрубки бывают открытыми и закрытыми с одного или двух концов. В закрытых нанотрубках концы трубочек заканчиваются полусферическими крышечками, составленными из шестиугольников и пятиугольников, напоминающих структуру половинки молекулы фуллерена. Наличие крышечек на концах нанотрубок позволяет рассматривать нанотрубки как предельный случай молекул фуллеренов, длина продольной оси которых значительно превышает диаметр.

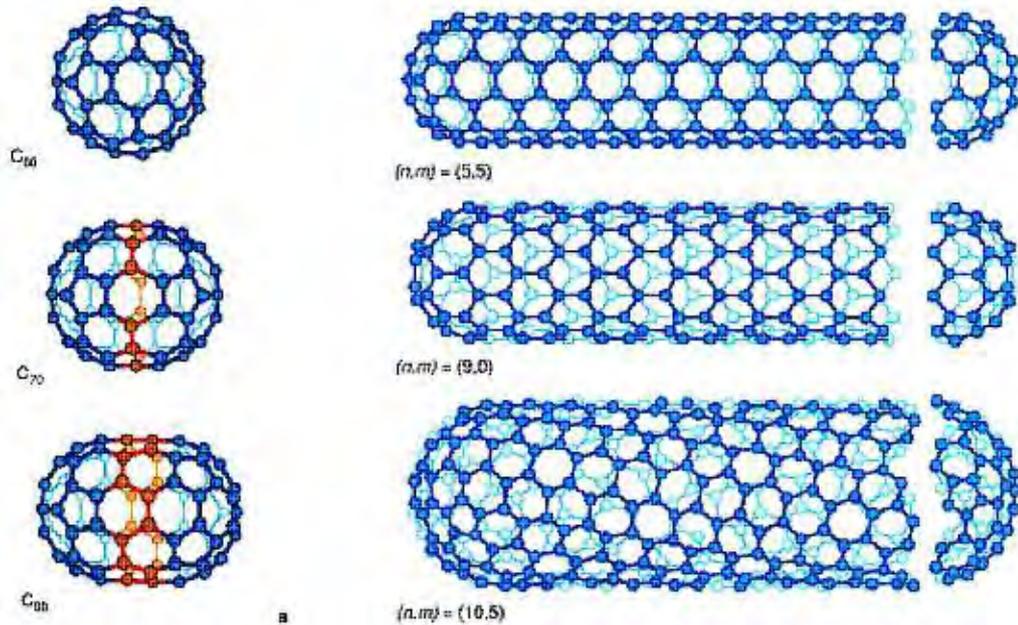


Рисунок 2.16. Примеры возможных структур нанотрубок, зависящих от способа сворачивания графитового листа: а – кресельная структура; б – зигзагообразная структура; в – хиральная структура.

Представим пространственное расположение атомов в идеальной одно-
 слойной нанотрубке (рис. 20) для этого, отложим на графитовом слое вектор
 $C = (n, m)$, где n и m – базисные векторы. Через точки начала и конца
 вектора проведем перпендикулярно ему две прямые (штриховая линия) и вы-
 режем из слоя бесконечную ленту вдоль этих линий. Свернем ленту в ци-
 линдр так, чтобы прямые совместились. Так мы получим структурную мо-
 дель нанотрубки (n, m) сворачивании.

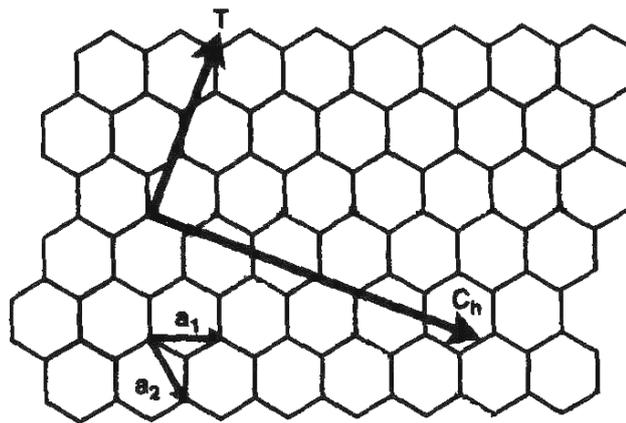


Рисунок 2.17. Возможные ориентационные направления сворачивания гра-
 фитового листа при образовании нанотрубок различной структуры. a_1 и a_2 – базис-
 ные векторы базисной двумерной ортогональной ячейки в направлении перпендикулярно
 вектору T вдоль окружности трубки.

Многослойные нанотрубки отличаются от одностойных значительно более
 широким разнообразием форм и конфигураций. Разнообразие структур проявляется как
 в области окружения нанотрубки (благодаря магнетовой антисимметрии (то-
 гда она проявляется) и хиральности мапозаыва графитовой трубки, в которых, уг-
 леродные шестигранные кристаллы параллельно и перпендикулярно
 оси цилиндра, образуются нанотрубки с «кресельной» структурой, рис. 6.12, а.

в продольном, так и в поперечном направлении. Возможные разновидности поперечной структуры многослойных трубок представлены на слайде. Структура типа «русской матрешки» представляет собой совокупность коаксиально вложенных друг в друга однослойных цилиндрических нанотрубок. Другая разновидность этой структуры представляет собой совокупность вложенных друг в друга коаксиальных призм. Последняя из приведенных структур напоминает свиток. Для всех приведенных структур характерно значение расстояния между соседними графитовыми слоями, близкое к величине 0,34 нм, присущей расстоянию между соседними плоскостями кристаллического графита. Реализация той или иной структуры в конкретной экспериментальной ситуации зависит от условий синтеза нанотрубок.

В настоящее время выращивают в достаточных количествах не только одиночные нанотрубки, но также их упорядоченные агрегаты – связки (und es), колонии (arrays) и тросы (ropes), которыми можно манипулировать при создании приборов и устройств.

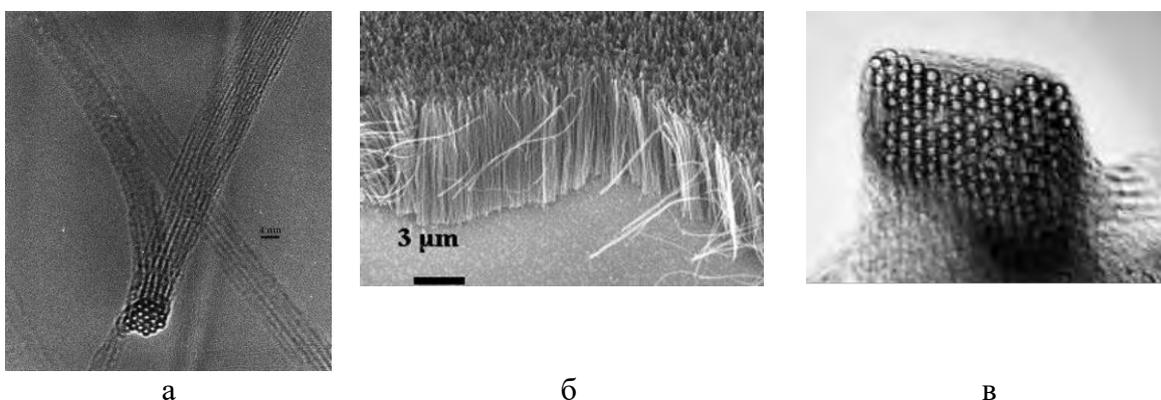


Рисунок 2.18 – Связка (пучок) приблизительно 20 одностенных нанотрубок с почти однородным диаметром (а) [С. Journet et.al. *Nature*. 1997. **388**, 756-758.], колония углеродных нанотрубок (б) [<http://what-when-how.com>] и трос из одностенных УНТ из порядка 100 трубок различного диаметра (в)

В качестве основы функциональных материалов и устройств наиболее перспективны однородные однослойные нанотрубки, которые могут быть практически бездефектными.

Методы синтеза нанотрубок

Основной проблемой широкого практического применения данного класса наноматериалов является сложность и дороговизна методов их производства, а также ограничение размеров трубок (трубки сантиметровой длины и сегодня являются уникальными).

По аналогии с фуллеренами углеродные нанотрубки получают преимущественно возгонкой графита с последующей десублимацией при дуговом синтезе, при изменении некоторых технологических параметров процесса – силы тока в дуге, напряжения, давления гелия, введения каталитических добавок в графитовый анод (кобальта, никеля, железа).

Дуговым методом получают однослойные трубки диаметром 1...5 нм и длиной ~ 11 мкм.

Для получения нанотрубок большего диаметра (до 10...20 нм) и длины (до 100 мкм) используют метод лазерного испарения графитовой мишени (метод лазерной абляции).

В данном методе графитовая мишень, содержащая небольшие количества кобальта и никеля в качестве катализаторов, стимулирующих формирование зародышей углеродных нанотрубок, расположена внутри кварцевой трубки, помещенной в цилиндрическую печь с температурой 1300...1500 К.

Вдоль печи прокачивают буферный газ – гелий или аргон. Мишень облучают лазером. Под действием лазерного излучения графит нагревается, происходит его испарение. Углерод выносится подаваемым инертным газом из нагретой области и конденсируется на поверхности водоохлаждаемого медного коллектора. В получаемом осадке, кроме углеродных трубок, содержатся также частицы графита и фуллерена, поэтому следующая стадия – выделение углеродных трубок из получаемого конденсата. При добавлении в мишень различных катализаторов и использовании одновременно нескольких лазеров с разной длиной волны можно добиваться получения нанотрубок разных видов.

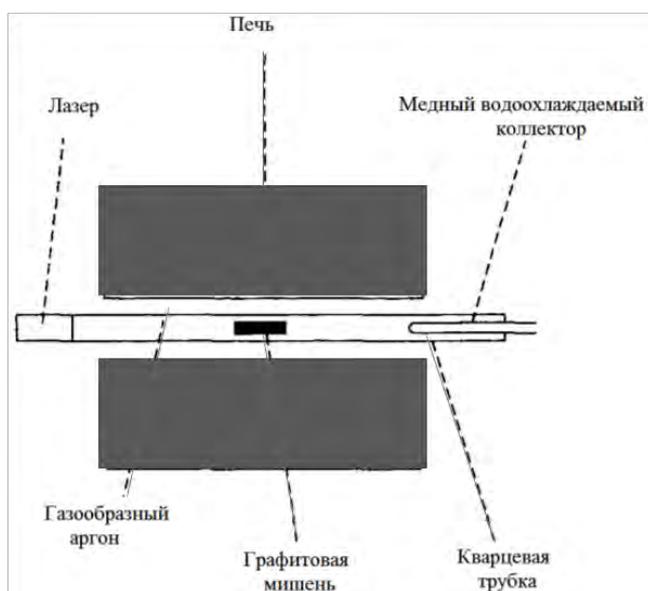


Рисунок 2.19 – Установка для синтеза углеродных нанотрубок лазерным испарением.

Другая группа методов получения нанотрубок, аналогично фуллеренам, состоит в пиролизическом разложении углеводородов. По выбору исходных реагентов и способам ведения процессов данная группа имеет значительно большее число вариантов, чем процесс возгонки и сублимации графита.

На рисунке 2.20 показана схема получения углеродных нанотрубок при пропускании углеводорода (чаще всего, ацетилена) над катализатором (железо-, кобальт- или никельсодержащим), на поверхности частиц которого происходит разложение молекул углеводорода.

В данном процессе активные радикалы углерода (атомы, ионы) из газообразного углеводорода растворяются в металле-катализаторе, прорастают вверх, одновременно перемещая частицы катализатора и формируя самосборкой углеродные нанотрубки. В технологиях, основанных на пиролизе углеводородов, обеспечивается более четкое управление процессами образования нанотрубок. Данные методы в большей степени

подходят для крупномасштабного производства и позволяют производить не только сами углеродные наноматериалы, но и определенные структуры на подложках, имеющие практическое применение, макрокопические волокна из нанотрубок, а также композиционные материалы, армированные углеродными нанотрубками.

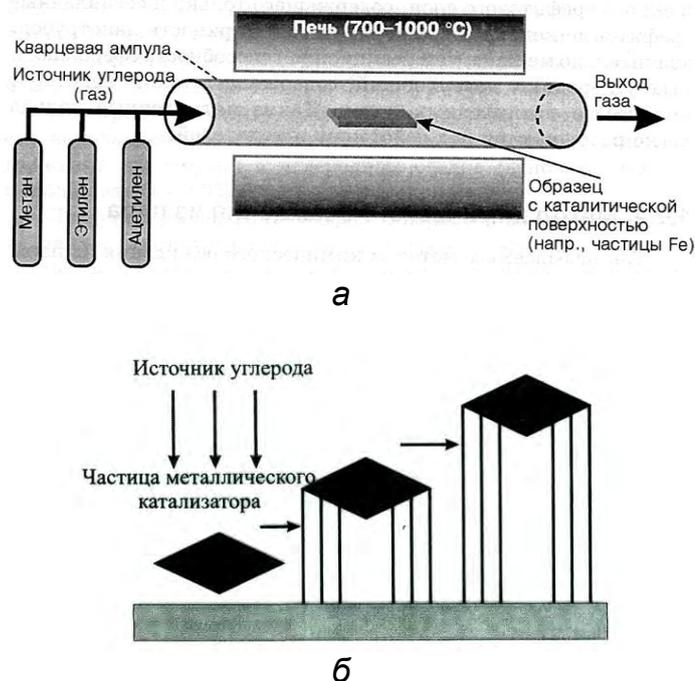


Рисунок 2.20. Схема установки для получения нанотрубок методом химического осаждения из пара при пиролизе углеводорода (а) и механизм роста углеродных нанотрубок (б)

В большинстве случаев синтез УНТ сопровождается образованием других модификаций углерода. В процессе пиролиза углеводорода (атомы, ионы) из газобразного углеводорода растворяются в металле-катализаторе, прорастает вверх, рис. 6.15 б, одновременно перемещая настижку катализатора и формируя смесь нанотрубок с вводимым веществом (например, металлом) при повышенной температуре. Раплавленный металл удаляет полусферические «шапочки», закрывающие концы УНТ и за счет капиллярных сил «всасывается» во внутреннюю полость нанотрубок.

Разработаны также технологии управляемого роста массивов углеродных нанотрубок на подложке, в том числе упорядоченных рядов, с вертикальным и горизонтальным направлением роста. Данные процессы могут быть реализованы на подложках из керамики, стекла, поликарбоната, полиимидов, кремнекислоты, оксидов металлов, а также на подложках с нанесенными катализаторными наночастицами. Благодаря особенностям своего строения (высокой прочности связи, рекордно высокой удельной площади поверхности, способности к адсорбции, высокой электропроводности) углеродные нанотрубки находят широкое практическое применение, в частности в качестве армирующих элементов в композиционных материалах, армированных углеродными нанотрубками.

В большинстве случаев синтез УНТ сопровождается образованием других модификаций углерода – фуллеренов, аморфного углерода, поэтому очистка (химическими и физическими методами) является важной составной частью процесса синтеза. Благодаря особенностям своего строения (высокой прочности связи, рекордно высокой удельной площади поверхности, способности к адсорбции, высокой электропроводности) углеродные нанотрубки находят широкое практическое применение, в частности в качестве армирующих элементов в композиционных материалах, армированных углеродными нанотрубками.

Технология получения «заполненных» (инкапсулированных) трубок основана на сжигании смеси нанотрубок с вводимым веществом (например, металлом) при повышенной температуре. Раплавленный металл удаляет полусферические «шапочки», закрывающие концы УНТ и за счет капиллярных сил «всасывается» во внутреннюю полость нанотрубок.

высокой плотности упаковки атомов, отсутствию или малой плотности дефектов структуры) нанотрубки имеют уникальные физико-химические, механические свойства.

Увеличение разнообразия необычных свойств нанотрубок и широкие перспективы создания на их основе функциональных и конструкционных материалов открывает **модифицирование УНТ**, которое может быть осуществлено несколькими способами:

- заполнением внутренних полостей веществами, изменяющими их электронные, магнитные или механические свойства;
- «прививкой» к УНТ различных функциональных групп;
- замещением части углеродных атомов в УНТ на атомы других элементов;
- частичным или полным «раскрытием» двойных связей на боковых поверхностях путем присоединения тех или иных реагентов;
- интеркаляцией (внедрением) атомов или молекул в «межтрубное» пространство.

Среди многих необычных свойств углеродных нанотрубок и их модификаций важнейшими являются следующие.

Высокие прочность и удельная прочность. Несмотря на кажущуюся хрупкость и даже ажурность, нанотрубки демонстрируют высокие значения прочности на растяжение и на изгиб.

Связи между атомами углерода в графитовом листе являются самыми сильными среди известных. С учетом того, что плотность однослойных углеродных нанотрубок более, чем в 5 раз меньше плотности стали, а прочность более, чем в 20 раз выше, удельная прочность нанотрубок может более, чем в сто раз превышать аналогичный параметр для стали.

Модуль Юнга E углеродных нанотрубок составляет от 0,5 до 2 ТПа (для стали $E = 0,21$ ТПа), что определяет их высокую жесткость. При этом углеродные нанотрубки весьма упруги при изгибе, что обусловлено малой толщиной стенки нанотрубки (0,34 нм), их практически бездефектностью; кроме того, углеродные кольца стенок в виде почти правильных шестиугольников при изгибе меняют свою структуру, но не рвутся, рис. 6.17.

Углеродные трубки – идеальный упрочняющий (армирующий) материал для композиционных материалов с полимерной, металлической матрицей. Например, добавка лишь 10...12 вес. % многослойных углеродных нанотрубок к полипропилену приводит к удвоению его прочности на разрыв; добавка 5 об. % нанотрубок к алюминию увеличивает прочность на разрыв вдвое.

Одной из важнейших задач технологии в области новых углеродных материалов заключается в создании нанотрубок «бесконечной» длины.

Механические свойства. Углеродные нанотрубки очень прочны. Для оценки жесткости и упругости материала используется модуль Юнга. Модуль Юнга характеризует упругие свойства материала при малых деформациях и у углеродных нанотрубок колеблется от 1,28 до 1,8 ТПа. Это значит, что модуль Юнга углеродной нанотрубки почти в десять раз больше, чем у стали.

Кроме этого, нанотрубки не разрушаются, а обратимо складываются при изгибе. Как показали измерения, при изгибе однослойной нанотрубки на 180° ее поперечное сечение становится овальным. Возникающее при этом механическое напряжение стремится вернуть трубку в исходное состояние.

Электрические свойства. Одной из причин высокой проводимости углеродных нанотрубок является очень малое количество дефектов, вызывающее рассеяние электронов. Углеродные нанотрубки могут стать идеальными соединительными нанопроводами. Ожидается, что электрические кабели, выполненные из нанотрубок, при комнатной температуре будут иметь электропроводность на два порядка выше, чем

медные кабели. Дело за технологией, позволяющей производить трубки достаточной длины и в достаточном количестве.

Уникальной особенностью нанотрубок является то, что их электропроводность зависит от их диаметра и хиральности (направления сворачивания трубки относительно графитового листа). В зависимости от этих факторов нанотрубки могут проявлять металлические (нанотрубки с кресельной структурой) или полупроводниковые (зигзагообразная структура) свойства.

Эффект свечения нанотрубок состоит в том, что наблюдается их свечение при пропускании через них электрического тока. Свечение возникает при рекомбинации в узком поперечном слое потоков движущихся навстречу друг другу электронов и дырок (электронных вакансий).

Свойства легированных нанотрубок. Аналогично фуллеренам, в пустоты внутри нанотрубок также можно помещать атомы других веществ. Легирование нанотрубок примесями замещения или внедрения позволяет управлять в широком диапазоне электрическими, оптическими, механическими и другими свойствами и имеет большое значение для прикладных задач, поскольку нанотрубку, заполненную проводящим, полупроводящим или сверхпроводящим материалом, можно рассматривать как наиболее миниатюрный из известных к настоящему времени элементов микроэлектроники.

Капиллярные свойства. Благодаря капиллярным эффектам в нанотрубки можно не только «загонять» атомы и молекулы поодиночке, но и буквально «вливать» вещество, что позволяет использовать нанотрубки как микроскопические контейнеры для безопасной перевозки химически и биологически активных веществ – белков, ядовитых газов, компонентов топлива и даже расплавленных металлов. Операция «запаивания» и «распаивания» концов нанотрубок уже вполне под силу современной технологии.

Применение в качестве фармацевтических наносистем

Размер, геометрия и характеристики поверхности фуллеренов и нанотрубок делают их привлекательными для использования в качестве носителей лекарств. Одностенные нанотрубки и фуллерены C_{60} имеют внутренний диаметр 1-2 нм. Этот размер эквивалентен примерно половине диаметра средней спирали ДНК, тогда как многостенные нанотрубки имеют диаметры от нескольких нанометров до десятков нанометров с расстоянием 0,36 нм между слоями в зависимости от количества стенок в структуре. Размер может варьироваться в пределах от 1 мкм до нескольких микрометров.

Сотовая связь нанотрубок может быть опосредована эндоцитозом или путем введения через клеточную мембрану.

Применение

- ***Специфичность клеток***

Усиление клеточной специфичности путем конъюгирования антител с углеродными нанотрубками с флуоресцентной или радиоактивной меткой

- ***Интернализация***

Интернализация внутри клеток млекопитающих может быть достигнута с помощью поверхностно-функционализированных углеродных нанотрубок

- ***Доставка вакцин***

Конъюгация с пептидами может быть использована в качестве структур доставки вакцин

- ***Доставка генов***

Способность нанотрубок транспортировать ДНК через клеточную мембрану используется в исследованиях, связанных с генной терапией. Во время этой терапии ДНК может быть прикреплена к кончикам нанотрубок или может быть включена в пробирки. Было обнаружено, что генная терапия с помощью нанотрубок маркерного гена галактозидазы проявляет большую экспрессию по сравнению с переносом голый ДНК. Это гарантирует преимущество иммуногенности в отличие от вирусных векторов, используемых для переноса генов.

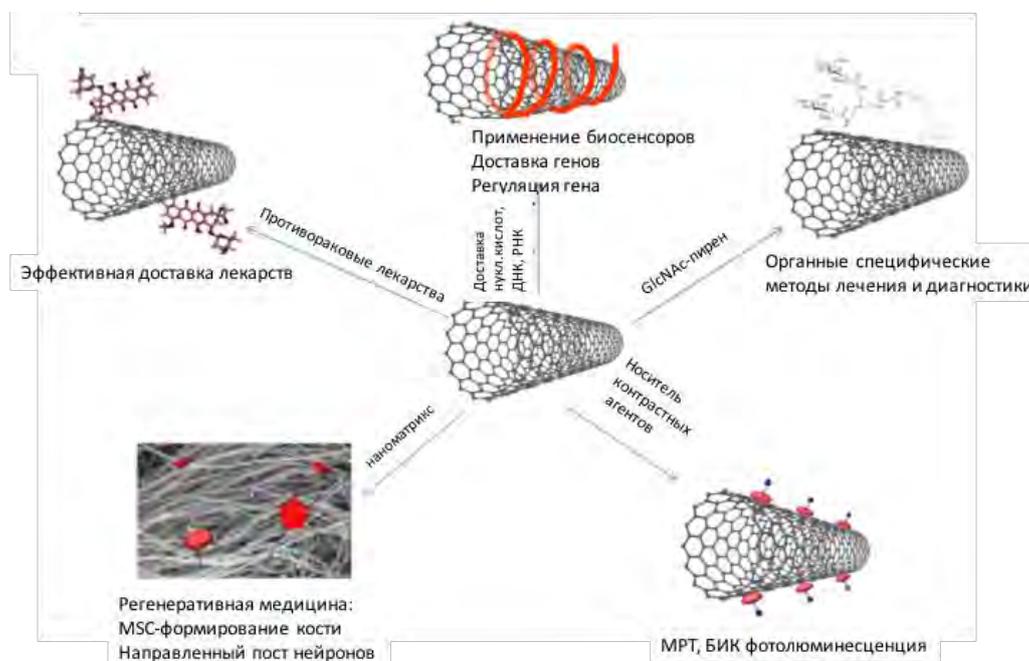


Рисунок 2.21 – Схематическая иллюстрация, показывающая различные применения углеродных нанотрубок, таких как доставка лекарств, диагностика, биодатчики, биомедицинская визуализация как тканевая инженерия и регенеративная медицина [Sinha N. et.al. // IEEE Trans Nanobioscience. 2005;4(2),180–95].

• *Транспортировка пептидов, нуклеиновых кислот и других молекул лекарств*

Включение карбоксильных или аммониевых групп в углеродные нанотрубки повышает их растворимость, что делает их более подходящими для транспорта пептидов, нуклеиновых кислот и других молекул лекарственного средства. Природные углеродные нанотрубки являются распространенным примером нерастворимых в воде форм с высокой токсичностью *in vitro* по сравнению с модифицированными диспергируемыми в воде формами нанотрубок. Было также доказано, что степень токсичности уменьшается с функционализацией.

• *В диагностике*

Соединения, связанные с нанотрубками, повышают эффективность диагностических методов. Это свойство функционализации и соотношение длины к диаметру (которое обеспечивает высокое отношение поверхности к объему), помогает в разработке высокоэффективных биосенсоров.

Таким образом, углеродные нанотрубки обладают разнообразными преимуществами по сравнению с другими системами доставки и диагностики лекарств из-за очень интересных физико-химических свойств, таких как упорядоченная структура с высоким соотношением сторон, высокая электропроводность, высокая механическая прочность, сверхлегкий вес, высокая теплопроводность, металлическая или полу-металлическое поведение и высокая площадь поверхности.

2.2 Металлические наночастицы

По сравнению с другими наноструктурами, металлические наночастицы оказались наиболее гибкими наноструктурами благодаря синтетическому контролю их размера, формы, состава, структуры, сборки и инкапсуляции, а также в результате перестраиваемости их оптических свойств. По сравнению с другими металлическими наноструктурами коллоидные золото и серебро особенно перспективны в нанобиотехнологии из-за их простой и быстрой подготовки и биоконъюгации. Такие наночастицы работают как материалы-платформы для биомолекулярного ультрачувствительного обнаружения, гипертермического лечения рака, клеточной и белой маркировки и целенаправленной доставки терапевтических агентов в клетки. В то время как серебряные наночастицы имеют сравнительно высокую цитотоксичность, золотые наночастицы биологически почти инертны и играют замечательную роль в изменении уровня экспрессии микроРНК, который регулирует различные морфологические, физиологические и метаболические процессы в растениях.

Наночастицы благородных металлов

Наиболее важными характеристиками благородных металлов являются их исключительная стойкость к коррозионному воздействию широкого спектра жидких и газообразных веществ и стабильность при высоких температурах в условиях, когда основные металлы быстро окисляются. Благородные металлы являются неактивными и не образуют сложных с другими элементами. Будучи неактивными, у них есть несколько приложений. История металла остается интересной и загадочной. С древних времен благородные металлы играют важную роль во многих областях, включая декоративное искусство. Благородные металлы включают серебро, золото, платину, палладий, родий, рений, рутений, иридий и осмий.

Мы используем благородные металлы в медицине в той или иной форме с древних времен. Интересно, что, изменив размер благородных металлов на наноуровне, мы можем добиться серии новых свойств, которые могут быть использованы в разных областях. Много усилий было сделано для синтеза частиц нанометрового размера из благородного металла и для исследования их зависящих от размера и формы свойств. Переход от массивного благородного металла к нанометровому размеру приводит к изменению различных физико-химических свойств.

Нанотехнология, как полагают, является будущей технологией, обладающей бесчисленным потенциалом и бесчисленными приложениями. Металлические наночастицы широко изучаются из-за их больших соотношений между поверхностями и объемом по сравнению с атомами и объемными материалами. Наночастицы благородных металлов продемонстрировали множество биомедицинских применений. Терапевтическая эффективность наночастиц благородного металла обусловлена их уникальным оптическим свойством, продемонстрированным локализованным поверхностным плазмонным резонансом. Следовательно, наночастицы благородных металлов показывают уникальные свойства и играют ключевую роль во многих областях, в биомедицинской области, биомеханике, биосенсорах на основе флуоресценции, фотонике и т. д. Среди различных наночастиц благородного металла интенсивно исследуются наночастицы серебра, золота и платины для их использования в наномедицине.

Получение наночастиц благородных металлов

Химические методы получения. Синтез наночастиц благородных металлов (Au, Ag и) взорвался в последние несколько десятилетий. Наиболее популярными методами являются химическое восстановление, физические процессы и биологические методы. Физические свойства наночастиц включают размер, форму, структуру и состав. Каждый из этих аспектов может быть изменен путем изменения либо кинетических, либо термодинамических переменных в синтезах (рис.3.23). Способность контролировать специфические свойства посредством незначительных изменений привела к существенному движению в исследовании исследований наночастиц, а также к расширению возможностей для применения в областях катализа, электроники, терапии и диагностики.

Золотые наночастицы. Синтез коллоидного золота интенсивно изучается в течение столетий. Наиболее распространенным методом синтеза наночастиц золота является химическое восстановление. Простейшим из этих методов является восстановление солей золота в присутствии восстановителя. Первое документированное исследование синтеза раствора золотых коллоидов было в 1857 году, когда Майкл Фарадей восстановил хлорид золота фосфором в водной среде. Позднее был разработан метод восстановления цитрата. Этот синтез стабилизированных цитратом золотых наночастиц был основан на однофазном восстановлении тетрахлороаурата водорода цитратом натрия в водной среде и образовывал частицы размером около 20 нм. Этот метод был усовершенствован с целью получения AuNPs с предсказанным размером путем модификации соотношения между тетрахлороауратом и тринатрийцитратом. Следуя стратегии простого изменения условий реакции, таких как отношения pH раствора и растворителя, стало возможным лучше контролировать размер наночастиц золота, однако распределение все еще было переменным.

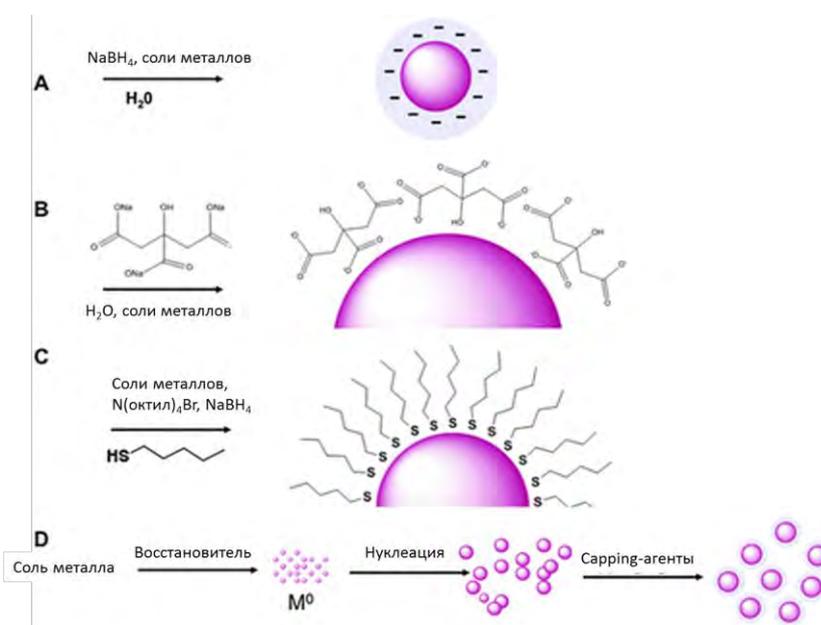


Рисунок 2.22 - Типичные схемы химического восстановления для синтеза наночастиц. (А) Основное восстановление солей металлов. (В) Сокращение с использованием цитрата натрия, который также является укупорочным средством. (С) Редукция и синтез с использованием неполярных лигандов: в этом примере неполярный тиол. (D) Химическое созревание с использованием семян и зародышей.

Позднее было обнаружено, что наночастицы золота можно стабилизировать с использованием алканотиолов различной длины цепи. Последний значительный вклад

в область синтеза золотых наночастиц - метод Бруста-Шиффрина. Этот метод заключается в двухфазном синтезе, который использует тиольные лиганды, которые сильно связываются с золотом к мягкому характеру как S, так и Au. Первоначально соль золота переносят в органический растворитель (толуол) с помощью агента фазового переноса, такого как тетраоктиламмонийбромид, и затем добавляют органический тиол. Наконец, добавляется избыток сильного восстанавливающего агента, такого как боргидрид натрия, который продуцирует тиолат-защищенные золотые наночастицы. Основными преимуществами этого метода являются легкость синтеза, термическая устойчивость наночастиц, пониженная дисперсность и контроль размера. Тем не менее, были предприняты усилия по уменьшению дисперсности по размерам путем очистки, созревания, травления и отжига.

Серебряные наночастицы. Серебряные наночастицы, хотя и не столь широко изученные как наночастицы золота, оказали заметное влияние на мир наноауки. Самый простой способ получения наночастиц серебра заключается в восстановлении нитрата серебра (AgNO_3) в этаноле в присутствии поверхностно-активного вещества. Серебряные наночастицы чаще всего синтезируются с помощью химического восстановления, которое основано на двухэтапном процессе. Наиболее широко используемыми стабилизирующими агентами для наночастиц серебра являются поливиниловый спирт, поли (винилпирролидон), бычий сывороточный альбумин (SA), цитрат и целлюлоза. Благодаря использованию этих стабилизаторов предотвращается нежелательная агрегация частиц.

Двумя наиболее традиционными путями синтеза фазы раствора являются методы Ли-Мейзеля и Крейтона. В методе Ли-Мейзеля используются как AgNO_3 , так и Ag_2SO_4 в качестве прекурсоров металлов и далее восстанавливаются с помощью NaH_4 , цитрата натрия и H_2 при различных температурах. К сожалению, эти процедуры приводят к различным формам и размерам. Метод полиолов является чередованием метода Ли-Мейзеля. Этот метод восстанавливает соли серебра с диольным растворителем при температуре кипения с обратным холодильником в присутствии полимерного стабилизирующего агента. При таком синтезе был достигнут контроль размера и формы наночастиц. Метод Крейтона является наиболее распространенным явлением, производя частицы с довольно узким распределением по размерам за счет восстановления AgNO_3 с помощью NaH_4 . Для контроля размера и морфологии наночастиц серебра используют цитрат натрия в диапазоне значений pH (5.7-11.1). Было установлено, что высокое значение pH создает как стержневые, так и сферические частицы из-за быстрорастворимого нитрата серебра. Треугольник и другие формы многоугольника наблюдались при более низких значениях pH (5.7-11.1) в основном из-за медленного зарождения и роста. Таким образом, морфологию сферических AgN можно контролировать с помощью двухстадийного процесса быстрого зарождения при высоком pH с последующим замедлением вниз по фазе роста путем снижения pH.

Платиновые наночастицы. Платиновые комплексы, такие как цисплатин, использовались в течение нескольких десятилетий для лечения ряда заболеваний. Однако использование платиновых наночастиц в качестве терапевтических препаратов все еще находится в зарождающемся состоянии. Наиболее распространенным методом синтеза наночастиц платины является химическое восстановление солей металлов, главным из которых являются этиленгликоль и боргидрид натрия. Например, наночастицы платины можно получать с использованием боргидрида в качестве восстановителя и лимонной кислоты в качестве стабилизатора. Изменяя отношение лимонной кислоты к соли металла, можно варьировать размеры получающихся платиновых наночастиц. Размер и форму можно контролировать с помощью

прекурсоров при использовании сверхкритического жидкостного реактивного осаждения.

Физические методы получения. Наночастицы благородных металлов могут быть успешно синтезированы с использованием других процедур, таких как ультрафиолетовое и микроволновое облучение, которое может использовать (или не использовать) восстановители. Например, четко определенные (распределение по формам и размеру) серебряные наночастицы были получены из прямого лазерного облучения водного раствора нитрата серебра и ПАВ. В этом случае поверхностно-активное вещество (ПАВ) также действует как стабилизатор, который дополнительно настраивает размер и формы наночастицы. Изменяя время и мощность лазера, можно контролировать размер наночастиц; короткое облучение при малой мощности частиц 20 нм, в то время как частицы 5 нм генерировались с более длительным временем облучения и более высокой ионизирующей способностью. Размер частиц также можно контролировать с длительностью фотолиза. Равномерные водорастворимые наночастицы серебра также могут образовываться посредством микроволнового облучения. Этот метод использует основные аминокислоты для восстановления солей серебра в водном растворе крахмала. Быстрый процесс зарождения, обусловленный микроволновым облучением, имеет решающее значение для равномерного распределения размеров наночастицы.

Фотохимическое восстановление солей золота также использовалось для образования золотых наночастиц. В этом способе наноструктуры используется непрерывное волновое УФ-облучение (250-400 нм), поливинилпирролидон в качестве укупорочного средства и этиленгликоля в качестве восстановителя. Скорость образования AuN с этим методом зависит от концентрации гликоля, а также от вязкости смеси растворителей.

Методы облучения и лазерной абляции также были эффективно использованы для создания платиновых наночастиц. Например, радиолитическое восстановление платиновых комплексов, таких как $(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, может быть стабилизировано полиакриловой кислотой. В другом методе облучение объединяли с ультразвуком для получения наночастиц платины. Изменением длины и время облучения и ультразвука контролируется размер частиц. Абляция платиновых мишеней в водном растворе с использованием наносекундного лазера также порождает платиновые наночастицы.

Биологические методы. В дополнение к вышеупомянутым методам синтеза были предприняты некоторые усилия для выяснения биологических методов получения наночастиц. Существуют методы синтеза металлических наночастиц, основанные на биосинтезе с растительными экстрактами и восстановлении йодидом AuCl_4 . Экстракт действует как восстановитель и стабилизатор, а биологические преимущества подтверждены физиологической стабильностью. Использование микроорганизмов для синтеза металлических наночастиц стало альтернативой химическому производству, что дает прочную область для исследования зеленых синтезов. Фотосинтетические бактерии, прокариотические бактерим, эукариотические грибы и растительный экстракт используются для восстановления водных ионов металлов для получения металлических наночастиц. Однако многие биологические методы имеют медленную скорость реакции и широкое распределение по размеру частиц.

Терапевтическое применение наночастиц благородных металлов

Наночастицы оказались наиболее универсальными и широко используемыми компонентами с широким спектром применения. Они используются как векторы доставки, в качестве визуализирующих агентов, синтетических ингибиторов и сенсоров. Неорганические наноматериалы очень привлекательны для различных биомедицинских применений из-за их оптических свойств, зависящих от размера и формы.

- *Таргетирование опухоли*

Ожидается, что наибольшие успехи в терапевтической селективности будут достигнуты благодаря синергетическим сочетаниям нескольких стратегий многокомпонентного нацеливания, которые способны одновременно мигрировать и доставлять множество терапевтических агентов, избегая при этом биологических и биофизических барьеров организма. Стратегии нацеливания НЧ на раковые ткани сосредоточены на пассивном и активном таргетинге. При пассивном таргетинге поскольку многочисленные опухоли представляют собой дефектную сосудистую сеть и плохой лимфатический дренаж из-за быстрого роста твердых опухолей, НЧ из благородных металлов могут экстравазировать в строение опухоли через просветы ангиогенной сосудистой сети, демонстрируя направленность за счет усиления проникновения и удержания, таким образом, накопление на месте опухоли. Кроме того, функционализация поверхности НЧ с помощью гидрофильных молекул, таких как ПЭГ, также может значительно повысить их растворимость, помочь уклониться от опосредованного макрофагами поглощения и, таким образом, избежать удаления из системной циркуляции и защитить своих носителей от ферментативной деградации при использовании *in vivo*. Для активного нацеливания НЧ могут быть легко функционализированы с помощью широкого круга биологических фрагментов, таких как антитела, пептиды и/или ДНК/РНК, чтобы конкретно нацеливаться на внеклеточные и внутриклеточные рецепторы или пути.

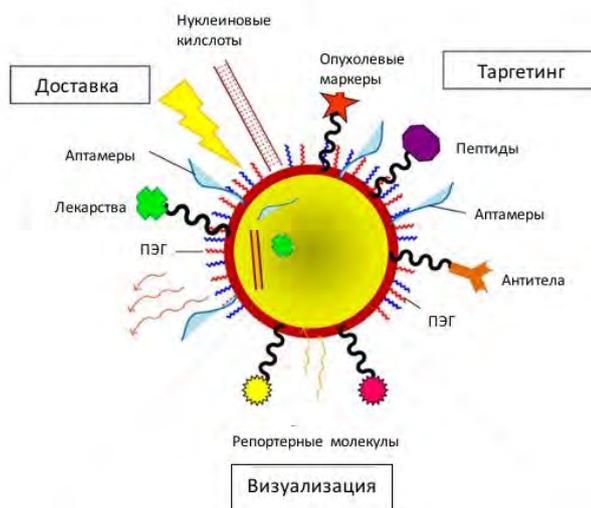


Рисунок 2.23 - Многофункциональные системы на основе металлических наночастиц для нацеливания, доставки и визуализации опухоли.

Многофункциональные системы могут нести репортерные молекулы, привязанные к поверхности частиц и используемые в качестве отслеживающих и / или контрастных агентов.

- *Гипертермия*

Гипертермия основана на эффекте повышения температуры на живых клетках. Принято считать, что жизнеспособность клеток выше 42°C сильно снижается. Фактически, эффекты гипертермии могут варьироваться от умеренной денатурации крови и внеклеточных белков до индукции апоптоза и, выше 50°C, к гибели клеток и абляции ткани. Гипертермическая терапия при раке широко используется либо путем прямого облучения, либо с подходящими температурными векторами, такими как металлические наночастицы. При гипертермии, опосредованной наночастицами при раке, наночастицы нагревают раковые клетки за пределами их температурной толерантности, которые ниже нормальной здоровой ткани из-за их плохого кровоснабжения, убивая их выборочно. Это может быть достигнуто путем воздействия всего пациента или целевой области на магнитное поле переменного тока, интенсивного источника света или радиочастот, которые вызовут нагрев НЧ и индуцируют термическую абляцию опухоли. Один из наиболее распространенных примеров гипертермии, опосредуемых наночастиц, магнитные наночастицы были введены в организм через магнитные системы доставки или локальную инъекцию в пораженный участок.

Наночастицы благородных металлов используются в качестве фототермических агентов для терапии *in vivo* как менее инвазивный экспериментальный метод, который имеет большие перспективы для лечения рака. Он сочетает в себе два ключевых компонента: (i) источник света, такой как лазеры со спектральным диапазоном 650-900 нм для глубокого проникновения ткани и (ii) оптические поглощающие наночастицы, которые эффективно преобразуют оптическое облучение в тепло за пикосекундное время, таким образом, индуцируя фототермическую абляцию.

- *Доставка лекарств*

подавляющее большинство клинически используемых препаратов для лечения рака представляют собой низкомолекулярные соединения, которые быстро диффундируют в здоровые ткани, равномерно распределенные внутри организма, проявляют короткий период полувыведения в кровотоке и высокий общий коэффициент очистки. Как следствие, относительно небольшое количество препарата достигает целевого участка, а распределение в здоровые ткани приводит к серьезным побочным эффектам. Плохая доставка лекарств и проживание на целевом участке приводит к значительным осложнениям, таким как множественная лекарственная устойчивость. Металлические наночастицы могут использоваться в качестве векторов для нацеливания на раковые ткани / клетки, чтобы оптимизировать биораспределение лекарств. Эффективность НЧ в качестве векторов лекарств зависит от размера и функционализации поверхности частиц, скорости высвобождения лекарственного средства и дезинтеграции частиц. Эти системы свидетельствуют о повышенной поставке нестабильных лекарств, более целенаправленном распределении и способности избегать / обходить биологические барьеры.

- *Радиотерапия*

Радиотерапия использует ионизирующее излучение для лечения рака для борьбы с пролиферацией злокачественных клеток. Тем не менее, доставка смертельной дозы облучения в опухоль при сохранении близких здоровых тканей остается самой большой проблемой в лучевой терапии. Наночастицы благородных металлов могут выступать в качестве антенн, обеспечивая повышенную направленность излучения с более низкими дозами облучения, следовательно, избегая повреждения здоровых тканей. Облучение также может быть использовано для активации НЧ и установления высвобождения их цитотоксического действия. Наночастицы золота при рентгеновском облучении могут выступать в качестве усилителей дозы и / или генерировать радикалы,

которые повреждают раковые клетки и индуцируют апоптоз клеток, и были предложены в качестве потенциальных радиосенсибилизаторов для терапии рентгенотерапией. Использование этой стратегии привело к улучшению лечения раковых клеток с незначительным увеличением или без увеличения вреда нормальным окружающим тканям у мышей, а также при раке молочной железы.

Использование платиновых наночастиц в качестве заметных сенсibilизаторов излучения в лечении рака лучевой терапии показало сильное усиление биологической эффективности излучений, что привело к усилению смертельного повреждения ДНК из опухолевых клеток по сравнению с атомами металла.

- *Визуализация*

Наряду с их терапевтическими возможностями большинство N -элементов из благородного металла могут использоваться для одновременного приведения в действие и отслеживания *in vivo* - см. рисунок 3.23. Поскольку поглощение света из компонентов биологической ткани минимизировано на длинах волн ближнего инфракрасного диапазона (NIR), большинство N -элементов из благородного металла для *in vivo* визуализация и терапия были разработаны для сильного поглощения в NIR, чтобы использоваться в качестве эффективных контрастных агентов. Однако наночастицы благородных металлов, такие как N, наночастицы, нанокластеры, нанокабели и наностержни, широко распространены в качестве контрастных агентов для визуализации рака *in vivo*: те, которые представляют значительную абсорбцию и рассеяние в области NIR или поверхности (KPC), или в качестве контрастных агентов для компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), оптической когерентной томографии (ОКТ) и фотоакустической визуализации (А I). Кроме того, большинство наноматериалов из благородного металла способны сочетать множественные методы визуализации, которые могут давать дополнительную информацию и обеспечивать синергические преимущества по сравнению с любым методом получения изображений.

2.3 Квантовые точки

Кроме углеродных наночастиц в медицине активно применяются и другие типы наноматериалов. Рассмотрим некоторые из них.

Квантовые точки (КТ) представляют собой нанокристаллы полупроводниковых материалов размером около 2-10 нм, состоящие из полупроводникового неорганического ядра (CdSe), заключенного в другой полупроводниковый материал, который имеет больший спектральный запрет. Эта конструкция позволяет флуоресценцию при возбуждении. Квантовые точки могут быть упакованы в амфифильные полимеры и конъюгированы с целевыми лигандами.

КТ изготавливаются из различных соединений. Они называются полупроводниковыми нанокристаллами II-VI, III-V или IV, основанные на периодических группах таблиц, из которых эти элементы взяты. Нанокристаллы селенида кадмия (CdSe) и теллурида кадмия (CdTe) являются примерами КТ, которые представляют собой полупроводниковый нанокристалл группы II-VI. CdSe содержит кадмий (Cd) из группы II и селенид (Se) из группы VI периодической таблицы. Их новые оптические и физические свойства привлекли огромный интерес в их разработке для биологических применений, которые требуют долговременной, многоцелевой и высокочувствительной визуализации.

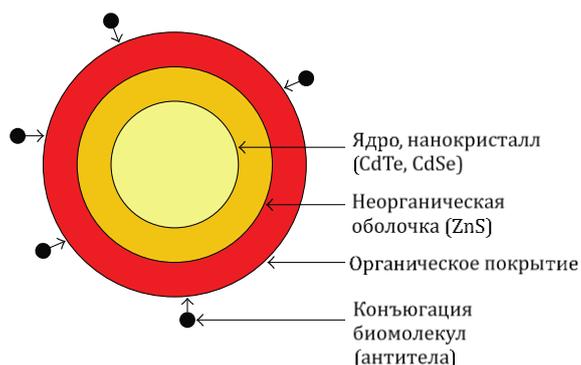


Рисунок 2.24 – Общая структура модифицированных КТ, показывающая три основные особенности: ядро, оболочка и лиганды.

Общая структура КТ включает неорганическое ядро, неорганическую оболочку и водорастворимое органическое покрытие, к которому сопряжены биомолекулы, как показано на рисунке. Модификации в разработке можно использовать для управления размером и составом нанокристаллической сердцевины и создавать особые спектральные свойства КТ.

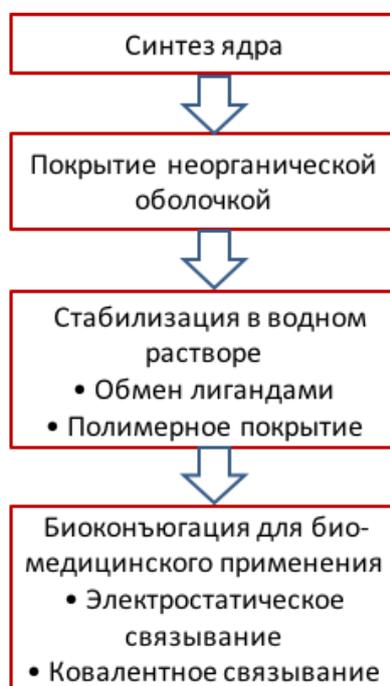


Рисунок 2.25 – Общая разработка КТ для биологического применения.

Чтобы использовать КТ в биологических приложениях, КТ интегрируются с биомолекулами. КТ модифицируются бифункциональными или амфифильными молекулами. В результате стабилизация КТ в водных растворах образуются КТ, имеющие на своей поверхности реакционноспособные функциональные группы, такие как амины, карбоновые кислоты, спирты и тиолы. Через эти функциональные группы можно достичь конъюгации с различными биологическими молекулами. В таком виде КТ могут эффективно и конкретно нацеливаться на разные биомаркеры на клеточных, тканевых, опухолевых и органных уровнях. Вышеупомянутый процесс развития был обобщен на рисунке 2.24.

Методы синтеза коллоидных квантовых точек

Для синтеза коллоидных квантовых точек используются химические методы, основанные на росте нанокристаллов. Вообще говоря, синтез качественных нанокристаллов с узким распределением по размерам представляет определенные трудности. Квантовые точки наилучшего качества получены методом роста в неполярных средах.

Синтез коллоидных КТ в неполярных средах

Метод роста коллоидных квантовых точек в неполярных средах обладает рядом несомненных преимуществ:

1. возможность контроля процесса роста квантовых точек
2. хорошая пассивация поверхностных состояний квантовых точек
3. узкое распределение по размерам (на уровне 5-8 %)
4. возможность последующего выделения и очистки квантовых точек (отсутствие матрицы)

Разработанные на данный момент разновидности данного метода включают синтез в координирующем растворителе и синтез с координирующим прекурсором.

В коллоидном синтезе можно выделить 3 основные стадии:

- 1) Нуклеация; 2) Рост зародышей; 3) Стадия созревания Освальда;

Нуклеация. Нуклеация происходит спонтанно: в некоторых нестабильных участках пересыщенного раствора молекулы или ионы растворённого вещества сами по себе способны кристаллизоваться, образуя зародыши. Гомогенная нуклеация обусловлена термодинамически, поскольку пересыщенный раствор нестабилен по энергии. При образовании зародышей появляется новая поверхность раздела фаз.

Стадия роста зародышей. Коллоидная теория при интерпретации явлений, связанных с ростом кристаллов, исходит из связи между формой кристалла и поверхностной энергией всех его граней. Согласно диффузионной трактовке роста кристаллов, процесс образования кристаллической грани протекает с большой скоростью и зависит только от скорости диффузии. Поскольку процесс является диффузионным, основным параметром для его регулирования является температура

Созревание Освальда. Когда реагенты исчерпаны из-за роста частиц, начинается процесс созревания Освальда, при котором большие частицы продолжают расти за счет растворения более мелких, уменьшая поверхностную энергию системы. При этом происходит дефокусировка. При уменьшении степени пересыщения критический размер зародышей растет и частицы меньше этого критического размера растворяются. Если реакцию быстро остановить на этой стадии частицы будут иметь широкое распределение по размерам. На этапе созревания Освальда невозможно получить монодисперсные частицы. Размер оставшихся после полного исчезновения пересыщения частиц может достигать микрометров, поэтому нанокристаллы с хорошим распределением по размерам можно получить лишь при взрывной нуклеации и остановке реакции быстро после ее окончания и до начала созревания Освальда. Для взрывной нуклеации необходимо создавать высокую степень пересыщения.

Стабилизация частиц. Отдельного внимания заслуживает вопрос стабилизации золя. Необходимо достичь не только заданной дисперсности, но и стабилизировать раствор во времени. Этого можно добиться за счет уменьшения энергии поверхностного натяжения на границе раздела фаз, что ведет к присутствию в системе кроме дисперсионной среды и дисперсной фазы еще одного компонента – стабилизатора дисперсной системы. Адсорбируясь на границе раздела фаз, он создает структурно-механический барьер и таким образом препятствует агрегации. Именно

удачный выбор стабилизатора имеет решающее значение в коллоидном синтезе КТ. Требования к стабилизатору предъявляются довольно высокие: во-первых, он должен предотвращать агрегацию частиц дисперсной фазы. Во-вторых, не препятствовать диффузионному росту КТ. В-третьих, ориентируясь на поверхности коллоидной частицы, молекулы стабилизатора должны быть крепко с ней связаны ковалентной связью с одной стороны, в то время как свободный конец молекулы должен иметь сильное сродство к растворителю, то есть к дисперсионной среде, обеспечивая тем самым достаточно высокую "растворимость" КТ. А в-четвертых, молекулы стабилизатора должны пассивировать поверхность КТ, устраняя оборванные связи и локализуя внутри нее носители заряда.

Классификация квантовых точек

Коллоидные квантовые точки будут характеризоваться составом, размером, формой.

1. Состав квантовых точек (материал полупроводника)

В первую очередь квантовые точки представляют практический интерес как люминесцентные материалы. Основными требованиями, предъявляемыми к полупроводниковым материалам, на основе которых синтезируются квантовые точки, являются следующие. В первую очередь это прямозонный характер зонного спектра – обеспечивает эффективную люминесценцию, во-вторых малая эффективная масса носителей заряда - проявление квантово-размерных эффектов в достаточно широком диапазоне размеров (конечно по меркам нанокристаллов). Можно выделить следующие классы полупроводниковых материалов.

- Широкозонные полупроводники (оксиды ZnO, TiO₂) - ультрафиолетовый диапазон.
- Среднезонные полупроводники (A₂B₆, например, халькогениды кадмия, A₃B₅) - видимый диапазон.
- Узкозонные полупроводники (A₂B₄, например, халькогениды свинца) ближний ИК- диапазон.

2. Форма квантовых точек

Кроме состава и размера серьезное влияние на свойства квантовых точек будет оказывать их форма.

- Сферические (непосредственно $quantum\ dots$) - большая часть квантовых точек. На настоящий момент они имеют наибольшее практическое применение и наиболее просты в изготовлении.
- Эллипсоидальные ($nanorods$) - нанокристаллы, вытянутые вдоль одного направления. Коэффициент эллиптичности 2-10. Указанные границы условны. С практической точки зрения данный класс квантовых точек имеет применение как источники поляризованного излучения. При больших коэффициентах эллиптичности >50 данный тип нанокристаллов часто называют нитями ($nanowires$).
- Нанокристаллы со сложной геометрией (например, $nanoplates$). Может быть синтезировано достаточное разнообразие форм - кубические, звездочки и др., а также разветвленных структур. С практической точки зрения $nanoplates$ могут найти применение как молекулярные переключатели. На настоящий момент представляют в большой степени академический интерес.

3. Многокомпонентные квантовые точки

Методы коллоидной химии позволяют синтезировать многокомпонентные квантовые точки из полупроводников с различными характеристиками, в первую

es show optical absorption in the visible
omagnetic spectrum. Position of absorption
l variations with particle size. Oldenburg

the pioneering work of Peter A. Oldenburg and his colleagues in the late 1980s and early 1990s, who demonstrated that the interaction between nanoparticles depends upon the separation between neighbouring particles⁵³. Thick coating leads to larger separation of the metal particles, whereas thin coating leads to lesser separation. Dipole-dipole coupling between the particles is responsible for red shift of the plasmon band. If the particles are well separated (thick coating), the dipole-dipole coupling is fully suppressed and the plasmon band is located nearly

а. Легированные квантовые точки

Как правило, количество введенной примеси мало (1-10 атомов на квантовую точку при среднем количестве атомов в квантовой точке 300-1000). Электронная структура квантовой точки при этом не изменяется, взаимодействие между атомом примеси и возбужденным состоянием квантовой точки носит дипольный характер и сводится к передаче возбуждения. Основные легирующие примеси- марганец, медь (люминесценция в видимом диапазоне).

б. Квантовые точки на основе твердых растворов.

Для квантовых точек возможно образование твердых растворов полупроводников, если наблюдается взаимная растворимость материалов в объемном состоянии. Как и в случае объемных полупроводников, образование твердых растворов приводит к модификации энергетического спектра – эффективные характеристики являются суперпозицией значений для индивидуальных полупроводников. Данный подход позволяет изменять эффективную ширину запрещенной зоны при фиксированном размере – дает еще один способ управления характеристиками квантовых точек.

в. Квантовые точки на основе гетеропереходов.

Данный подход реализуется в квантовых точках типа ядро-оболочка (ядро из одного полупроводника, оболочка из другого). В общем случае предполагает образование контакта двух частей из разных полупроводников. По аналогии с классической теорией гетеропереходов, можно выделить 2 типа квантовых точек ядро-оболочка (рис.4)

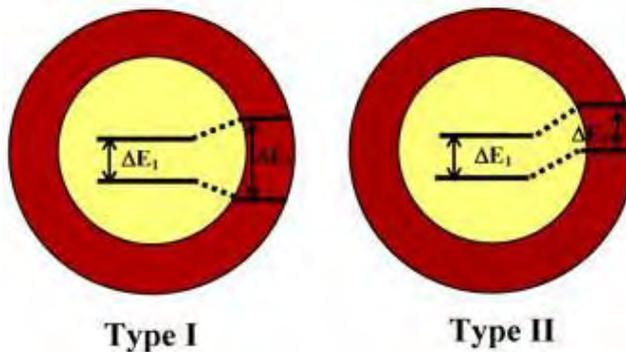


Figure 10. Type-I and type-II semiconductor core-shell structures.

Рисунок 2.26 – Структуры полупроводниковой частицы ядро-оболочка типа I (CdSe @ CdS или CdSe @ ZnS) и типа II (CdSe @ ZnTe или CdTe @ CdSe)

- Тип 1. Широкозонный полупроводник является оболочкой, узкозонный – ядром. Соотношение между ширинами запрещенной зоны показано на рисунке. Более широкозонный полупроводник выполняет роль пассиватора поверхностных состояний и локализует электрон-дырочную пару внутри ядра. Данный подход используется для увеличения эффективности люминесценции.
- Тип 2. Ширины запрещенных зон полупроводников сопоставимы, однако края зон сдвинуты друг относительно друга. Фотовозбужденным носителям заряда энергетически выгодно находиться в разных частях такого нанокристалла, например, электрону выгодно находиться в оболочке, дырке – в ядре (либо наоборот). Квантовые точки ядро-оболочка типа 2 демонстрируют пространственное разделение носителей заряда и могут быть интересны для создания систем с большим временем жизни фотовозбужденной электрон-дырочной пары (вследствие уменьшения перекрытия волновых функций электроны и дырки). Другим эффектом является уменьшение эффективной

ширины запрещенной зоны (ширина запрещенной зоны определяется разностью энергий между краем зоны проводимости материала оболочки и краем валентной зоны материала ядра) и смещение максимума люминесценции в красную область.

Свойства квантовых точек

Коллоидные квантовые точки объединяют физические и химические свойства молекул с оптоэлектронными свойствами полупроводников.

Квантово-размерные эффекты играют ключевую роль в оптоэлектронных свойствах квантовых точек. Энергетический спектр квантовой точки принципиально отличается от объемного полупроводника. Электрон в нанокристалле ведет себя как в трехмерной потенциальной “яме”. Имеется несколько стационарных уровней энергии для электрона и дырки с характерным расстоянием между ними $\lambda^2/(2md^2)$, где d – размер нанокристалла (квантовой точки). Таким образом, энергетический спектр квантовой точки зависит от ее размера. Аналогично переходу между уровнями энергии в атоме, при переходе носителей заряда между энергетическими уровнями в квантовой точке может излучаться или поглощаться фотон. Частотами переходов, т.е. длиной волны поглощения или люминесценции, легко управлять, меняя размеры квантовой точки (рисунок 2.28). Поэтому квантовые точки иногда называют «искусственными атомами». В терминах полупроводниковых материалов это можно назвать возможностью контроля эффективной ширины запрещенной зоны.

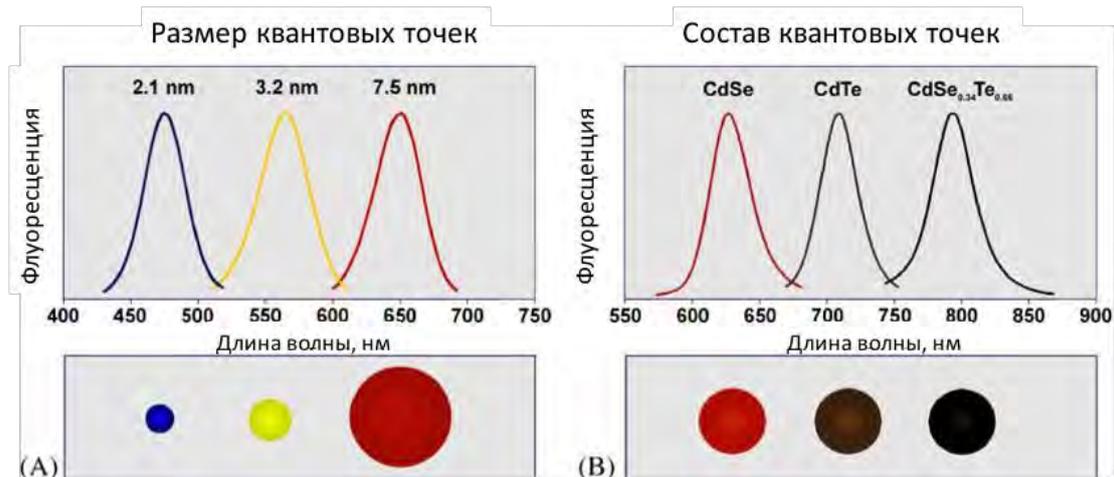


Рисунок 2.27 – Настройка длины волны КТ-излучения путем изменения размера или состава наночастиц. (А) Излучение CdSe QD можно регулировать в любом месте видимого спектра (450-650 нм) путем выбора диаметра наночастиц между 2 и 7,5 нм; (В) Сохраняя постоянную размера наночастиц и изменяя состав тройного сплава CdSe_xTe_x, максимум излучения может быть настроен на любую длину волны между 610 и 800 нм. Длина волны излучения этого сплава длиннее, чем двух бинарных сплавов из-за нелинейной зависимости между энергией запрещенной зоны и композицией.

Есть еще одно принципиальное свойство, отличающее коллоидные квантовые точки от традиционных полупроводниковых материалов – возможность их существования в виде растворов, или точнее в виде золей. Это свойство обеспечивает широту возможностей манипулирования такими объектами и делает их привлекательными для технологий.

Применение квантовых точек в медицине

• Лечение рака

Квантовые точки могут использоваться для пассивно-мишеневых опухолей, поскольку сосуды опухоли сохраняют больше квантовых точек, чем окружающие здоровые ткани. Таким образом, как с помощью активного связывания, так и с пассивной диффузией, в раковой ткани будет присутствовать больше квантовых точек. С возможностями таргетинга квантовых точек существует потенциал для использования в качестве носителя доставки для терапевтических соединений. Схемы доставки могут быть основаны на высвобождении терапевтического соединения, вызванного связыванием лиганда

• Биоконъюгирование с полимером

Сообщалось, что его конъюгация с полиэтиленгликолем (ПЭГ) и антителом и нацеливание на специфический мембранный антиген предстательной железы усиливает его накопление и удержание в опухолевой ткани

Квантовые точки также могут быть использованы в фотодинамической терапии, благодаря которой происходит передача энергии от квантовых точек к клеткам-мишеням, что приводит к образованию активных форм кислорода и, следовательно, потенциально индуцирует апоптоз. Одним из ограничений такой терапии *in vivo* является надежная и локализованная передача энергии для обеспечения уничтожения конкретных клеток.

• Визуализация

Учитывая тот факт, что максимумом излучения фотолюминесценции КТ можно манипулировать путем изменения размера частиц, их использование в качестве флуоресцентных меток для биологических макромолекул привлекло значительное внимание. В частности, потенциал для создания совершенно новой серии зондов с изменяемыми по размеру длинами волн излучения, которые охватывают видимый электромагнитный спектр, очень привлекателен для биологических применений. Эти настраиваемые по размеру свойства позволяют выбирать длину волны излучения, которая хорошо подходит для конкретный эксперимент и синтезировать зонд на основе КТ, используя соответствующий полупроводниковый материал и размер нанокристаллов.

Они также могут быть использованы для визуализации дозорного узла у онкологических больных для постановки опухоли и планирования терапии. Это приложение помогает выявить подходящую терапию и стадию различных злокачественных новообразований, таких как опухоль меланомы, молочной железы, легких и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, квантовые точечные зонды обеспечивают визуализацию в реальном времени дозорного узла с флуоресцентной системой Near Infra Red (NIR), которая имеет потенциал для создания фонового шума и более глубокого проникновения лучей в биологический образец.

Однако информация, полученная с использованием квантовых точек, ограничена физическими пределами флуоресцентной микроскопии, поскольку именно это метод визуализации используется для обнаружения флуоресценции квантовых точек. Кроме того, использование КТ в клинической практике ограничено, поскольку оно имеет серьезные проблемы с выводом из организма, так как они имеют экстремальную токсичность.

2.4 Нанооболочки

Перспективным наноразмерным инструментом для биомедицинских исследований в последнее время становятся наночастицы называемые нанооболочками. Нанооболочки представляют собой класс металлических наноструктур, состоящих из диэлектрического кварцевого ядра, окруженного очень тонкой металлической оболочкой или наоборот. В качестве оболочек для таких наночастиц используются разнообразные металлы, однако в качестве диэлектрического ядра используется преимущественно кремнезем.

В общем случае наноматериалы состоящие из ядра-оболочки могут быть изготовлены путем объединения различных типов диэлектрических материалов, металлов, полупроводников и пигментов, где один материал представляет собой сердцевину, а другой или тот же материал представляет собой оболочку. Метод, выбранный для изготовления наночастиц, зависит от желаемого типа и свойств используемых химических веществ. Эти наноструктуры представляют большой интерес для различных применений, например, для улучшения химической стабильности коллоидов, для повышения люминесцирующих свойств различных систем, для разработки зонной структуры, биоизмерения и доставки лекарств. Такие наноструктуры также интересны с экономической точки зрения, потому что небольшое количество дорогостоящего материала можно использовать для покрытия сердцевины из недорогого материала.

На рисунке показаны различные сферические наноструктуры с сердечником, в которых кремнезем используется в качестве ядра, и оболочки или среды для инкапсуляции наночастиц. На практике существует гораздо больше возможных вариантов наноструктур из ядра-оболочки, основанных на использовании разных форм (наносфер, наностержней и нанозвезд), а также на компоновке компонентов наноструктуры.

Наноструктуры, показанные на рисунке 2.28 **a**, могут быть изготовлены путем модификации поверхности ядра с использованием бифункциональных химических реагентов для улучшения его взаимодействия с компонентами наночастиц. Рост малых частиц приводит к образованию полной оболочки (рисунок 2.28, **b** и **c**). Материал ядра можно удалить из структуры ядро-оболочка либо путем прокаливания, либо растворения подходящим растворителем для образования полых наноструктур, также известных как квантовые пузырьки (рисунок 2.28, **d**). В случае двуокиси кремния наиболее часто используемым раствором для растворения является фтористоводородная кислота.

Ядерные многослойные наночастицы (рисунок 3.28, **e**) состоят из ядра и нескольких оболочек. Их можно получить, покрывая оболочку тонким слоем материала сердцевины, а затем с материалом оболочки (рисунок 2.28, **e**). Ядерные многослойные наночастицы также описываются как «наномартрешка». Подходящий выбор материалов ядра и оболочки для изготовления многослойных наночастиц может позволить получать наноструктуры, которые поглощают электромагнитное излучение в видимом и инфракрасном диапазоне.

Другой тип наноструктур с сердечной оболочкой показан на рисунке 2.28, **f**, где ядро представляет собой небольшую (10-50 нм) металлическую наночастицу, такую как золото или серебро, и оболочка изготовлена из кремнезема.

Более сложные наноструктуры показаны на рисунке 2.28, **g** и **h**. Первые синтезируются путем покрытия ядра наночастицами Fe_3O_4 до образования сплошной оболочки. В последнем сердечник кремнезема окружен оболочкой из кремнезема со встроенными квантовыми точками и магнитными наночастицами (рис. **h**). Квантовые

точки и магнитные частицы вводятся в нанослой с использованием золь-гель-процесса и должны соответствовать определенным критериям для включения в оболочку. Наноструктуры, показанные на рисунке 2.28, **h**, могут найти применение в биомедицине в качестве зондов, чувствительных к изменениям магнитного поля и в то же время имеющих люминесцентные свойства.

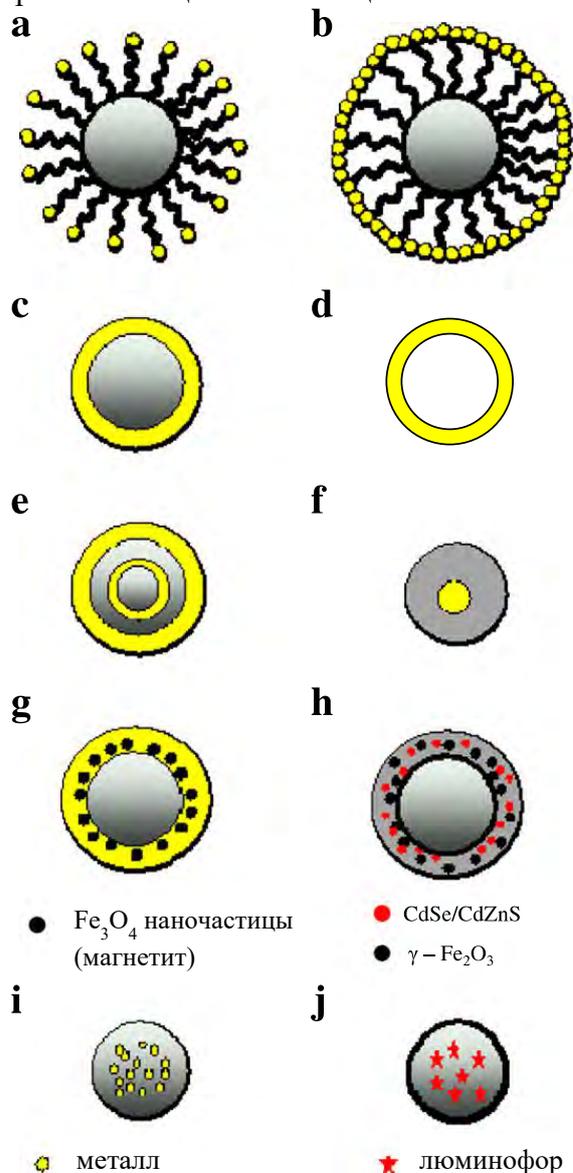


Рисунок 2.28 – Различные структуры нанооболочек (наночастиц ядро-оболочка):

(a) ядро с модифицированной поверхностью и прикрепленными наночастицами;
 (b) частица *a* после восстановления металлических частиц на ее поверхности;
 (c) непрерывный металлический нанослой на диэлектрическом сердечнике;
 (d) квантовый пузырь;
 (e) ядро-многослойная частица;
 (f) инкапсуляция мелких металлических наночастиц в более крупные диэлектрические частицы;
 (g) металлическая оболочка, содержащая магнитные наночастицы, на диэлектрическом сердечнике;
 (h) диэлектрическая оболочка, содержащая магнитные наночастицы и квантовые точки, на диэлектрическом сердечнике;
 (i) и (j) наночастицы металлов и органические молекулы люминофора, соответственно, инкапсулированные внутри одиночной диэлектрической частицы [Jankiewicz V.J. et.al. // *Advances in Colloid and Interface Science* 170 (2012) 28–47].

Другие типы наноструктур, которые могут быть описаны как многоядерные наноструктуры, показаны на рисунке 2.28, **i** и **j**. Эти типы наноструктур изготавливаются путем инкапсуляции большого количества металлических наночастиц или органических соединений (чаще всего люминофоров) в кремнеземе.

Получение нанооболочек

Наноструктуры с ядром и оболочкой могут быть изготовлены с использованием различных методов, включая химическое осаждение, осаждение, вызванное посевом, поэтапный синтез, обратное мицеллообразование, золь-гель-конденсация, сонохимический подход, химическое покрытие и др. Изготовление наночастиц часто

является многоступенчатым процессом, который требует строгого контроля над каждой стадией синтеза, чтобы получить структуры с желаемыми свойствами. Управление каждой стадией синтеза позволяет получать наноструктуры с узкой дисперсией размеров частиц и желаемой степенью покрытия поверхности ядра металлическими наночастицами и одновременно предотвращает чрезмерное осаждение и коагуляцию этих наночастиц. Несмотря на то, что существует много способов образования металлических наночастиц на диоксиде кремния, контроль их толщины и однородности по-прежнему остается очень сложной задачей.

Многостадийный синтез наноструктур с сердечником-оболочкой может быть выполнен, по крайней мере, четырьмя различными путями. На первом пути сначала синтезируется ядро, в нашем случае - аморфный кремнезем. Затем оксид кремния модифицируют органосиланами и наночастицы металла (часто золото) наносят на модифицированный сердечник. Металлические наночастицы, первоначально прикрепленные к поверхности ядра, становятся семенами для дальнейшего роста нанорасходов, синтезируемых путем восстановления ионов металлов. Оболочка также может быть изготовлена путем прямого восстановления ионов металлов на модифицированном сердечнике без первоначального осаждения металлических наночастиц.

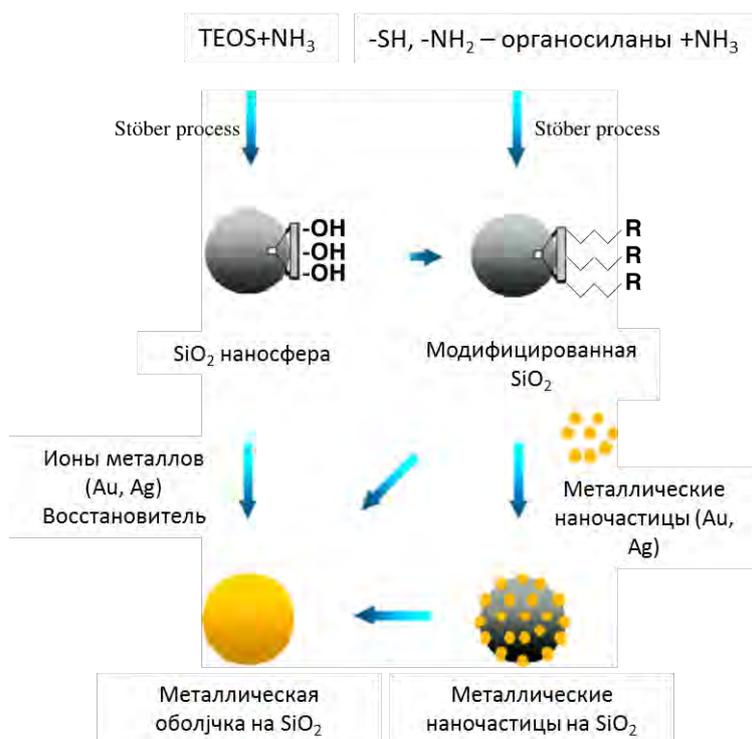


Рисунок 2.29 – Изготовление наноструктур из двуокиси кремния путем модификации поверхности сердцевин и осаждения металлических наночастиц [B.J. Jankiewicz et al. // *Advances in Colloid and Interface Science* 170 (2012) 28–47].

Два других метода, используемых для синтеза материалов ядра-оболочки, связаны первой стадией, в которой функциональные органосиланы используются в дополнение к тетраэтилортосиликату (TEOS) для получения химически функционализированных кремнистых ядер. Использование функциональных органосиланов позволяет получать химически модифицированные силиконовые ядра в одностадийном процессе. На следующих этапах синтеза изготовление металлической оболочки производится аналогично ранее описанным способам, то есть

непосредственно путем восстановления солей металлов или косвенно с использованием металлических коллоидов в качестве семян для дальнейшего роста наночастиц металла путем уменьшения содержания металлических солей. Частицы ядра и оболочки могут быть также получены путем прямого покрытия немодифицированных частиц диоксида кремния металлическим слоем. Прямое покрытие может быть выполнено, например, контролируемым осаждением, где синтез наночастиц оболочки осуществляется в присутствии частиц ядра. Предварительно гидролизованый материал оболочки осаждается на частицах ядра, которые действуют как нуклеофилы, способствующие образованию оболочки. Толщина оболочки зависит от концентрации реагентов и

количества частиц ядра. Частицы ядра имеют свойства, такие как люминесцентные свойства. Магнитные частицы оксида железа были покрыты силицированной оболочкой. Такие частицы имеют магнитные свойства, возникающие из ядра, а также оптические свойства, возникающие из оболочки.⁶³ Таким образом, функциональные материалы с новыми свойствами могут быть синтезированы с использованием различных комбинаций материалов, варьируя толщину оболочки. Здесь представлен краткий обзор свойств этих материалов.

Оптические свойства. Вероятно, наиболее важными характеристиками частиц ядра-оболочки является их способность поглощать или рассеивать электромагнитное излучение в видимых и инфракрасных областях спектра. Диапазон этих длин волн может быть адаптирован путем правильного выбора компонентов ядра и оболочки и, путем изготовления наноструктур правильно подобранными размерами.

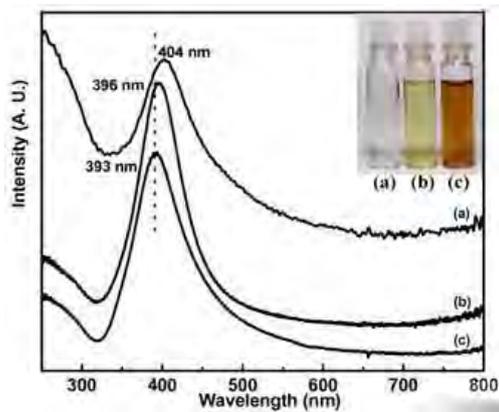


Figure 7. UV-Vis absorption spectra of nanosized silver particles. (The color of the solution arising from the particles.) Рисунок 2.30 – Спектры поглощения УФ излучения наноразмерных частиц серебра. Различные цвета, соответствующие разным размерам.

of gold nanoshells. Coating of metallic shells on silica allows one to tune the absorption band from visible to infrared region. Relative thickness of core-to-shell layer is a critical parameter in the position of the SPR band¹¹. Thus by changing the shell thickness, one can tune the SPR band position in the desired wavelength range (as shown in Figure 9). Metal nanoshells, especially those in the infrared region are well suited for biological applications, as this range of the electromagnetic spectrum is transparent to biological tissues.

Interaction between nanoparticles depends upon the separation between neighbouring particles⁵³. Thick coating of silica on the surface of metal particles, which leads to lesser separation. Dipole-dipole coupling between the particles is responsible for red shift of the SPR band. If the separation is large, the coupling is suppressed and the plasmon band is located nearly at the same position as the individual metal particle. By varying the thickness of the shell by a small value, the colour of the core-shell nanoparticles can be tuned from red to blue and violet.

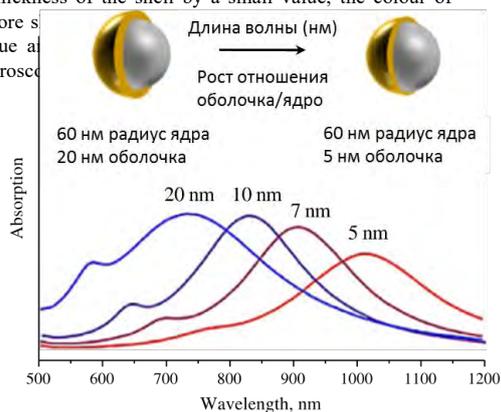


Рисунок 2.31 – Иллюстрация оптических резонансов различных размеров кремнеземных золотых оболочек (золотых наночастиц) в зависимости от толщины их оболочки [B.J. Jankiewicz et al. // Advances in Colloid and Interface Science 170 (2012) 28–47]

Покрывание металлических оболочек на двуокиси кремния позволяет настраивать полосу поглощения от видимой до инфракрасной области. Относительная толщина слоя сердцевина-оболочка чувствительна к положению полосы поверхностного плазмонного резонанса (ППР). Таким образом, изменяя толщину оболочки, можно настроить положение полосы ППР в желаемом диапазоне длин волн. Металлические наночастицы, имеющие плазмонный резонанс в инфракрасной области, хорошо подходят для биологических применений, поскольку этот диапазон электромагнитного спектра прозрачен для биологических тканей. Взаимодействие между наночастицами

зависит от разделения между соседними частицами. Толстое покрытие приводит к большему разделению металлических частиц, тогда как тонкое покрытие приводит к меньшему разделению. Дипольно-дипольная связь между частицами отвечает за красное смещение плазмонной полосы. Если частицы хорошо разделены (толстое покрытие), дипольно-дипольная связь полностью подавляется, а плазмонная полоса расположена почти в том же положении, что и отдельная металлическая частица. Изменяя толщину оболочки на малую величину, цвет частиц ядра оболочки может быть настроен с красного, розового, пурпурного на синий и в то же время изменения могут контролироваться спектроскопически, контролируя полосы поверхностного плазмонного резонанса.

Путем изменения отношения сердцевины к оболочке и общего размера наноскопов могут быть достигнуты сильные свойства рассеяния, которые приводят к резонансным длинам волн, генерирующих тепло. Изготовление наночастиц с конкретными антителами обеспечивает средство для молекулярной визуализации на основе рассеяния, которая обеспечивает специфический для молекулы контраст в нанометровой шкале.

Применение нанооболочек в медицине

• Лечение рака

Эта технология оценивается для лечения рака. Нанооболочки настроены на поглощение инфракрасных лучей при экспонировании из источника вне тела и нагреваются и вызывают разрушение ткани.

• Подтвержденная гидрогелем доставка

Нанооболочки можно легко внедрить в гидрогелевый полимер, содержащий лекарственное средство. Такой тип системы доставки можно использовать для нацеливания на опухолевые клетки.

• Диагностические цели

Они полезны для диагностических целей в иммуноанализах цельной крови, например, соединение золотых нанооболочек с антителами для обнаружения иммуноглобулинов в плазме и цельной крови.

Нанооболочки (преимущественно золотые наночастицы), конъюгированные с ферментами и антителами, могут быть встроены в матрицу из полипропилакриламида и акриламида, которые имеют температуру плавления немного выше температуры тела. Когда такая нанооболочка и полимерная матрица освещаются резонансной длиной волны, наночастицы поглощают тепло и нагревают полимер. Это приводит к разрушению полимерной сетки и высвобождению лекарственного средства. В системах доставки лекарств на основе оболочек лекарственное средство может быть инкапсулировано или адсорбировано на поверхности оболочки. Оболочка взаимодействует с лекарственным средством через специфическую функциональную группу или методом электростатической стабилизации. Когда он контактирует с биологической системой, он направляет препарат.

В приложениях для обработки изображений наночастицы могут быть помечены специфическими антителами для пораженных тканей или опухолей. Когда эти наночастицы вводят в организм, они прикрепляются к больным клеткам и могут быть отображены. Как только опухоль обнаруживается, она облучается резонансной длиной волны нанооболочек. Это приводит к локальному нагреванию опухоли, и она разрушается. Сила, необходимая для уничтожения пораженных клеток, почти вдвое меньше, чем требуется для уничтожения здоровых клеток. Обычные методы лечения опухолей, такие как химиотерапия или лучевая терапия, имеют различные побочные

эффекты, такие как существенная потеря волос, отсутствие аппетита, диарея и т. Д. Процесс нападения на опухоль также приводит к потере многих здоровых клеток. Нанооболочки предлагают эффективную и относительно безопасную стратегию для лечения этих заболеваний.

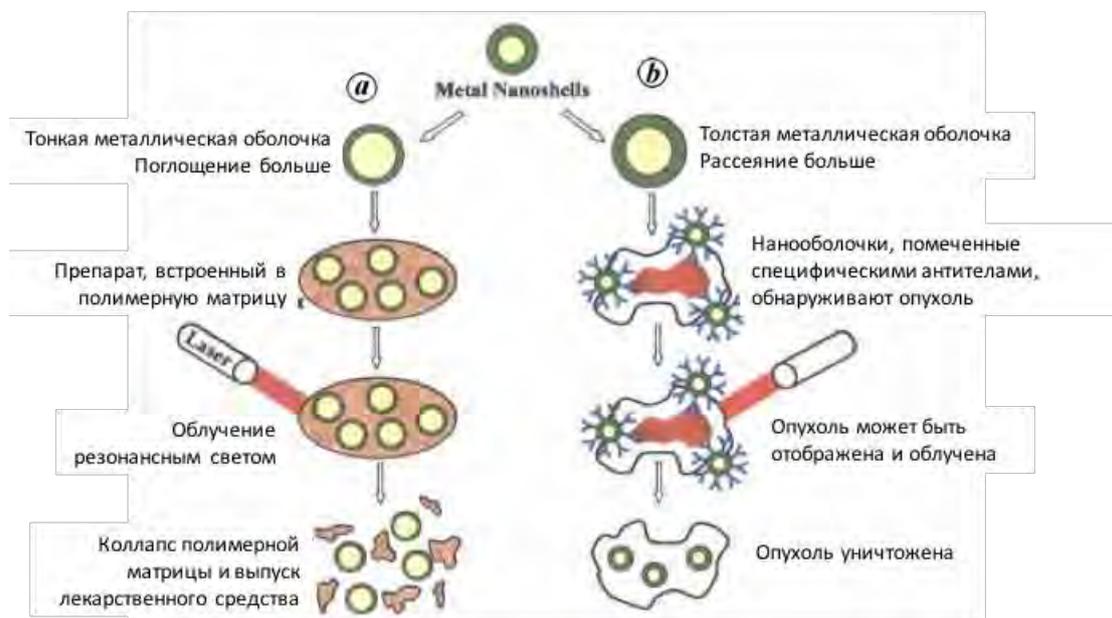


Рисунок 2.32 - Система доставки лекарств и изображений на основе нанооболочек

Таким образом, нанооболочки могут быть использованы для лечения раковых заболеваний, направленной доставки лекарств и в диагностических целях. Оптическая визуализация с помощью нанооболочек дает возможность для неинвазивных изображений с высоким разрешением *in vivo* при относительно низкой стоимости.

Контрольные вопросы к разделу 2

1. Что такое фуллерен? Чем отличаются молекулы C_{60} и C_{70} ?
2. каковы особенности фуллеренов?
3. Что такое фуллериты?
4. Охарактеризуйте структурные особенности одностенных и многостенных углеродных нанотрубок в сравнении с другими структурными состояниями углерода (алмаз, графит, фуллерены)?
5. Каковы различия в способах получения фуллеренов и углеродных нанотрубок?
6. Что такое квантовая точка?
7. Каковы основные способы получения квантовых точек?
8. Каково основное применение квантовых точек в медицине?
9. Что из себя представляют нанооболочки? Каково их отличие от квантовых точек?
10. Для чего могут быть применены нанооболочки в медицине?
11. Назовите основные способы получения металлических наночастиц.
12. Перечислите характерные области применения металлических наночастиц.
13. Обладают ли металлические наночастицы преимуществом перед нанооболочками?

3 ПРИРОДНЫЕ НАНОКРИСТАЛЛЫ

3.1 Нанокристаллы в живой и неживой природе

Кристаллические наночастицы неорганических веществ довольно широко распространены в природе. Чаще всего, они распределяются в атмосфере, образуя наноаэрозоли. В значительных количествах содержатся наночастицы в гидротермальных растворах, обычно имеющих температуру около 400°C. Однако, при охлаждении растворов, наночастицы укрупняются, становясь визуально наблюдаемыми. Также они существуют в горных породах и магме.

В горных породах наночастицы образуются в результате процессов химического выветривания кремнезема, алюмосиликатов, магнетитов и других видов минералов. Кроме того, кристаллические наночастицы существуют в космосе, где они образуются при физических процессах, включающих ударный механизм, а также электрические разряды и реакции конденсации, происходящие в солнечной туманности.

В качестве примера слоистого наноматериала можно привести слюды – группа минералов-алюмосиликатов, имеющих пластинчатый облик, отличающаяся тем, что представляющие их слоистые макрообъекты способны расщепляться на чрезвычайно тонкие листочки (нанообъекты), сохраняющие гибкость, упругость и прочность.

Минерализованные природные материалы, такие как раковины, кораллы и кости: многие из этих материалов образованы кристаллами карбоната кальция, которые самоорганизуются вместе с другими природными материалами, такими как полимеры, для формирования увлекательных трехмерных архитектур. Например, выращивается слой белковых клеток, поддерживаемый полисахаридным полимером, таким как хитин. Белки действуют как нано-сборочный механизм для контроля роста кристаллов карбоната кальция. Вокруг каждого кристалла остается сотовая структура белка и хитина. Эта относительно «гибкая оболочка» является фундаментальной для механических свойств оболочки и смягчает растрескивание. Размер каждого кристалла составляет около 100 нм. В результате перламутр моллюсков имеет необычные физические свойства (прочность, сопротивление сжатию и т. д.).

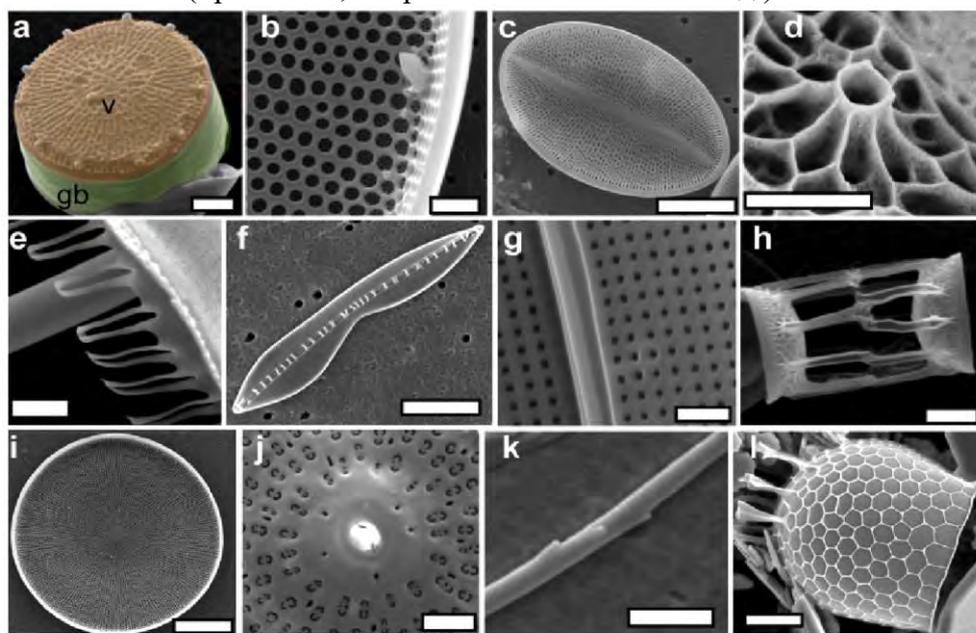


Рисунок 3.1 - Морфологическое разнообразие диатомовых водорослей [Hildebrand M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4855–4874].

Цвета, видимые у опалов и бабочек, напрямую связаны с их тонкой структурой, которая обнаруживает упакованные наноструктуры, которые действуют как дифракционная решетка и вызывают переливание. В случае опалов это происходит из-за упакованных кварцевых сфер в нанометровом диапазоне, однородных по размеру и расположенных в слоях.

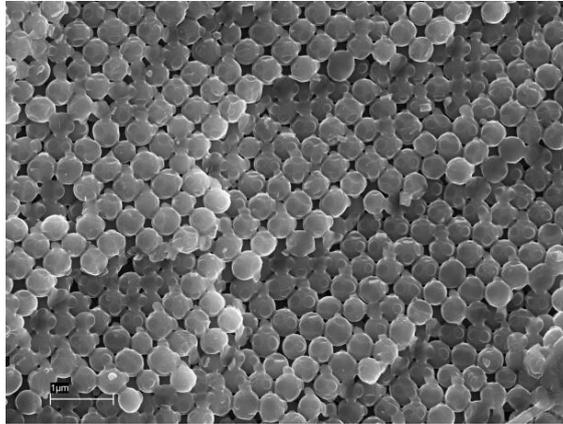


Рисунок 3.2 - Микроскопические силикатные бусины в опале.

Что касается бабочек, то их крылья содержат тысячи различных ориентированных трехмерных персональных гироскопических фотонных кристаллов. Бабочки вида *Caenorhabditis elegans* разработали замечательные биофотонные гироскопические наноструктуры в своих крыльях, которые только недавно были воспроизведены в результате производства наноразмерных добавок. Эти наноструктуры выборочно отражают части видимого спектра, чтобы дать им характерный не радужный, матово-зеленый вид.

В смене цвет хамелеона играют значительную роль клеточные пигменты иридоциты или гуанофоры, которые содержат кристаллы гуанидина. Эти кристаллы обеспечивают серебристую или золотистую окраску. Под давлением и воздействием химических соединений кристаллы могут менять местоположение в хромофоре. При увеличении между ними расстояния изменяется и спектр отражаемого кожей цвета. Чем выше зазор, тем выше смещение от синей части спектра к зеленой и затем — к красной.

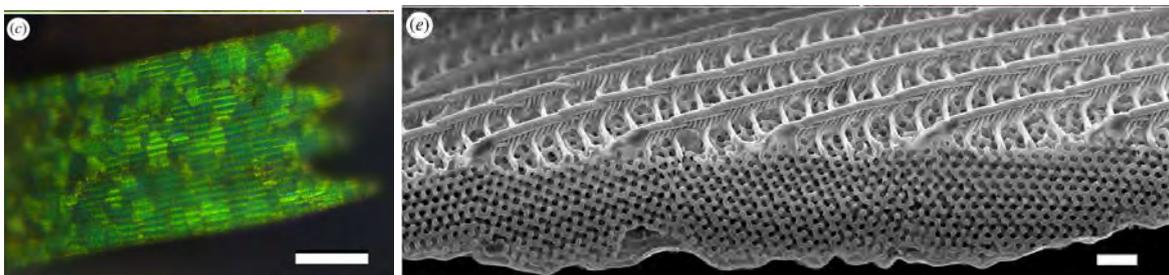
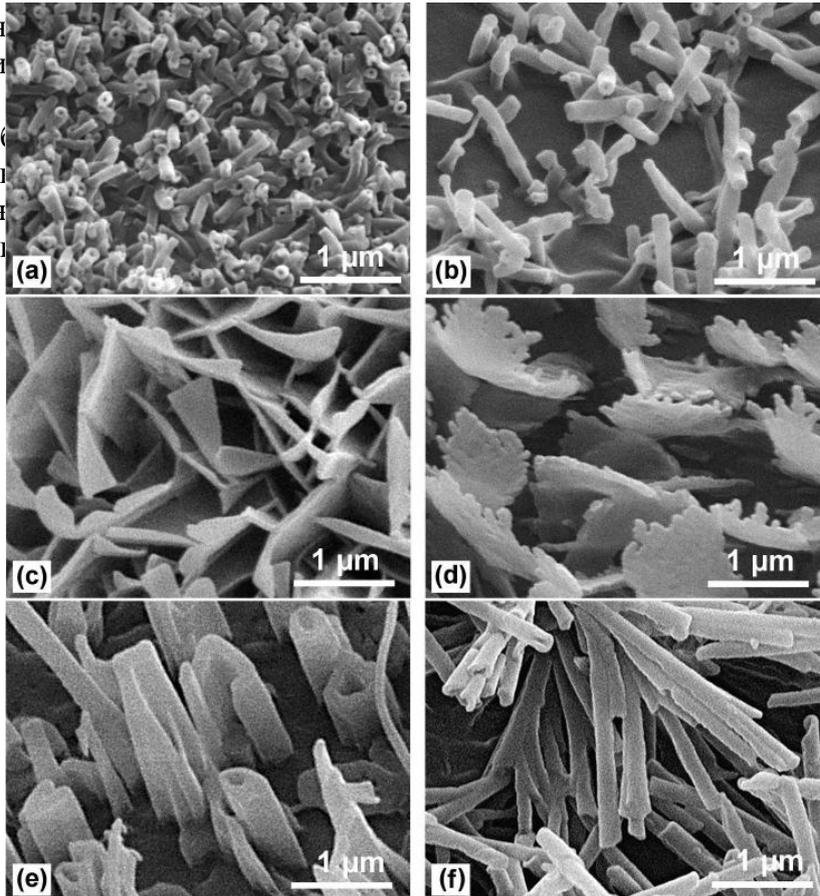


Рисунок 3.3 - (а) оптическая микрофотография с высоким увеличением, показывающая, что характерный зелено-желтый цвет возникает из многих отдельных областей фотонного кристалла; (б) СЭМ изображение цветной чашуйки крыла, показывающее ребристую верхнюю поверхность, волнистую нижнюю пластину и пять пористых единичных досок гироскопа в разных ориентациях [R. W. Corkey et. al. // Interface Focus. 2017. V.7. №4.]

Фотонные структуры растений и животных. Разноцветная структура тропических хамелеонов и также обнаружены радужных перьев.



kane molecules form fl... проявление secondary alcohols and... тьев бегонии, which inhibit a tight p... resulting layers have a st... circular cross-section (Fi... гоносиков до... и бактерии.

Рисунок 3.4 - Кристаллы эпикутикулярного воска. Верхняя сторона листа лотоса (a) имеет самую высокую плотность кристаллов воска и наименьшие расстояния между ними [Beilstein J. Nanotechnol. 2011, 2, 152-161].

Еще одним замечательным примером нанокристаллов в живой природе являются листья лотоса; (b) Lotus underside ca. 63 tubules per 10 µm²; (c) Euphorbia myrsinites ca. 50 platelets per 10 µm²; (d) Euphorbia myrsinites ca. 47 platelets with overhangs per 10 µm²; (e) Brassica oleracea ca. 22 tubules and tubules with overhangs per 10 µm²; (f) Lotus leaf ca. 50 tubules per 10 µm². The larger spacing between the wax crystals of the other surfaces compared to the lotus upper side is obvious.

Поверхностные свойства лотоса были впервые исследованы Вильгельмом Бартлотом. В 1997 году он опубликовал статью, в которой впервые описал «эффект Лотоса», ответственный за самоочищающиеся свойства листьев лотоса. В своей первоначальной работе Бартлотт показал, что самоочищающиеся свойства растения лотоса производятся комбинацией микроструктуры листьев и эпидермальных клеток на их шероховатой поверхности.

Совместно с профессором Дэвидом Бэнном (David Banno) мы исследовали лотосовый воск с помощью ЯМР спектроскопии. The effects on the crystal structure should be even stronger for the nonacosanediols. Although the secondary alcohols (nonacosan-10-ol and nonacosanediols) contain polar OH-groups in their molecules, the resulting wax tubules are known to feature strong and relatively stable water repellency, particularly the diols of the lotus leaf. This seems paradoxical, since the diols are more hydrophilic than the primary alcohols.

Следствием этого является то, что капли воды скатываются с поверхности листа и при этом удаляют грязь с нее. Этот эффект, «самоочищающийся», делает лист лотоса чистым и устойчивым к грязи.

Еще одно явление в живой природе, о котором следует упомянуть - это магнетосомы. Существуют бактерии, обладающие магниточувствительностью. Как оказалось, внутри бактерии заключены крошечные частицы магнетита. Размер каждой такой частицы составляет всего 50 нм с каждой стороны. У разных бактерий это могут быть различные соединения железа.

Они содержат в своих молекулах полярные метильные группы [11,18]. In contrast, primary alcohols such as the widespread octacosan-1-ol, which occurs in many platelet-shaped epicuticular waxes, can present the OH-group on the surface, e.g., if they are in contact with a polar environment (water). Holloway (1969) [19] studied the hydrophobicity of various diols and only 22% of the diols were hydrophobic; the underside of the lotus leaf contains only 15% of various diols. A diol on the upper side wax and may be an ester.

Figure 11: Chemical composition of the wax on the upper and lower side of the lotus leaf. The upper side wax contains 15% of various diols and 85% of primary alcohols. The lower side wax contains 22% of various diols and 78% of primary alcohols.

быть либо гранулы магнетита (Fe_3O_4) либо же гранулы грейгита (Fe_3S_4). Эти гранулы окружены липопротеиновой мембраной.

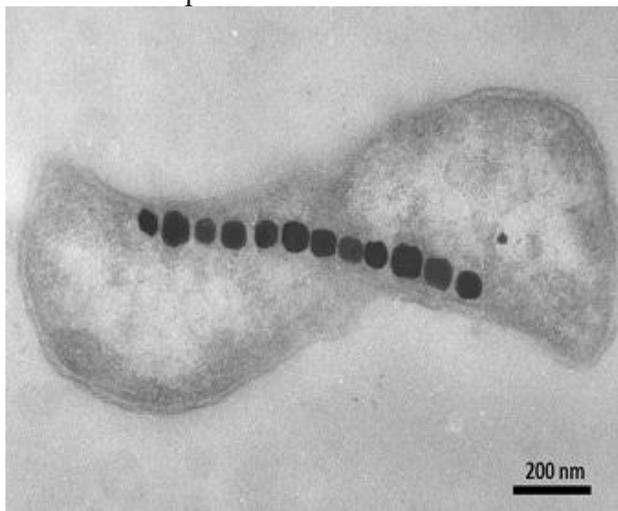


Рисунок 3.5 - Пример магнитотактической бактерии, содержащей цепочку магнетосом.
[<https://nplus1.ru>]

Органы, где синтезируются кристаллы, носят название магнетосомы. Внутри бактерий они могут быть объединены в цепочки, а в клетках магнитотактических бактерий их число может насчитывать несколько десятков или даже сотен (у одной из бактерий, *Candidatus Magnetospira magnetotacticus*, обнаружено свыше тысячи магнетосом). Так вот, кристаллы магнетита и грейгита выстраиваются в организме таких бактерий вдоль цепочки, ориентируясь параллельно магнитными дипольными моментами. Обычно в клетке содержится от 15 до 20 кристаллов магнетита, которые вместе действуют как игла компаса, помогая бактерии ориентироваться относительно геомагнитных полей, и таким образом упрощая им поиск их излюбленной микроаэрофильной среды обитания. Частицы магнетита также обнаружены в эукариотических магнитотактических водорослях, клетки которых содержат несколько тысяч кристаллов.

3.2 Наноглины

Глинистые минералы — группа водных силикатов, слагающих основную массу глинистых отложений и большей части почв и определяющих их физико-химические, механические и др. свойства.

Глинистые минералы являются продуктом выветривания преимущественно алюмосиликатов и силикатов магматических и метаморфических горных пород на дневной поверхности. В процессе выветривания глинистые минералы испытывают стадийные преобразования структуры и химического состава в зависимости от изменения физико-химических условий среды выветривания и седиментации. Размеры частиц глинистых минералов в глинах большей частью не превышают 0,01 мм. По кристаллической структуре глинистые минералы относятся к слоистым или псевдослоистым силикатам.

Глины классифицируют по составу, происхождению, окраске, по их практическому использованию. Если один из минералов преобладает, глины называют по этому минералу, например, каолинитовая, галлуазитовая и т.д. Чаще всего глина представлена смесью трёх и более минералов, т.е. является полиминеральной. Обычно в глине присутствуют примеси, обломки различных горных пород или минералов,

органические вещества и новообразованные минералы, при большом содержании которых происходит переход от собственно глины к мергелям, глинистым пескам, глинистым углям и др. От химического, минералогического и гранулометрического состава глин зависят их многочисленные физико-химические и технологические свойства (пластичность, набухание, усадка, спекаемость, огнеупорность, вспучиваемость, адсорбция и др.), которые и определяют промышленные применения глины и глинистых пород.

Глинистые материалы разделяют по строению на несколько групп.

- *Группа каолинита* (каолинит, галлузит) с пакетом, состоящим из одного слоя октаэдров и одного слоя тетраэдров. Пакеты прочно связаны между собой и плотно прилегают друг к другу, в результате чего молекулы воды и катионы металлов не могут входить в межпакетное пространство и минерал не набухает в воде, а также обладает низкой ёмкостью катионного обмена (ЕКО).

Каолинит — глинистый материал из группы водных силикатов алюминия. Химический состав $A_4[Si_4O_{10}](OH)_8$; содержит 39,5% Al_2O_3 , 46,5% SiO_2 и 14% H_2O . Каолинит образует землистые массы, в которых при больших увеличениях под электронным микроскопом обнаруживаются мелкие шестигранные кристаллы.

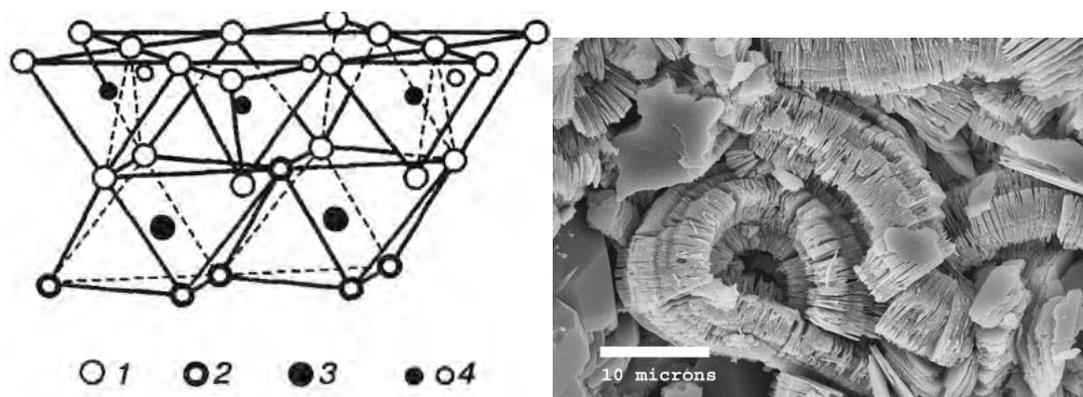


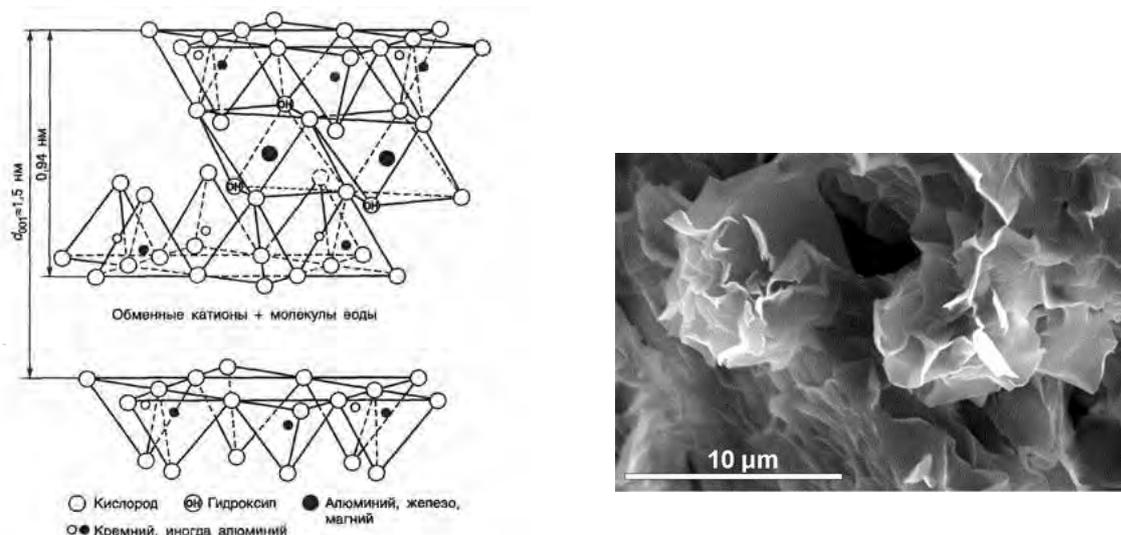
Рисунок 3.6 - Структура каолинита: 1 - кислород, 2 - гидроксил, 3 - алюминий, 4 - кремний [<http://zilant.kpfu.ru>].

Структура состоит из двух чередующихся сеток - тетраэдрической и октаэдрической. При этом между кислородным слоем тетраэдрической сетки и гидроксильной поверхностью октаэдрической сетки возникает водородная связь, делающая структуру каолинита достаточно "жесткой", не набухающей, с неизменным межплоскостным расстоянием $d_{001} = 7,1$ А. Изоморфные замещения в структуре каолинита развиты слабо или вовсе отсутствуют.

- *Группа монтмориллонита* или группа смектита. Особое место в нанотехнологиях занимает представитель этой группы *бентонит* - природный глинистый материал, влагоабсорбент, использующийся в различных областях промышленности, основным компонентом которого является монтмориллонит.

Структуру монтмориллонита можно представить следующим образом: один слой силиката представляет собой два слоя тетраэдров, обращённых друг к другу остриём. Связь между ними достаточно слаба, поэтому в достаточно большое межмолекулярное расстояние могут проникать различные частицы: ионы, молекулы, так и наночастицы. Это обуславливает высокую способность бентонитовых глин к сорбции, набуханию и ионному обмену. В элементарную ячейку бентонита входят три пластины, которые образуют пакет из тетраэдров $[AlSi_3O_4]$. Трёхслойный пакет имеет отрицательный

заряд, обусловленный замещением трёхвалентного железа и алюминия двухвалентными атомами магния.



Благодаря отрицательному заряду на поверхности пакетов глины может происходить сорбция положительных катионов металлов, что обуславливает сорбирующие возможности бентонитов как таковых. При взаимодействии с водой образуются гидратные оболочки вокруг катионов, и агрегат пакетов набухает, что и представлено на рисунке.

Бентонит способен набухать в воде в несколько десятков раз, а использование в качестве полимерной матрицы – гидрогеля, дает возможность получать материалы, имеющие водопоглощающие характеристики в несколько сотен раз, превышающие массу исходного материала.

В сухом состоянии, а также при небольшом набухании пластинчатые кристаллы бентонита образуют, так называемые, «стопки». При дальнейшем набухании происходит разупорядочивание пластин.

Модификация поверхности бентонитовых глин позволяет расширить уже имеющиеся области применения материала. В частности, введение, в состав глин различных видов частиц металлов позволяет получать материалы с уникальными свойствами. Так, в частности, межмолекулярное пространство может быть использовано для выращивания наночастиц серебра. Атомы металла объединяются в наночастицы и связываются со слоями самого глинистого материала. Из-за возникновения этой связи серебро удерживается между слоями и не образует малоактивных конгломераций и не агрегируется. В основе образования подобных наночастиц лежит механизм самопроизвольного катионного обмена, не требующий сложных химических реакций.

- *Группа гидросл* d также с трёхслойным пакетом.

Структура представителей этой группы такая же, как и у монтмориллонита: состоит из 2-х тетраэдрических сеток и одной октаэдрической сетки, заключённой между ними. В отличие от монтмориллонита у представителей данной группы в межслоевом комплексе преобладает K^+ . Большинство изоморфных замещений происходит в октаэдрическом слое, следовательно, отрицательный заряд сосредоточен ближе к поверхности слоя (чем у монтмориллонита). Поэтому слюдоподобные слои притянуты сильнее, следовательно, в межслоевое пространство попадает не так много воды,

поэтому структура гидрослюдов - "слабо набухающая". Основные активные поверхности: боковые сколы и базальные поверхности.

- *Группа хлорита* с четырёхслойной набухающей структурой.

Хлориты (от греч. "хлорос" - зелёный, за окраску) - большая группа слюдоподобных минералов из подкласса листовых силикатов. В семействе хлоритов более 25 минералов и большое число разновидностей. Это слоистые алюмосиликаты (водные метаалюмосиликаты) Mg, Fe, A; иногда содержат Ni или Cr. Характерно отсутствие щелочей и кальция.

Кристаллическая структура представляет собой чередование отрицательнозаряженных трёхслойных пакетов (два тетраэдрических и один октаэдрический слой) и промежуточных положительнозаряженных октаэдрических слоёв бруситового ($Mg(O,OH)_6$) или гиббситового ($Al(OH)_6$) состава. Структура типа 2:1:1. Положительнозаряженные бруситовые/гиббситовые слои лишь частично компенсируют отрицательный заряд.

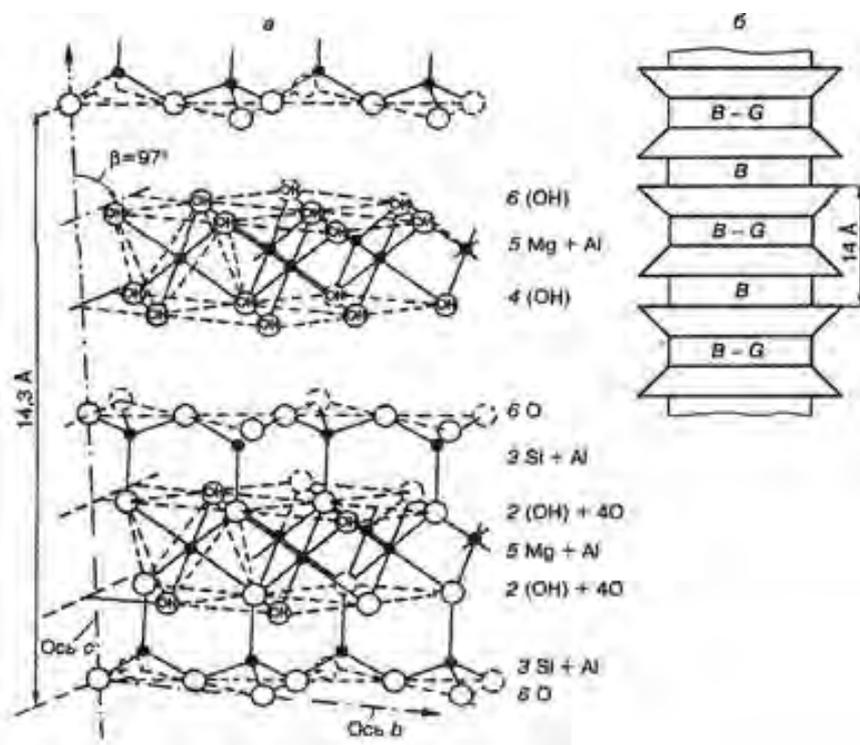


Рисунок 3.8 - Структура хлорита.

Наноглины легкодоступны и экологически чистые, недорогие химические вещества, поэтому нашли применение во многих областях, включая медицину, фармакологию, косметику, в процессах катализа, при изготовлении упаковки для пищевых продуктов и в текстильной промышленности.

Наноглины и полимерные нанокомпозиты применяются для очистки сточных и промышленных вод от ионов поливалентных металлов, а также радионуклидов. Бентониты применяют для получения композиций, используемых в качестве ионообменных смол, коагулянтов и т.д. Использование бентонитов непосредственно или полимерных композиций, содержащих бентонит, достигают удаление до 100% тяжелых металлов и вредных органических веществ из сточных вод.

Использование бентонитов и материалов его содержащих приводит к удалению ионов Ni^{2+} из сточных вод до 60%. Также использование бентонит-содержащих

композитов позволяет удалять из сточных вод органические примеси, красители, белки и т.п.

Модификация наноглин приводит к получению материалов для адресной доставки лекарственных препаратов.

В настоящее время существующие раневые покрытия не удовлетворяют значительному ряду требований, например, таким как, достаточная сорбционная емкость биологических жидкостей, атравматичность, эластичность, мягкость и т.п. Наличие в ранах скопления значительного количества жидкости (лимфа, кровь, гной и т.д.), являющегося средой для размножения патогенных микроорганизмов, препятствует заживлению повреждений и выздоровлению пациента, а также, дополнительно, может привести к повторному заражению и распространению инфекций по кровеносной системе. Именно поэтому при создании современных материалов для лечения ран и ожогов требуется не только повышенная сорбционная способность для своевременного удаления физиологических жидкостей из области повреждения, но и придание используемым предметам бактерицидных характеристик.

Введение, при получении полимерного композиционного материала (ПКМ), модификатора – бентонита улучшает не только физико-механические характеристики композита, такие как, прочность, эластичность, сохранение формы образца в набухшем состоянии и т.д., но и повышает сорбционную емкость гидрогелевых композиций. А использование модифицированного бентонита, например, ионами или наночастицами серебра, позволяет значительно расширить эксплуатационные возможности, создаваемых ПКМ, придавая им бактерицидные свойства.

3.3 Гидроксиапатит

Неорганических веществ, накапливаемых в значительных количествах живыми организмами, не так уж много. К ним относятся: карбонат кальция - из него состоят кораллы и ракушки подавляющего большинства моллюсков; оксалат кальция, встречающийся в растениях, а также у млекопитающих (например, в составе камней, образующихся в почках); двуокись кремния, из которой образованы скелеты большинства морских одноклеточных организмов, в частности радиолярий; сульфаты щелочноземельных металлов (встречаются в некоторых растениях и медузах); оксиды железа (присутствуют в бактериях, моллюсках, некоторых растениях) и, наконец, фосфаты кальция - основной строительный материал костей и зубов всех позвоночных животных.

Наиболее важные минералы фосфора - апатит $Ca_5(PO_4)_3X$, где X - это фтор, реже хлор или гидроксильная группа; и фосфорит, основа которого - ортофосфат кальция ($Ca_3(PO_4)_2$).

Гидроксиапатит является членом семейства апатитов (состоит из Ca и фосфатов) с общей формулой $Ca_5(PO_4)_3OH$ и формулой элементарной ячейки $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. В элементарной ячейке гидроксипапатита Ca и фосфаты устроены таким образом, что четыре атома Ca окружены девятью атомами кислорода фосфатных фрагментов в положении M1, а остальные шесть атомов Ca окружены остальными шестью атомами кислорода фосфатные остатки в положении M2. M1 и M2 являются кристаллографическими положениями для всех атомов Ca. Независимо от его происхождения, гидроксиапатит содержит следы примесей, таких как ионы фосфита (PO_3^{3-}), хлорид (Cl^-) и фторид ионы (F^-) и ионы гидроксила (OH^-).

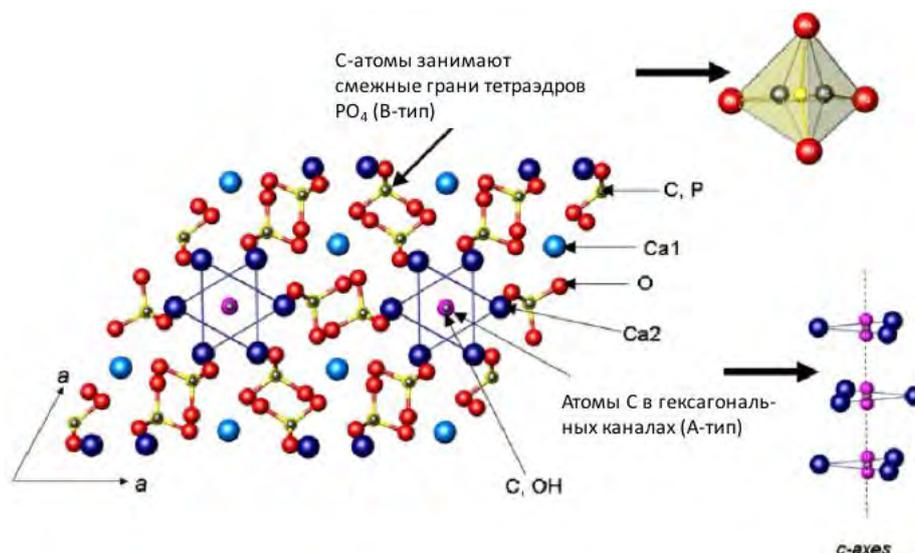


Рисунок 3.9 – Кристаллическая структура гидроксиапатита [Markovic S. et.al. // Biomedical Materials 2011. 6(4):045005.]

Главное отличие биологического апатита от просто апатита заключается в их химическом составе. Многочисленными исследованиями установлено, что в биологическом апатите часть ионов кальция, фосфата или гидроксида замещена другими ионами. Например, места ионов кальция могут занимать ионы стронция, магния, натрия или калия; ионы фосфата частично замещены ионами карбоната, а в качестве X-ионов присутствуют гидроксид, фторид, хлорид или даже карбонат. Компенсация электрических зарядов в биологическом апатите происходит путем образования необходимого количества ионных вакансий, что приводит к нестехиометрическому (то есть переменному) химическому составу биологического апатита.

Именно поэтому невозможно говорить о точном химическом составе биологического апатита. Более того, химический состав сильно зависит и от вида твердой ткани; он различен для зубов и костей. В среднем кости человека и млекопитающих содержат 60-70% фосфатов кальция, 20-30% коллагена и до 10% воды (значения меняются в зависимости от возраста, питания, состояния здоровья).

Кости - самые крупные твердые части тела человека и млекопитающих. В организме у них две основные функции: механическая поддержка тела и хранилище неорганических ионов. Кости млекопитающих - это композитный материал, содержащий органическую (в основном белок коллаген) и неорганическую (фосфаты кальция) фазы. Около 30 % основного вещества составляют органические соединения, преимущественно в форме коллагеновых волокон. Остальные 70 % - неорганические, главный неорганический компонент кости представлен кристаллическим гидроксиапатитом, т.е. $3[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)]\text{Ca}(\text{OH})_2$, и аморфным фосфатом кальция; но в кости также содержатся в различных количествах натрий, магний, калий, хлор, фтор, карбонат и цитрат. В этом композите фосфаты кальция придают костям механическую прочность, твердость, жесткость и высокую сопротивляемость к сжимающим нагрузкам, а коллаген - некоторую эластичность и вязкость. В отличие от кости керамика, на 100% состоящая из фосфатов кальция, хрупка и легко разрушается при ударной нагрузке или изгибании. Внутри материал костей пористый, и эти поры заполнены жидкостью, которая играет роль смазки, что, в свою очередь, дополнительно улучшает пластические свойства костной ткани.

Считается, что рост кости начинается с формирования некоего каркаса из закрученных в спирали молекул коллагена, внутри которого зарождаются и растут пластинчатые нанокристаллы биологического апатита. Плоские нанокристаллы апатита - толщина некоторых составляет всего 2-4 нанометра - уложены параллельно друг другу и располагаются между собранными в пучки нитевидными молекулами коллагена.

Второе по значимости место (после костей) в твердых тканях живых организмов занимают зубы. С химической точки зрения структура зубов человека и всех млекопитающих оказалась сложнее, чем структура кости: зубы состоят из наружной очень твердой части, называемой эмалью, и внутренней более мягкой части, называемой дентином. Химический состав и свойства дентина и кости довольно близки, в то время как химический состав зубной эмали сильно отличается, приближаясь к составу чистого апатита (до 95 мас.%). Именно поэтому зубная эмаль - самый твердый материал в организме человека и млекопитающих. Дополнительную твердость ей придают ионы фтора, благодаря чему образуется наименее растворимая и наиболее твердая форма апатита - фторапатит.

Способы получения гидроксиапатита

Методы получения гидроксиапатита можно классифицировать на 5 групп:

- сухие методы (с двумя подгруппами);
- влажные методы (с шестью подгруппами);
- высокотемпературные процессы (с двумя подгруппами);
- методы синтеза на основе биогенных источников;
- и комбинированные процедуры.

Сухие методы не используют растворитель, в отличие от влажных методов. Характеристики порошка, синтезированного сухим методом, не сильно зависят от параметров обработки, поэтому большинство сухих методов не требуют точно контролируемых условий, что делает их пригодными для массового производства порошков. Поэтому ряд исследователей адаптировали известные сухие методы, включая твердофазный синтез и механохимический процесс, для получения частиц гидроксиапатита.

Твердотельный метод синтеза, как относительно простая процедура, может быть использована при массовом производстве порошка гидроксиапатита. В типичной методике предшественники сначала измельчают, а затем прокаливают при очень высокой температуре (например, 1000° С). Предшественниками могут быть кальций- и фосфатсодержащие химикаты разных типов или просто предварительно приготовленная соль Са₃(PO₄)₂. Высокая температура прокаливания приводит к образованию хорошо кристаллизованной структуры. Общий процесс показан на слайде. В качестве недостатка порошок, синтезированный твердофазной реакцией, часто проявляет гетерогенность в своем фазовом составе из-за малых коэффициентов диффузии ионов в твердой фазе.

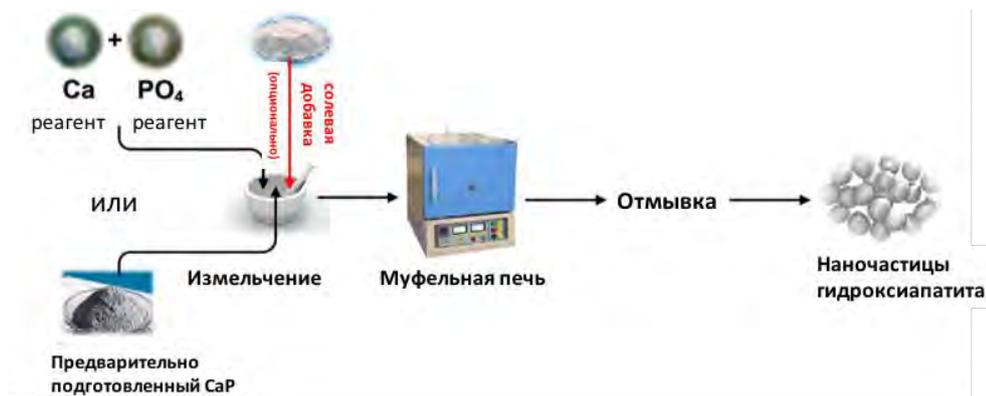


Рисунок 3.10 – Получение порошка гидроксиапатита через твердотельный метод [Sadat-Shojai M et al. // Acta Biomater (2013), V.9. №8. P. 7591-7621].

Механохимический процесс представляет собой также простой сухой метод изготовления различных современных материалов, таких как нанокристаллические сплавы и керамика. В отличие от твердотельного метода, в котором обычно образуются гетерогенные частицы с неправильной формой, порошок, синтезированный с использованием механохимического пути, обычно обладает четко определенной структурой. В типичном процессе материалы измельчают на планетарной мельнице, в то время как молярное соотношение между реагентами поддерживается в стехиометрическом соотношении. Основные переменные обработки включают тип реагентов, тип фрезерной среды, тип и диаметр фрезерных шариков, тип атмосферы, продолжительность операций фрезерования и интервальные паузы, отношение массы порошка к шару и скорость вращения.

Как упоминалось ранее, порошок гидроксиапатита, полученный из типичного сухого метода, обычно имеет большие размеры и нерегулярную форму. Поэтому влажные способы обычно применяют для получения частиц гидроксиапатита, имеющих наноразмерную структуру с регулярной морфологией.



Рисунок 3.11 – Получение порошка гидроксиапатита с помощью механохимического метода [Sadat-Shojai M et al. // Acta Biomater (2013), V.9. №8. P. 7591-7621].

Среди многих различных влажных процессов, разработанных для синтеза гидроксиапатита, предлагается использовать эмульсионный метод для более эффективного уменьшения размера частиц, контроля морфологии и ограничения агломерации частиц гидроксиапатита. Кроме того, условие простоты и мягкого синтеза без каких-либо высокотемпературных требований во время основной процедуры делает метод эмульсии подходящим методом. Гидрофобный монослой, окруженный наночастицами (то есть поверхностно-активными веществами), впоследствии может

быть легко удален путем прокаливания, в течение которого получающийся порошок также может незначительно увеличиваться в размерах кристаллитов и частиц.

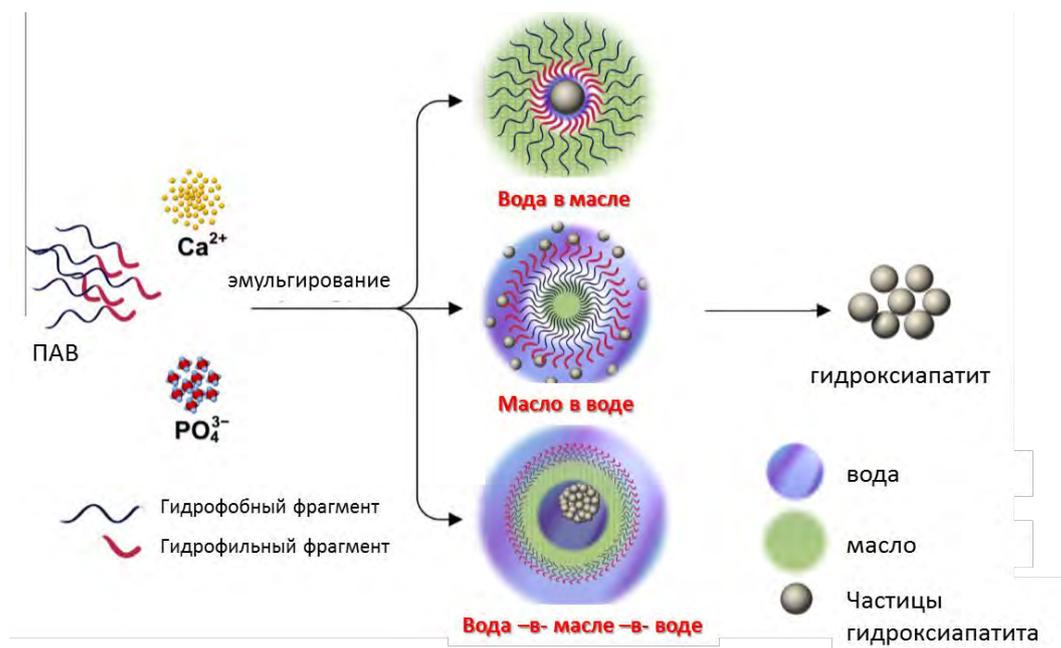


Рисунок 3.12 – Три основных пути эмульгирования в эмульсионном синтезе наночастиц гидроксиапатита [Sadat-Shojai M et al. // Acta Biomater (2013), V.9. №8. P. 7591-7621].

Применение гидроксиапатита в медицине

Поскольку неорганический компонент костей и зубов человека и млекопитающих состоит из фосфатов кальция биологического происхождения, очевидно, что с точки зрения биосовместимости (то есть способности живых организмов принимать чужеродные вещества без отторжения) искусственные заменители костей и зубов (имплантаты), сделанные из фосфатов кальция, должны быть оптимальными. Так оно и есть, однако имплантаты, изготовленные из чистых фосфатов кальция, практически не применяют в медицине: во-первых, они слишком хрупкие, а во-вторых, из них трудно изготовить изделия заданной формы.

Существуют следующие "обходные" пути для преодоления неприемлемых механических свойств фосфатов кальция.

Имплантат можно сделать из какого-нибудь прочного материала (титан, нержавеющая сталь и т.д.), а чтобы сделать его биосовместимым, покрыть сверху (например, путем плазменного напыления или осаждением из пересыщенного раствора) слоем фосфатов кальция. В этом случае все механические нагрузки лягут на прочную металлическую сердцевину, а поверхностный слой фосфатов кальция будет способствовать биосовместимости. Таким способом изготавливают, например, искусственные тазобедренные суставы и имплантируемые в десны втулки для крепления на них искусственных (обычно сделанных из керамики) зубов.

Можно пойти и по пути, проложенному природой, и приготовить органоминеральный композит, состоящий из фосфатов кальция и какого-либо биологически совместимого или хотя бы инертного полимера. Простейший способ приготовления - когда добавляют порошкообразный фосфат кальция в раствор или расплав полимера и тщательно перемешивают образовавшуюся смесь, а затем

формируют готовые изделия. Такие композиты уже существуют, и их пытаются использовать для изготовления небольших костей.

Чтобы исправить мелкие дефекты крупных костей, например, заполнить трещины либо восстановить искусственно удаленные небольшие фрагменты, используют вязкие суспензии фосфатов кальция в водном растворе какого-либо биологически совместимого полимера (например, крахмала). Такие суспензии можно вводить шприцем в места костных дефектов, и тогда остеокласты и остеобласты используют их как строительный материал, чтобы построить новую кость.

Помимо использования в качестве имплантирующего материала, гидроксиапатит (НА) используется при доставке генов, терапии рака и в качестве инструмента для биообработки. НА считается потенциальным кандидатом для этой цели, поскольку НА обладает характеристиками идеального генного транспорта.

Большинство биологических апатитов Са известны своими нерегулярными морфологиями, которые возникают в результате присутствия в апатитах остаточных материалов. Однако поверхность НА является грубой, что способствует использованию НА в биомедицинских применениях. Шероховатость поверхности облегчает связывание белка во время процесса минерализации. Некоторые исследователи изучают возможность использования наночастиц НА / наночастиц в качестве носителя доставки лекарственного средства для различных белков (факторов роста) и лекарств.

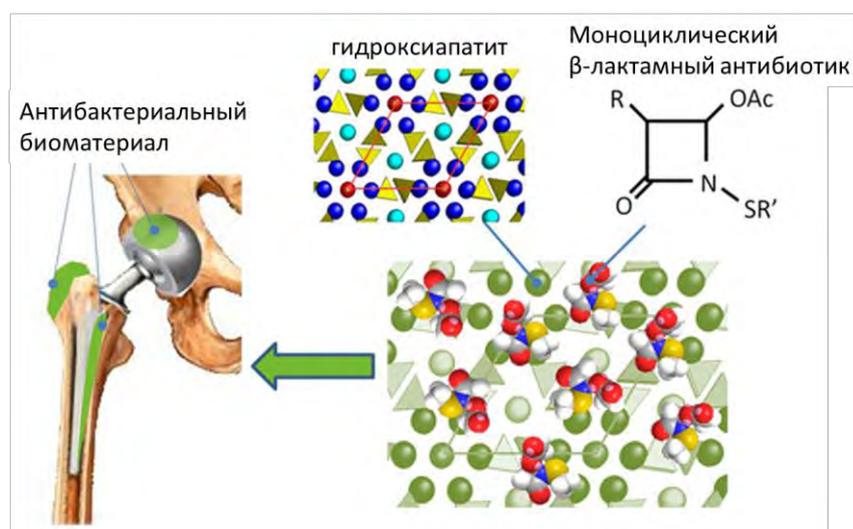


Рисунок 3.13 – Применение гидроксиапатита в медицине в качестве биоматериала [Giacomini D. et.al.// Scientific Reports 7, Article number: 2712(2017)]

3.4 Нанокристаллическая целлюлоза

Целлюлоза является наиболее распространенным природным полимером, доступным на Земле, и является важным структурным компонентом клеточной стенки различных растений. Помимо растений, целлюлоза также присутствует в широком разнообразии живых видов, таких как водоросли, грибы, бактерии и даже у некоторых морских животных.

Целлюлоза представляет собой волокнистый, жесткий и водонерастворимый полимер и играет существенную роль в поддержании структуры стенок клеток растений. Кроме того, целлюлоза является биodeградируемым, биосовместимым и возобновляемым природным биополимером и, следовательно, считается альтернативой нерасщепляемым полимерам на основе ископаемого топлива. Химическая структура целлюлозы показывает, что полимер, образованный поликонденсацией, состоит из

мономеров, соединенных вместе гликозидными кислородными мостиками. Целлюлоза состоит из β -1,4-связанных единиц глюкопиранозы, которые образуют высокомолекулярный линейный гомополимер, в котором каждая мономерная единица скручена на 180° относительно ее соседей.

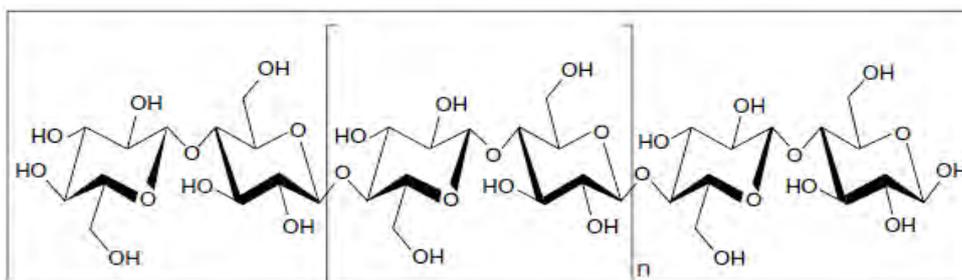


Рисунок 3.14 – Химическая структура целлюлозы, которая представляет собой линейный полимер, состоящий из блоков β -D-глюкопиранозы, ковалентно связанных с (1-4) гликозидными связями.

Повторяющейся единицей этого природного полимера является димер глюкозы, известный как целлобиоза. Степень полимеризации целлюлозы может варьироваться в зависимости от источника и составляет около 10 000 единиц глюкозы для целлюлозы на основе древесины и 15 000 единиц для хлопковой целлюлозы. Каждая единица глюкопиранозы имеет три гидроксильные группы, которые придают целлюлозе некоторые характерные свойства такие как гидрофильность, хиральность, способность к биологическому разложению и т. д., которые инициируются высокой реакционной способностью гидроксильных групп. Способность этих гидроксильных групп образовывать сильные водородные связи является основной причиной некоторых других свойств, таких как многомасштабная микрофибриллированная структура, иерархическая организация (кристаллические и аморфные фракции) и сильно когезионный характер.

Основными источниками целлюлозы являются растения; однако водоросли, бактерии и некоторые морские животные также способны продуцировать целлюлозу в больших количествах.

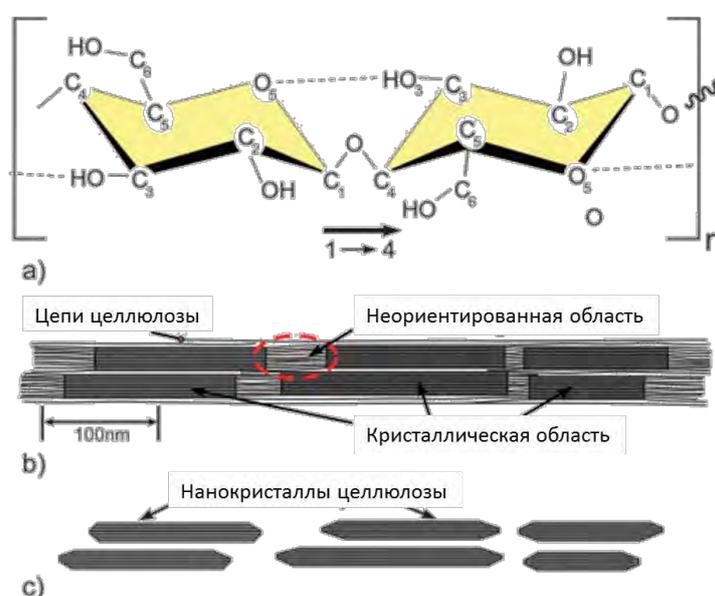


Рисунок 3.15 – Структура целлюлозы.

Многие отдельные цепочки целлюлозы собираются вместе, образуя элементарные фибриллы (протофибриллы), имеющие приблизительный диаметр 3,5 нм. В зависимости от источника диаметр элементарных фибрилл может варьироваться в диапазоне 2-20 нм, и они встречаются в разных упаковках в зависимости от условий, которые регулируют биосинтез. Микрофибриллы образуются путем агрегации элементарных фибрилл коалесценцией, которая используется как механизм уменьшения свободной энергии поверхностей. Это явление агрегации осуществляется за счет сил Ван-дер-Ваальса, а также внутри- и межмолекулярными водородными связями. Молекулы целлюлозы, которые агрегированы для образования микрофибрилл, имеют различную ориентацию. В зависимости от присутствующих внутримолекулярных взаимодействий и молекулярных ориентаций, целлюлоза может существовать как разные полиморфы или алломорфы.

Нанокристаллы целлюлозы и их выделение

Естественная объемная целлюлоза состоит из высокоупорядоченных кристаллических областей наряду с некоторыми неупорядоченными (аморфными) областями в разных пропорциях в зависимости от ее источника. Когда эти микрофибриллы подвергаются надлежащей комбинации механических, химических и ферментных обработок, высококристаллические могут быть извлечены области микрофибрилл целлюлозы, что приводит к образованию нанокристаллов целлюлозы (НКЦ). НКЦ представляют собой жесткие стержнеподобные частицы, состоящие из сегментов целлюлозной цепочки в почти идеальной кристаллической структуре. По сравнению с объемной целлюлозой, которая имеет большие аморфные фракции, эти нанокристаллы обладают высокой удельной прочностью, модулем, высокой площади поверхности и уникальных жидкокристаллических свойств.

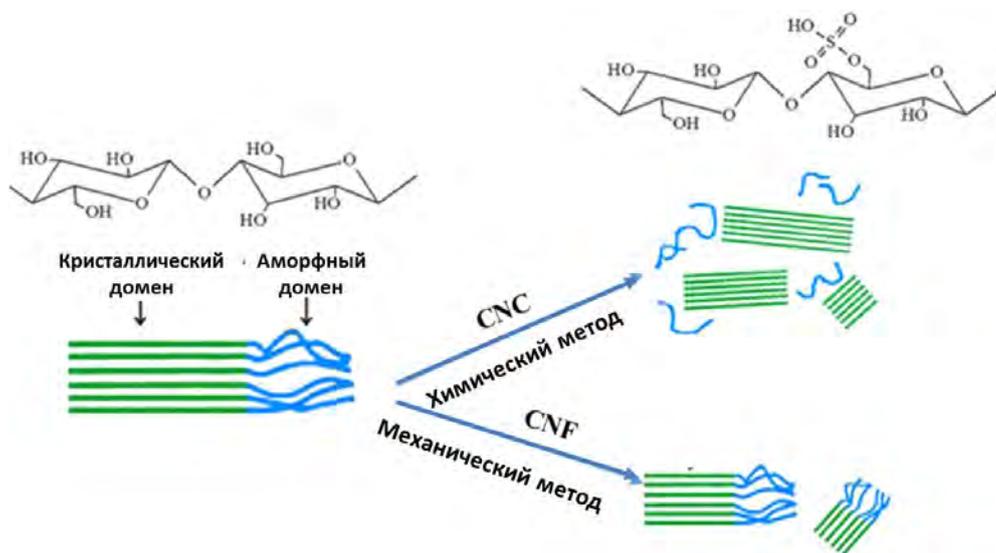


Рисунок 3.16 – Механизм химических и механических методов получения нанокристаллов целлюлозы и нановолокон целлюлозы из целлюлозы [M Rahimi Kord Sofla et.al. // *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. 2016. Open access]

Для извлечения микрофибрилл целлюлозы было использовано несколько *механических* процессов, таких как гомогенизация под высоким давлением, высокоинтенсивная ультразвуковая обработка, микрофлюидизация, криокранирование

и т. д. Эти механические процессы обеспечивают достаточное усилие сдвига для разделения волокон целлюлозы вдоль продольной оси и помогают извлечь микрофибриллы целлюлозы. Каждая микроволоконная целлюлоза лишена цепной складчатости и может рассматриваться как цепочка кристаллов целлюлозы, связанная вдоль микрофибриллы неупорядоченными или паракристаллическими областями.

Химический метод преобразования микрофибрилл целлюлозы в НКЦ лучше механических методов, так как он снижает потребление энергии, а также производит стержнеобразные короткие нанокристаллы с улучшенной кристаллическостью. Лентоподобные нановолоконные образцы, полученные из древесной целлюлозы после механического рафинирования, демонстрируют более низкую кристаллическую фракцию (0,05-0,55) по сравнению с стержневидным древесным НКЦ (0,6), полученным после кислотного гидролиза.

Сильный кислотный гидролиз обычно используется для удаления аморфных доменов, которые регулярно распределяются вдоль микрофибрилл. Сильные кислоты могут легко проникать в аморфные области с низким уровнем упорядоченности и гидролизовать их, оставляя незатронутые кристаллические области.

В этом способе заданную концентрацию желаемой кислоты и деионизированной воды смешивают с очищенным исходным материалом. Этот способ является наиболее часто используемым методом разделения НКЦ из целлюлозных волокон. Процедура включает процесс разрушения, вызванный кислотой, в ходе которого гетерогенный кислотный гидролиз включает диффузию молекул кислоты в микрофибриллы целлюлозы. Это приводит к расщеплению гликозидных связей внутри целлюлозных молекулярных цепей в аморфных доменах вдоль целлюлозных фибрилл, что приводит к разрушению иерархической структуры пучков фибрилл в НКЦ. Различия в кинетике гидролиза между паракристаллическими и кристаллическими областями привели к селективному расщеплению целлюлозных цепей. Главной общей химической функцией используемых кислот является их способность выделять ионы водорода, которые стремятся проникать в целлюлозный материал в аморфных доменах и реагировать с кислородными элементами на гликозидные связи между двумя группами ангидроглюкозы, чтобы инициировать протонирование кислородных элементов, и, следовательно, гидролитическое расщепление гликозидных связей аморфных областей. Кислотная обработка может гидролизовать остаточный пектин и гемицеллюлозу, разрушая полисахариды и на простой сахар. Кислотный гидролиз приводит к быстрому уменьшению степени полимеризации нанокристаллов целлюлозы. В конце процесса смесь подвергается серии этапов разделения и промывки / промывки, за которыми следует диализ против деионизированной воды для удаления остаточной кислоты и нейтрализованных солей. Сообщалось, что увеличение времени гидролиза уменьшает длину нанокристаллов, а также увеличивает отношение кислота / волокно и уменьшает размеры кристаллов.

Размеры НКЦ

Геометрические размеры НКЦ, такие как длина и ширина, могут варьироваться в зависимости от происхождения микрофибрилл целлюлозы и условий кислотного гидролиза, таких как время, температура, чистота и т. д. НКЦ имеет относительно широкое распределение по длине и ширине из-за контролируемого диффузией характера процесса гидролиза. Средняя длина частицы в виде стержня может варьироваться от десятков нанометров до нескольких микрометров, а ширина - от 3 до 50 нм. Сообщалось, что НКЦ, полученные из древесины, имели диаметр и длину в диапазоне 3-5 нм и 100-300 нм соответственно. НКЦ, полученные из хлопка, как было

установлено, имеют диаметр 5-10 нм и длину 100-150 нм, в то время как Рами составляет 70-200 нм и 5-15 нм соответственно. Аналогично НКЦ из сизаля демонстрирует длину в диапазоне 100-300 нм и диаметром в диапазоне 3-5 нм. Морские водоросли производят НКЦ с размерами в диапазоне 20 нм и длиной 1000-2000 нм. Геометрическое соотношение сторон НКЦ, отношение длины к диаметру (L / D), очень важно в определении усиливающей способности НКЦ. НКЦ, имеющие высокое соотношение сторон, как правило, демонстрируют лучшую усиливающую способность. Соотношение сторон также играет важную роль в формировании перколированных сетей, которые улучшают механические характеристики полимерных нанокомпозитов.

Жидкий кристаллический характер НКЦ

В подходящих условиях и при критических концентрациях все асимметричные стержнеподобные или пластинчатые частицы спонтанно образуют упорядоченные структуры, что приводит к образованию нематической фазы. Стержнеобразные НКЦ, когда они диспергированы в воде, самовыравниваются с образованием хиральных нематических фаз с жидкокристаллическими свойствами. Их жесткость, пропорции и способность выравниваться при определенных условиях делают их идеальными для проявления жидкокристаллического поведения. Однако известно, что кристаллиты целлюлозы имеют спиральное завихрение по длинной оси, подобно винту, который может либо приводить к хиральной нематической, либо холестерической фазе штабелированных плоскостей, выровненных вдоль перпендикулярной оси в зависимости от концентрации. Различные факторы, такие как размер, заряд, форма, дисперсность, электролит и внешние раздражители также могут влиять на жидкую кристалличность НКЦ. Жидкая кристалличность нанокристаллов в сочетании с двупреломляющей природой приводит к интересным оптическим явлениям. Тип кислоты, используемой для гидролиза, также может влиять на жидкокристаллическую природу. НКЦ, полученный гидролизом серной кислоты, часто имеет отрицательно заряженную поверхность, что способствует равномерному диспергированию в воде из-за электростатических отталкиваний.

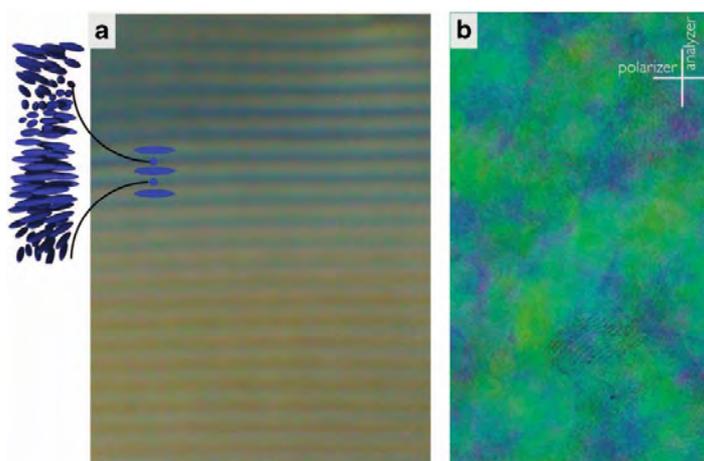


Рисунок 3.17 – Поляризационные микроскопические текстурные следы образования спирали НКЦ в жидкокристаллическом (влажном) состоянии (а) и в твердых образцах НКЦ, полученных сушкой (б)

Несмотря на то, что взаимодействия между нанокристаллами являются сильными, сильно сульфированный НКЦ легко диспергируется, что приводит к развитию лиотропного поведения. НКЦ с серной кислотой и фосфорной кислотой обычно дают хиральную нематическую структуру, в то время как НКЦ с хлористоводородной кислотой с постреакционным сульфированием дают двулучепреломляющую стекловидную фазу.

Модификация поверхности НКЦ

НКЦ имеют очень высокие отношения поверхности к объему, а также большое количество гидроксильных групп, что делает его пригодным для многих типов функционализации поверхности. Путем введения любой химической функциональности на их поверхности можно модифицировать тип взаимодействий, которые материал демонстрирует с его окружением. Обычно используемые функционализации поверхности для НКЦ представляют собой этерификацию, окисление, амидирование, карбамация, нуклеофильное замещение, силилирование, прививка полимера и т. д. Основным преимуществом химической функционализации является то, что он может вводить либо отрицательный, либо положительные электростатические заряды на поверхности НКЦ, что в конечном итоге обеспечивает лучшую дисперсию в любом растворителе /полимере. Это также помогает настраивать характеристики поверхностной энергии для улучшения совместимости, особенно при использовании вместе с неполярными или гидрофобными полимерными матрицами.

Силаны также могут быть привиты на НКЦ, что является одним из методов, используемых для усиления взаимодействий с полимерными матрицами. Возможно, химическая модификация НКЦ наиболее полезна в области изготовления полимерных нанокомпозитных материалов. Однако главная задача в этом процессе заключается в сохранении оригинальной морфологии и сохранении целостности НКЦ.

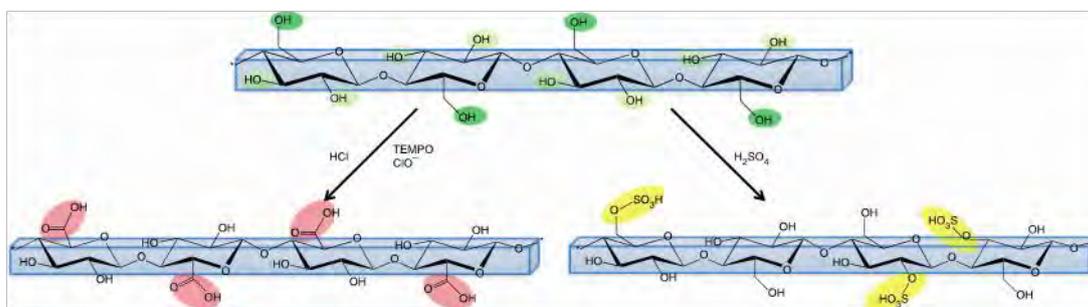


Рисунок 3.18 – Схема двух путей получения анионных НКЦ, в результате чего образуются карбоксилатные (левые) и сульфатные полуэфирные (правые) поверхностные группы.

Применение НКЦ в медицине

НКЦ является подходящим наноматериалом для широкого спектра применений, таких как иммобилизация ферментов, синтез противомикробных и медицинских материалов, зеленый катализатор, биоцензирование, синтез лекарственного средства в терапевтической и диагностической медицине и т.д. Эти наноматериалы предлагают несколько потенциальных преимуществ в качестве наполнителей для доставки лекарств из-за их свойств, таких как меньший размер, гидрофильность, биосовместимость и т. д.

Из-за их очень большой площади поверхности и возможности получения отрицательного заряда при гидролизе большое количество лекарств может быть связано с поверхностью этих материалов с потенциалом для оптимального контроля дозирования.

Аэрогели на основе НКЦ также получают растущий интерес в биомедицинской и фармацевтической областях применения из-за открытой структуры их пор и высокой площади поверхности, которая может обеспечить повышенную биологическую доступность лекарственного средства и лучшую емкость для загрузки лекарств.

Наноккомпозиты на основе НКЦ/полимера имеют гораздо больше приложений. Полимерный наноккомпозит представляет собой многофазный материал, в котором полимерная фаза армирована наноматериалом. Эти полимерные наноккомпозиты обладают уникальными свойствами из-за их нанометрового размера и увеличенной площади поверхности армирующего материала. НКЦ используется в качестве несущей составляющей во многих полимерных наноккомпозитных системах, так как он может значительно улучшить механические свойства даже при очень малых концентрациях. Кроме того, его высокое соотношение сторон, хорошая дисперсия в гидрофильных системах и возможность формирования просачиваемой архитектуры сетевого типа в полимерной матрице делают его широко предпочтительным усиливающим агентом.

С помощью метода химической прививки на поверхности НКЦ могут быть также прикреплены различные функциональные молекулы, такие как флуоресцентные молекулы, ДНК и т.д., которые могут быть использованы для закрепления в биологической среде.

Учитывая биосовместимость НКЦ и возможности химических модификаций, таких как флуоресцентная маркировка, НКЦ потенциально могут быть полезны в области биомедицинских применений, таких как биосенсоры, биопреобразования, флуоресцентные биоанализы, приложения для биоизображения и т. д.

3.5 Нанопористые материалы

Формально нанопористые материалы можно рассматривать как наноккомпозитные, в которых поры играют роль второй фазы, случайно или закономерно распределенной в матрице. Однако есть несколько физических причин для того, чтобы их выделить в отдельный класс материалов.

В химической и биотехнологической промышленности одним из наиболее популярных типов используемых нанопористых материалов являются *цеолиты* – алюмосиликаты, которые получают из особых глин.

Термин "цеолит" был предложен Ф. Кронштедтом, который в 1756 году обнаружил, что минерал **стильбита** (семейство гидратированных силикатов алюминия) при нагревании вспучивается, т.е. увеличивается в объеме с выделением воды. Впоследствии оказалось, что таким же свойством выделять и, соответственно, поглощать воду обладают и другие минералы этого семейства: клиноптилолит, морденит, фожазит, шабазит. Следует заметить, что подобной способностью к поглощению и выделению воды обладают кристаллогидраты, к которым относятся кристаллы ряда соединений, содержащих молекулы воды, удерживаемые в кристаллах за счет химических связей. В отличие от кристаллогидратов цеолиты поглощают и выделяют не только воду, но и другие вещества, причем, без изменения кристаллической структуры.

Поглощательная способность цеолитов обусловлена адсорбцией - концентрированием вещества из газовой или жидкой фазы на поверхности твердого тела (адсорбента) или в объеме образуемых его структурой пор. Обычно

поглощательная способность природных цеолитов невелика, но достигает высоких значений у синтетических цеолитов и природных модифицированных. Благодаря этому уникальному свойству цеолиты перспективно использовать в качестве адсорбентов и катализаторов.

Цеолиты представляют собой кристаллические алюмосиликаты щелочных или щелочноземельных металлов (соответственно Na, K... или Ca, Mg, Sr, а...). Структура цеолитов характеризуется наличием сильно развитой сети пор (порowych каналов), что приводит к формированию большой внутренней поверхности, которая составляет от 10 000 до 100 000 значений величины внешней поверхности. Поры (порowych каналов) имеют молекулярные размеры, поэтому цеолиты можно рассматривать как особые молекулярные сита.

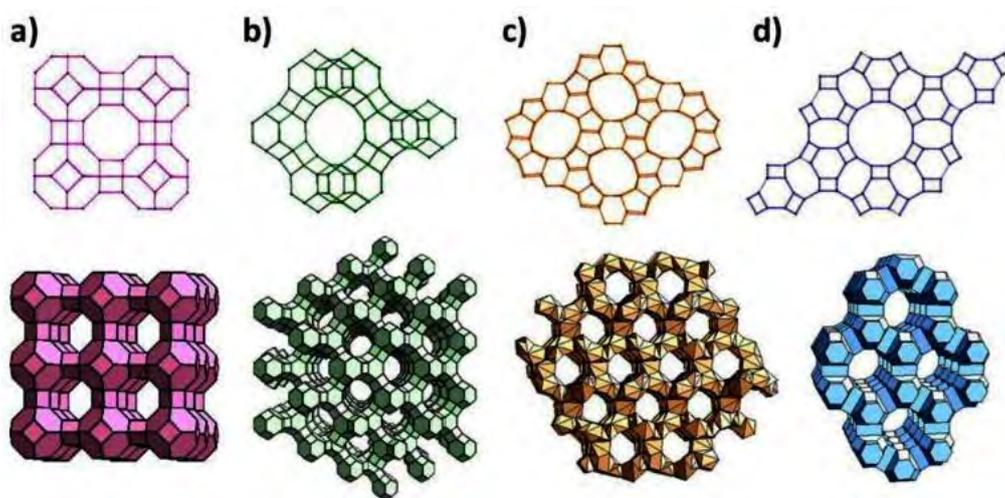


Рисунок 3.19 – Репрезентативные цеолитные каркасы (с отверстиями поры). (а) цеолит А (3D, 4,2 Å); (б) цеолит Y (3D, 7,4 Å); (с) Цеолит X (1D, 7,1 Å); (d) ZSM-5 (силикалит, пентасил) (2D, 5,3 × 5,6 Å, 5,1 × 5,5 Å) D-размеры канальной системы [Yangong Zheng et.al. //Sensors. 2012, 12, 5170-5194].

Среди синтетических цеолитов наиболее распространены цеолиты типов А, X и Y и пентасила.

Цеолиты типа А – это алюмосиликат натрия с диаметром пор 0,4 нм. Цеолиты типа X (фожазит) – это алюмосиликат натрия с диаметром пор 1 нм. Цеолиты типа Y подобны по структуре цеолитам типа X, но имеют иной химический состав. Катионы цеолитов легко обмениваются на катионы других видов. Например, в цеолитах типа А катионы Na могут быть замещены на катионы Ca, что приводит к увеличению диаметра пор до 0,5 нм, либо на катионы K, что приводит к уменьшению диаметра пор до 0,3 нм. Кроме того, входящие в структуру исходных цеолитов атомы Al и Si могут быть замещены соответственно на атомы Ga или Ge, что позволяет создавать цеолито-подобные композиции разного состава, обладающие свойствами цеолитов.

Основным структурным элементом цеолитов указанных типов является почти правильный тетраэдр, в котором угол связи O–T–O (где T – атомы Al и Si) немного ($\pm 2-3^\circ$) отличается от тетраэдрического ($109^\circ 28'$). Соединение тетраэдров посредством атомов кислорода приводит к образованию различных вторичных структур: колец (из 4, 5, 6, 8, 10, 12 T-атомов), призм и более сложных многогранников.

Для цеолитов типа пентасила основным структурным элементом является фрагмент из пяти- и шестичленных колец. Сочетание таких фрагментов дает цепочки, образующие слои. При этом в пентасилах формируется система каналов разных типов, в том числе прямые каналы с круглым сечением (0,54- 0,56 нм) и зигзагообразные

(синусоидальные) каналы с эллиптическим сечением (0,51 - 0,55 нм).

Цеолиты различных типов характеризуются разными размерами пор: от 0,3 до 1,5 нм. Следует заметить, что приведенные размеры пор могут быть несколько различными в пределах одного структурного типа цеолитов, поскольку они зависят от соотношения кремния к алюминию – Si/Al, типа катионов, адсорбции различных молекул, прежде всего, воды.

Варьируя условия синтеза, можно получать цеолиты с различным соотношением Si/A, типами вторичных структур и пространственных решеток. Таким образом, можно целенаправленно создавать цеолиты, имеющие разные по размерам поры.

Сво ст ва цеолитов также зависят от расположения катионов, для которых установлены различные места локализации в структуре.

Обычно цеолиты нестойки в кислых и щелочных средах и не выдерживают нагрева до высоких температур – 600-800°C (в присутствии воды более низких температур). На термическую стабильность цеолитов можно влиять изменением природы катионов. В частности, наличие катиона в центре стабилизирует структуру.

Полизарядные катионы более эффективно компенсируют общий отрицательный заряд гексагональной призмы, поэтому цеолит, содержащий такие ионы, способен выдерживать более высокие температуры. Причем, чем выше заряд катиона, тем выше термическая стабильность: ионы лантана более эффективны, чем кальция.

Термическая стабильность также увеличивается с ростом отношения Si/A. Структура цеолитов оказывает решающее влияние на их адсорбционную способность. Обычно внешняя поверхность небольшой по размерам гранулы адсорбента составляет доли квадратного сантиметра, в то время как внутренняя поверхность благодаря сильно развитой системе пор может составлять сотни квадратных метров на 1 грамм адсорбента. Ажурность структуры цеолитов создает большой адсорбционный объем, а его геометрия определяет молекулярно-ситовые свойства. Более того, наличие катионов, играющих роль своеобразных акцепторных центров, обуславливает сильное взаимодействие адсорбируемых молекул с адсорбентом. Причем, цеолиты способны селективно извлекать различные ионы из растворов и обеспечивать их концентрирование. Эти качества определяют широкое использование цеолитов как ионообменников.

Цеолиты различных структурных типов обычно получают прямым синтезом из щелочных растворов. Для придания цеолитам определенных свойств, обеспечивающих их эффективное практическое использование, проводят различные операции их модификации, в частности, осуществляют ионный обмен в растворах солей. Так, довольно часто проводят замену ионов натрия на катионы кальция, редкоземельных элементов (РЗЭ) или аммоний. Кроме того, цеолиты подвергают dealюминированию, когда при их обработке специальными комплексообразователями часть атомов А извлекается из кристаллической структуры, в результате чего отношение Si/Al повышается.

Природные цеолиты образуют сравнительно крупные агломераты, в то время как синтетические цеолиты получаются в виде мелких кристаллов с размерами частиц порядка нескольких микрон (обычно 1-6 мкм), поэтому их применение в промышленности затруднено. Для того чтобы увеличить размеры образцов цеолитов, используют метод гранулирования, основанный на экструдировании их с определенным связующим веществом. Этот метод позволяет получить гранулы диаметром от 1 до 5 мм.

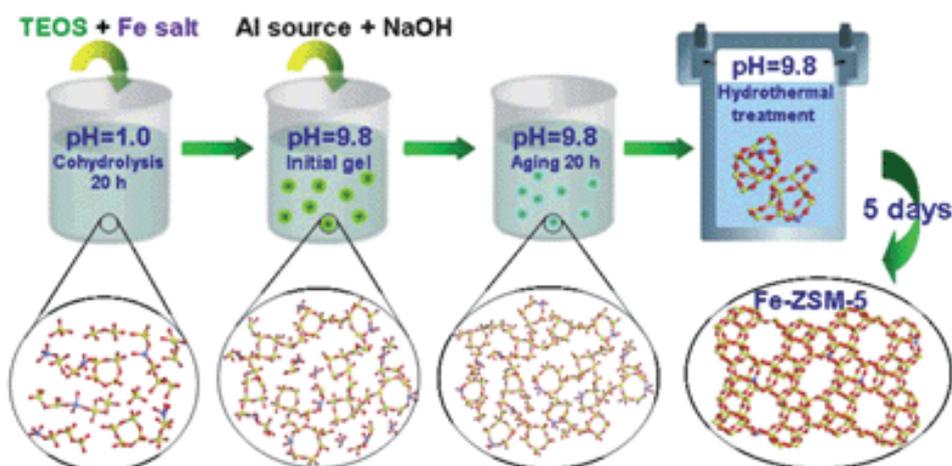


Рисунок 3.20 – Схематический чертеж процедуры для неэлектрированного неорганического гидротермального синтеза гетероатомного цеолита Fe-ZSM-5. [*J. Mater. Chem. A*, 2013,1, 2453-2460].

Применение цеолитов в биотехнологии

Ввиду особых свойств цеолитов, таких, как способность к обратимой адсорбции, наличие пор с входными отверстиями строго определенных размеров, большая величина внутренней поверхности, цеолиты нашли широкие области использования в следующих основных направлениях: разделение веществ в зависимости от размеров молекул; разделение веществ в зависимости от полярности молекул; разделение веществ с помощью ионообменного механизма. При этом к числу их возможных областей применения относятся: сушка и очистка газа или жидкости; разделение смесей углеводородов различного строения; умягчение водных потоков от катионов тяжелых металлов и поглощение радионуклидов в атомной энергетике.

Среди разнообразных примеров промышленного использования цеолитов можно назвать: выделение и очистку нормальных парафиновых углеводородов, каталитические реакции углеводородов, сушку хладагентов, разделение компонентов воздуха, получение носителей для катализаторов, процессов вулканизации пластмасс и резины, извлечение радиоактивных изотопов из жидких отходов атомной промышленности, выделение двуокси углерода и сернистых соединений из природного газа, выделение ферментов, удаление примесей загрязняющих атмосферу и т.п.

В сельском хозяйстве цеолиты используются в качестве кормовой добавки, для профилактики заболеваний животных, для улучшения плодовитости и для многих других целей. В настоящее время цеолиты являются сырьем для производства безалкогольных напитков, специализированных продуктов питания и биологически активных добавок к пище.

Термин **цеопоника** означает выращивание растений на любой искусственной почве, в значительную часть которой составляют природные или искусственные цеолиты.

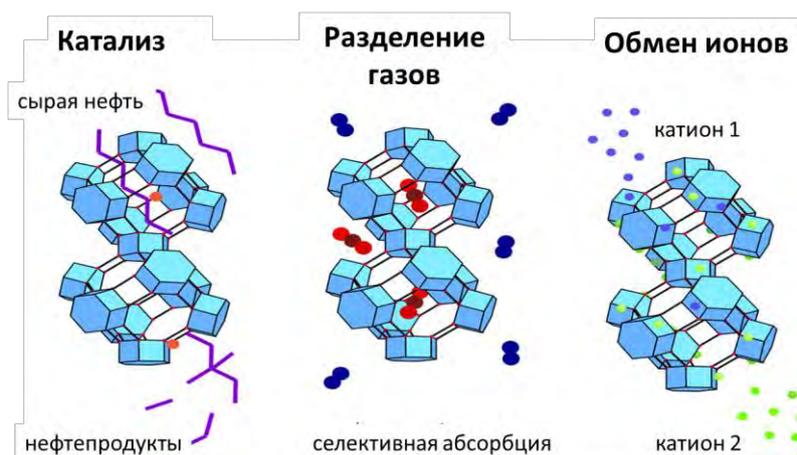


Рисунок 3.21 – Схематическое изображение применения цеолитов

Объемы производства цеолитов и производимой с их участием продукции непрерывно растут: в настоящее время с использованием цеолитов в год производится химикатов и моторных топлив на 1 трлн долл. Способность цеолитов к ионному обмену используют при создании мощных средств: в современных стиральных порошках содержится от 15 до 30% цеолитов. Во многих случаях цеолиты оказываются гораздо более эффективными по сравнению с такими широко известными адсорбентами, как активированный уголь или силикагель. Большой практический интерес представляет использование синтетических цеолитов в качестве основы катализаторов крекинга нефтяных фракций, что позволяет значительно повысить эффективность процесса.

Применение цеолитов в медицине

Хорошо известно, что низкий уровень рН или повышенная кислотность организма является вредом для него, привлекая патогены к размножению и приводя к наличию значительного числа заболеваний. Цеолиты, адсорбируя токсичные вещества, не только выводят их из организма, но и повышают значение рН.

Также цеолиты используются как средства, восполняющие потребность в минералах и улучшающие обмен веществ. Оказывают влияние на течение воспалительных процессов и активность иммунной системы при различных острых и хронических нарушениях здоровья человека.

Использование цеолитов способно оказывать следующее положительное влияние на организм человека:

- происходит уменьшение опухолей и улучшение переносимости химиотерапии;
- быстрее заживают порезы, раны и ожоги;
- повышается эффективность лечения инфекционных заболеваний (например, туберкулеза)
- наблюдаются улучшения при лечении заболеваний ЖКТ;
- помогает в борьбе с тяжелым ожирением и выпадением волос;
- позволяет организму быстрее справиться с заболеваниями опорно-двигательного аппарата;
- помогает в борьбе с недугами щитовидной железы и диабетом;
- используется для лечения и профилактики огромного количества других заболеваний и патологий.

Контрольные вопросы к разделу 3

1. Назовите примеры природных неограниченных и органических нанокристаллов.
2. Какие группы наноглин существуют в природе? Каково их основное различие?
3. Благодаря каким свойствам наноглины широко применяются в медицине и биотехнологии?
4. Какова основная роль гидроксиапатита в организме человека?
5. Назовите основные методы получения синтетического гидроксиапатита.
6. Приведите примеры применения гидроксиапатита в медицине и биотехнологии.
7. Что такое нанокристаллическая целлюлоза?
8. Назовите основные источники получения нанокристаллической целлюлозы.
9. Какими свойствами обладает нанокристаллическая целлюлоза?
10. Какая жидкокристаллическая фаза свойственна нанокристаллической целлюлозе?
11. Приведите примеры применения нанокристаллической целлюлозы в медицине.
12. Что такое нанопористые материалы?
13. Что из себя представляют цеолиты?
14. На каких свойствах цеолитов основано их применение в биотехнологии?

4 ОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ

4.1 Биологические наноструктуры

Биологические нанообъекты (наноразмерные биологические объекты) – это компоненты живых систем, имеющие линейные размеры 1-100 нм по крайней мере в одном измерении.

Биологические наноструктуры - это

- супермолекулы, состоящие из «молекулы-хозяина» с пространственной структурой, в полости которого содержится «молекула-гость»;
- биомолекулы, представляющие собой сложные молекулы биологической природы, характеризующиеся полимерным строением (ДНК, белки);
- мицеллы, состоящие из молекул поверхностно-активных веществ, образующих сфероподобную структуру;
- липосомы, состоящие из молекул особых органических соединений – фосфолипидов, образующих сфероподобную структуру.

Размер белковых молекул и надмолекулярных белковых комплексов колеблется от 1 до 1000 нм. Диаметр спирали ДНК составляет 2 нм, а ее длина может достигать нескольких сантиметров. Белковые комплексы, формирующие нити цитоскелета, имеют толщину 7-25 нм при длине до нескольких микрон. Белковые комплексы, образующие поры, достигают 120 нм в диаметре. Внеклеточные структуры также могут иметь наноразмерные характеристики. Так, экзосомы, везикулы, переносящие материал между клетками, имеют диаметр 65-100 нм, а частицы липопротеинов плазмы крови, транспортирующие липиды в организме, – 8-50 нм. Единственной наноразмерной формой существования живой материи являются вирусы. Их размеры находятся в диапазоне 25-300 нм.

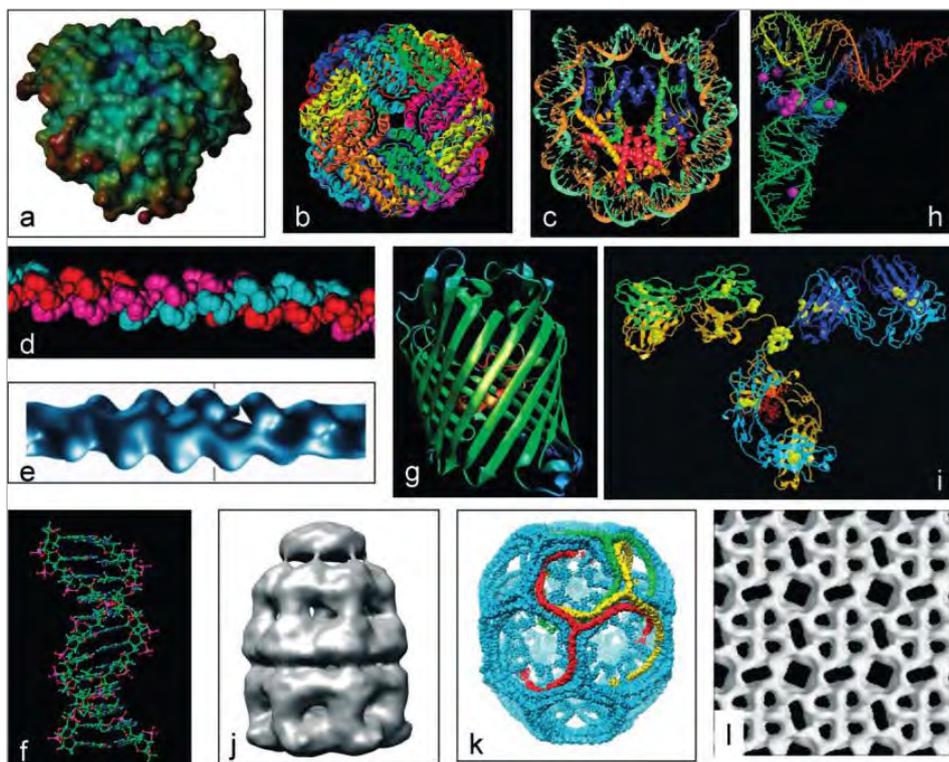


Рисунок 4.1 - Примеры биологических нанообъектов: а-с) наночастицы (а - глобулярные (миоглобин), б - полые/ядра-оболочки (ферритин); с - обернутые (нуклеосомы)); d-f) спиральные нановолокна (d - тройная спираль-катушка (коллаген), е - цепь наночастиц (F-актин), f - двухцепочечная (ДНК)); g - нанотрубка (мембранный белок (порин)); h, i) нанопепиды (h, α-образные (тРНК)), i, Y-образные (IgG)); j) нанобаррель (комплекс шаперонинов gr E L / ES); k) нанокабель (клатрин); l - бактериальный S-слой. [Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 5306 – 5320]

В ядре каждой клетки находится ДНК. Ядерная ДНК эукариотов соединяется особыми ядерными белками. Так образуются нуклеопротеидные нити. Эти нити, многократно скручиваясь, формируют хромосомы. Кроме как в ядрах, ДНК находят в ряде внутриклеточных образований. Как правило, молекула ДНК построена из двух полинуклеотидных цепочек, которые формируют скрученную структуру.

Молекулы РНК находятся в каждой клетке живых организмов. А для некоторых вирусов, например, именно рибонуклеиновые кислоты являются единственным видом нуклеиновых кислот в клетках. Главная задача РНК - перенос генетических кодов от дезоксирибонуклеиновых кислот к белкам. Перед построением белка, на молекуле ДНК синтезируется рибонуклеиновая молекула, являющаяся точной копией скопированного гена. Далее, молекулы рибонуклеиновой кислоты перемещаются в цитоплазму, перемещая туда генетическую информацию.

Нуклеиновые кислоты участвуют во всех жизненно важных клеточных процессах, поэтому многие годы изучалась возможность их использования в качестве лекарственных средств. Применяются нуклеиновые кислоты для лечения следующих состояний:

- При нарушении деятельности костного мозга;
- При недостаточном восприятии клетками фосфора и других минералов и микроэлементов;
- При нарушении работы кроветворных органов
- Синдром хронической усталости, истощении, депрессии, кожных заболеваниях.

- при болезни Альцгеймера, преждевременном старении и сексуальной дисфункции.

Таблица 4.1- Классификация белков по форме молекул

| Тип наночастиц | Пример | Размер, нм |
|---------------------------------|---|---|
| <i>Наночастицы</i> | | |
| Глобулярные (шаровидные) | (большинство белков) | >2,5 |
| Полюе | апоферрины люмазинсинтаза 15 вихрь хлоротипа вигны вирус | 12 15 28 |
| Ядро-оболочка | липопротеины ферритины | 20 8 (ядро)+4 (оболочка) |
| обернутые | нуклеосомы | 11 |
| <i>нановолокна (спиральные)</i> | | |
| двухцепочечная | ДНК | 2(ширина) |
| катушечная катушка | коллаген | 1,4 x300 |
| многоголовый | миозин | 2 x135 |
| <i>цепочки наночастиц</i> | F-актин дезоксигемоглобин S | [7x36] n 20 (ширина) |
| нанотрубки | вирус табачной мозаики микротрубочки порины а-гемолизин | 18x300 25 (ширина) 1 x5 1.5/4.5x10 |
| наностержни | clathrin triskelion IgG (Y-образный) тРНК (-образный) | 2x45 (per legs) 4 x5x8 5.5x7 |
| нанобочка | шапероны протеасомы | 14x15 (4,5 поры) 15 x11 (5x 2 поры) |
| наноклетки | клатрин | 60 |
| наноротор | F ₀ F ₁ - ATPase | 10 x 8 (F1), 13x 5 (Fo) |
| нанолисты | липидный бислой S-слои | 5 (толщина) 5-20 (толщина) |

Некоторое время назад была доказана высокая способность экзогенных комплексов полинуклеотидов проникать внутрь клеток и активизировать обменные и восстановительные процессы в них. Благодаря этому открытию арсенал эстетической косметологии пополнился препаратами для глубокого восстановления кожи на основе полинуклеотидов.

Полимерная ДНК поглощается клеткой намного больше, чем гидролизованная (расщепленная на мелкие фрагменты), причем длительное время ДНК остается в первоначальной форме, не разрушаясь. Внутри организма нуклеиновые кислоты могут быть доставлены к клетке без разрушения, а активно размножающиеся или попавшие в стрессовые условия ткани или клетки, захватывают ДНК чрезвычайно интенсивно, поглощая ДНК извне. При этом терапевтическая эффективность экзогенной ДНК связана с сохранением ее полимерной структуры. Мелкие фрагменты – олиго или мононуклеотиды гораздо менее эффективны.

Белки (полипептиды) – высокомолекулярные природные полимеры, построенные из остатков аминокислот, соединенных амидной (пептидной) связью. Каждый белок характеризуется специфической аминокислотной последовательностью и индивидуальной пространственной структурой.

Существует несколько классификаций белков:

Например, классификация белков **по химическому составу** подразделяет их на **простые** и **сложные**. Простые белки содержат в структуре только аминокислоты (альбумины, глобулины, гистоны, протамины).

Сложные могут включать ионы металла (металлопротеины) или пигмент (хромопротеины), образовывать прочные комплексы с липидами (липопротеины), нуклеиновыми кислотами (нуклеопротеины), а также ковалентно связывать остаток фосфорной кислоты (фосфопротеины) или углевода (гликопротеины)

Классификация по **форме молекулы** разделяет все белки на глобулярные и фибриллярные:

В **глобулярных** белках соотношение продольной и поперечной осей составляет <10 и в большинстве случаев не более 3-4. Эти белки характеризуются компактной трехмерной укладкой полипептидных цепей. Например: инсулин, альбумин, глобулины плазмы крови.

Фибриллярные белки имеют соотношение осей более 10. Они состоят из пучков полипептидных цепей, спиралью навитых друг на друга и связанные между собой поперечными ковалентными и водородными связями. Выполняют защитную и структурную функции. Например: кератин, миозин, коллаген.

По количеству белковых цепей в одной молекуле выделяют **мономерные** белки, которые имеют одну субъединицу (протомер) и **полимерные** белки, имеющие несколько субъединиц. Например, к мономерным белкам относятся альбумины, миоглобин, к полимерным - гемоглобин (4 субъединицы), лактатдегидрогеназа и т.д.

Классификация в соответствии с биологическими функциями выделяют:

- структурные белки(образующие клеточные структуры) (коллаген, кератин),
- ферментативные (катализирующие химические реакции) (пепсин, амилаза),
- транспортные(переносящие другие молекулы внутри клетки или через клеточную мембрану) (трансферрин, альбумин, гемоглобин),
- пищевые (белки яйца, злаков),
- сократительные и двигательные (актин, миозин, тубулин),
- защитные (иммуноглобулины, тромбин, фибриноген),
- регуляторные (контролирующие экспрессию генов или активность других белков) (соматотропный гормон, адренотропный гормон, инсулин).

Информация о первичной структуре белков (последовательности аминокислот) задана последовательностью нуклеотидов в соответствующих генах. Трехмерная структура белка играет важную роль в обеспечении его специфической функциональной активности. Выделяют четыре уровня структуры белка.

Первичная структура – последовательность аминокислот в полипептидной цепи, определяющая последующие конформационные события. Вторичная структура – укладка полипептидной цепи в элементы вторичной структуры (например, альфа-спиральные участки, бета-структурные слои и другие) путем образования водородных связей. Третичная структура – пространственное взаимное расположение элементов вторичной структуры, стабилизированное различными типами взаимодействий (ковалентные, ионные и гидрофильно-гидрофобные). Четвертичная структура – форма пространственной организации, свойственная только полимерным белкам и обусловленная различными вариантами взаиморасположения и взаимодействия отдельных полипептидных цепей.

С углублением представлений о белковой структуре были выделены дополнительные уровни ее организации: сверхвторичный (ансамбли взаимодействующих между собой вторичных структур, например, суперспирализация альфа-спиралей, то есть скручивание двух альфаспиралей вокруг друг друга), структурные домены (по анализу карт электронной плотности, соответствующие глобуле с диаметром около 2.5 нм, отвечающей принципу простоты сворачивания белковой цепи), глобулярные белки, агрегаты.

Белки играют наиважнейшую роль в процессах жизнедеятельности. Они являются результатом экспрессии генов и инструментом, при помощи которого геном управляет всеми метаболическими реакциями в клетке. Белки принимают участие в построении клеток и тканей, осуществляют биологический катализ, регуляторные и сократительные процессы, защиту от внешних воздействий.

Микробные белки привлекают внимание биотехнологов в качестве пищевых продуктов в связи с дешевизной и быстротой их получения по сравнению с животными и растительными белками. Например, в клинической практике широко применяют белковые гидролизаты. При помощи кислотного или ферментативного гидролиза казеина получают белковые гидролизаты медицинского назначения. Так, препарат амиген применяют при кровопотерях. Препарат церебролизин, состоящий из смеси незаменимых аминокислот, назначают при нарушении мозгового кровообращения, умственной отсталости, потере памяти.

Белки применяются и при направленной доставке лекарств (антитела), и в качестве чувствительных элементов химических сенсоров, и при создании биогенных и универсальных наночастиц терапевтического или диагностического назначения и многое-многое другое.

К биологическим наноструктурам относятся и полисахариды, формирующие внутриклеточный каркас (цитоскелет) и внеклеточный матрикс.

Первичная клеточная стенка цитоскелета состоит из целлюлозных фибрилл, погруженных в матрикс, в состав которого входят другие полисахариды. Целлюлоза обладает высокой прочностью на разрыв, сравнимой с прочностью стали.

Матрикс растений состоит из полисахаридов, которые для удобства описания делят обычно на пектины и гемицеллюлозы. Гемицеллюлозы — это смешанная группа полисахаридов, растворимых в щелочах. У гемицеллюлоз, как и у целлюлозы, молекулы имеют форму цепи, однако их цепи короче, менее упорядочены и сильнее разветвлены.

Внеклеточны матрикс животных составляет основу соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ. Основные компоненты внеклеточного матрикса — гликопротеины, протеогликаны и гиалуроновая кислота. Коллаген является преобладающим гликопротеином внеклеточного матрикса у большинства животных. В состав внеклеточного матрикса входит множество других компонентов: белки фибрин, эластин, а также фибронектины, ламинины и нидогены.

Белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды являются биополимерами. Биополимеры состоят из одинаковых звеньев — мономеров; мономеры белков — аминокислоты, нуклеиновых кислот — нуклеотиды, в полисахаридах — моносахариды. Выделяют два типа биополимеров — регулярные (некоторые полисахариды) и нерегулярные (белки, нуклеиновые кислоты, некоторые полисахариды).

Гликопротеины — это соединения, в молекулах которых олиго- или полисахаридные цепи ковалентно связаны с пептидными цепями, а липопротеины — состоят из белков и липидов. Исторически термин «липопротеины» применяется к любым структурам, в состав которых входят белки и липиды. Гликопротеины являются

важным структурным компонентом клеточных мембран животных и растительных организмов. Гликопротеинами являются все антитела, интерфероны, белки плазмы крови, молока, рецепторные белки, большинство белковых гормонов и др.

Биомиметические наноматериалы, или биомиметики – искусственные наноматериалы, имитирующие свойства биоматериалов или созданные на основе принципов, реализованных в живой природе. Обращение к биологическим примерам, вдохновляющим инженеров на создание новых материалов и технологий, базируется на предположении, что за миллиарды лет эволюции природа создала оптимальные живые конструкции, которые превосходят по эффективности и долговечности конструкции, созданные человеком. Так, изучение «эффекта лотоса», то есть свойства листьев лотоса не смачиваться дождевой водой и отталкивать грязь за счет своей микро- и наноструктурированной поверхности, привело к созданию водоотталкивающих красок и тканей. Полимерные нановолокна, имеющие прочность, сравнимую с прочностью стали, были созданы на основе биологического примера – паутины, нити которой выдерживают втрое большее растяжение, чем стальная проволока такого же диаметра. Многие биомолекулы обладают свойством самосборки в регулярные структуры, например, сократительный белок актин полимеризуется в филаменты толщиной 7 нм, а белок тубулин – в микротрубочки диаметром 25 нм. Использование принципа самосборки и самих биоструктур в качестве матриц позволяет создавать нанопроводники и нанотрубки путем осаждения на биополимеры монослоев металлов. Принцип комплементарности, лежащий в основе сборки молекул ДНК, используется в ДНК-конструировании новых наноматериалов. Знания о структуре и функциях биологических молекул дают возможность синтезировать гибридные молекулы, включающие в себя пептиды, липиды, органические полимеры, и создавать биомиметические нановолокна, бионеорганические композиты и нанопористые покрытия для тканевой инженерии.

Биология и нанотехнологии имеют множество пересечений. Биологические системы состоят из наноразмерных строительных блоков и молекулярных машин (моторов). Их организация и принципы работы представляют непочатый край новых подходов и структур для нанотехнологий. Вместе с тем, нанотехнологии обеспечивают биологию инструментарием и технологиями для изучения организации живого на молекулярном уровне. Соразмерность биологических структур и искусственных наноматериалов, с одной стороны, может определять биологические и токсические свойства последних. С другой – биологические структуры могут использоваться для конструирования новых наноустройств.

4.2 Биологические мембраны

История развития представлений о биологических мембранах

Отцом теории мембран стал Пфедфер, когда во второй половине 19 века изучал осмотический барьер растительных клеток и обнаружил что они проницаемы для воды и не проницаемы для более крупных молекул. Пфедфер предположил что эта мембрана не только покрывает внешнюю поверхность клеток, но и отделяет все водные среды оазного состава друг от друга. В 1895 Чарльз Овертон исследовал осмотические свойства клеток и указал, что проникновение молекул через мембраны связано с их коэффициентом распределения между водой и маслом. Это привело к гипотезе о том, что тонкие мембраны, окружающие клетки, обладают свойствами масла и назвал слои, окружающие клетки «липоидами», сделанными из липидов и холестерина.

Лангмюр в 1917 разработал аппарат, в котором молекулярные слои липидов были распределены по границе раздела воздух-вода. С помощью этого однослойного желоба может быть измерено поперечное давление монослоевых пленок. Ленгмюр предположил, что в молекулярной пленке полярные группы головы направлены в воду, тогда как гидрофобные углеводороды направлены в сторону воздушной фазы.

Гортер и Грендель в 1925 экспериментально исследовали площадь поверхности липидов и заключили, что клеточные мембраны состоят из двух противоположных тонких молекулярных слоев, и они предположили, что этот двойной слой сконструирован таким образом, что два слоя липидов образуют двухслойный слой с полярными группами голов, указывающими на водную среду (рис.5.2). Это картина липидной мембраны, которую мы знаем сегодня. Как заметил Робертсон (1959), привлекательная простота картин Гортера и Гренделя также является его самой большой слабостью, поскольку она не учитывает многообразие функций, связанных с клеточными мембранами.

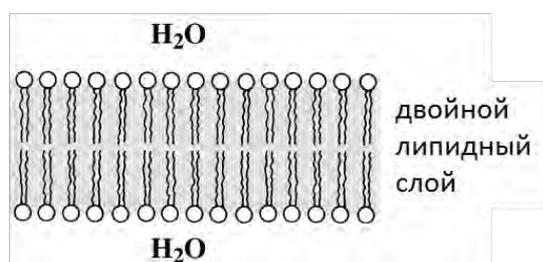


Рисунок 4.2 - Клеточная мембрана в соответствии с Гортером и Гренделем (1925).

Самая ранняя молекулярная модель для структуры биомембран, включая белки, была моделью Даниэлли и Давсона (1935). Они учитывали, что слои, окружающие клетки, имели значительное содержание протеинов, адсорбированных на слоях. Было известно, что фосфолипиды обладают амфифильной природой. Кроме того, исследованные белки были в основном водорастворимыми, но, тем не менее, часто адсорбировались на мембранах. Таким образом, Джим Даниелли и Хью Дэвсон предложили модель клеточной мембраны, состоящую из липидного бислоя, с которым тесно связан белковый слой. В частности, они предположили, что мембрана имеет как липофильный, так и гидрофильный характер.

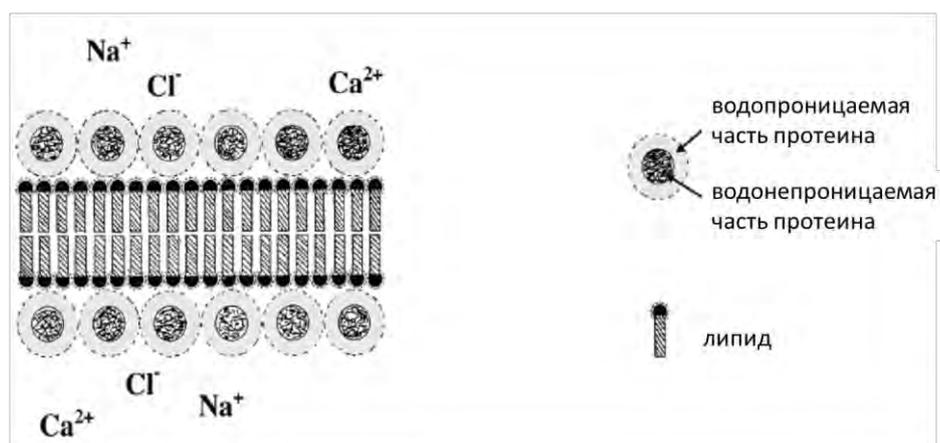


Рисунок 4.3 - Мембранную модель, включающую белки Даниэлли и Дэвсона (1935)

Даниэлли и Дэвсон не исключали возможности того, что белки могут охватывать мембрану так, что образуется «мозаика» богатых белком и богатыми липидами областей. Однако они сдерживали себя от размышлений о такой структуре

только лишь адсорбированы на поверхности мембраны и могут быть легко отделены от мембраны при мягком воздействии (например, цитохром c в митохондриях или спектрин в эритроцитах). Интегральные белки, в отличие от периферических, не могут быть легко отделены от мембраны. Они образуют основную часть мембранных белков. Структурной единицей (матрицей) является липидный двойной слой (билayers). Белки могут быть адсорбированы на мембранную поверхность или пронизывать мембрану (рис. 1.5).

из-за отсутствия экспериментальных данных Сингер и Николсон назвали мембрану «жидкой мозаикой» позднее был использован термин Сингера и Николсона (1972), хотя их работа не была цитирована.

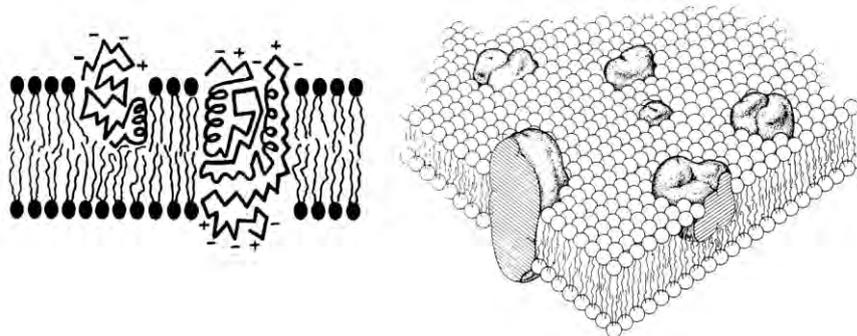


Рисунок 1.5. Модель «жидкой мозаики» Сингера и Николсона (1972)

В 1960-х годах структура мембраны была определена методом рентгеновской кристаллографии. Ленард и Сингер (1966) обнаружили, что многие мембранные белки имеют высокое α -спиральное содержание. Кроме того, электронные микрофотографии показали, что мембранные белки образуют изолированные пятна в некоторых мембранах. Из этого Сингер и Николсон пришли к выводу, что белки могут также проходить через мембраны. Это привело к известной модели Сингера-Николсона (Singer and Nicolson, 1972), также известной как «жидкостно-мозаичная модель». Эта модель может быть обобщена следующим образом. Мембраны построены из липидов и белков. Белки образуют в основном два класса. Периферическими белками являются белки, которые слабо связаны с поверхностью мембраны и могут быть легко отделены от мембраны. Другой образуют интегральные белки, напротив, не могут быть отделены от мембраны. Они образуют с остальными белками мембранный блок формирования структуры (матрица) представляет собой липидный двойной слой (двухслойный). Белки могут либо адсорбироваться на поверхности мембраны, либо проходить через мембрану.

Сингер и Николсон подчеркнули, что некоторые белки, по-видимому, взаимодействуют с окружающими липидами и что функция белка может зависеть от наличия специфических липидов. Они предложили, чтобы белки были окружены слоем сильно взаимодействующих липидов, в то время как большинство оставшихся липидов вряд ли влияют на присутствие белков. Это означает, что липиды образуют матрицу, и в матрице не существует длинного порядка белков.

Было высказано предположение, что липидные мембраны биологических клеток находятся в жидком липидном состоянии (за исключением, например, миелина), в котором белки могут свободно диффундировать.

Модель Сингера-Николсона по-прежнему является широко принятой моделью. В частности, из-за прогресса в кристаллизации мембранных белков в настоящее время известно, что мембранные белки демонстрируют α -спиральные или β -бочкообразные мембраны, охватывающие сегменты преимущественно неполярных аминокислот.

В настоящее время мозаичная модель Сингера-Николсона испытывает некоторую доработку, которая учитывает, что липиды и белки могут распространяться неоднородно и что в мембране могут образовываться домены и кластеры. В 1984 году Моритсен и Блум (1984) предложили модель матраса, которая предполагает, что белки и липиды проявляют взаимодействия с положительным свободным содержанием энергии из-за изменений в гидрофобной длине молекул. Типичная толщина липидного бислоя составляет около 5 нм. Если гидрофобное ядро мембранного белка длиннее или короче этой длины, либо некоторые гидрофобные белковые, либо липидные сегменты подвергаются воздействию воды или липидная мембрана должна деформироваться,

чтобы компенсировать неблагоприятные гидрофобные взаимодействия. Этот эффект называется «гидрофобным согласованием». Гидрофобное сопоставление приводит к возникновению межфазных напряжений между липидами и белками. Эти напряжения могут приводить к накоплению определенных видов липидов вокруг белков и при взаимном притяжении белков из-за капиллярных сил, что приводит к агрегации и кластеризации белков.

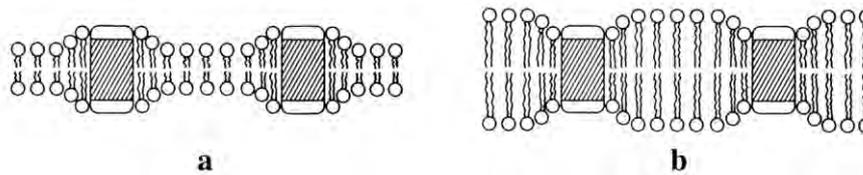


Рисунок 4.5 - Модель матраса Моритсена и Блума (1984)

The mattress model from Mouritsen and Bloom (1984). This model takes into account that the hydrophobic core of proteins may not match the bilayer thickness. This leads to interfacial tensions and

В самом общем виде, и применительно ко всем мембранам, выделяют три основные функции БМ:

1. Барьерная.
2. Матричная.
3. Механическая.

Механическая функция заключается в поддержании морфологической целостности и относительной автономности как клетки в целом, так и внутриклеточных органелл. Эта функция основана, прежде всего, на механических свойствах мембранных структур.

Под барьерной функцией понимается создание биомембранных препятствий для свободного перемещения веществ через нее. Скорость мембранного переноса разных веществ неодинакова. Следовательно, с барьерной функцией БМ непосредственно связана ее избирательная селективная проницаемость.

Матричная функция обеспечивает пространственную организацию рецепторных взаимодействий метаболических реакций, переноса энергии и других мембранных процессов.

Обзор мембранных функций

1. **Каталитическая.** На мембранах расположены многочисленные ферментные комплексы, вследствие чего на них происходят интенсивные синтетические процессы.

2. **Компартментализация.** Мембраны не только отделяют друг от друга клетки, но, также, разделяют цитоплазму на ряд замкнутых отсеков ("компарментов"), каждый из которых выполняет свою специфическую функцию. Благодаря компартментализации, в клетке пространственно разобщены, и изолированы друг от друга биохимические процессы, течение которых совместно невозможно.

3. **Ограничивающая.** Заключается в том, что мембраны отделяют внутреннее пространство клетки от внешнего. Мембрана является полупроницаемой, то есть ее свободнопропускательная способность различна для различных веществ. Биологические мембраны состоят из различных липидов, которые обладают гидрофобными свойствами. Мембраны состоят из различных липидов с переменной длиной гидрофобных цепей и гидрофильными головками.

4. **Транспортная.** Мембрана содержит механизм для физической транспортировки веществ с одной стороны мембраны на другую, часто из области, где растворенное вещество присутствует при низкой концентрации в область, где это растворенное вещество присутствует в гораздо более высокой концентрации. Транспортная техника мембраны позволяет клетке накапливать вещества, такие как сахара и аминокислоты, которые необходимы для

стимулирования его метаболизма и создания макромолекул. Плазменная мембрана также способна переносить конкретные ионы, тем самым устанавливая ионные градиенты через себя. Эта способность особенно важна для нервных и мышечных клеток.

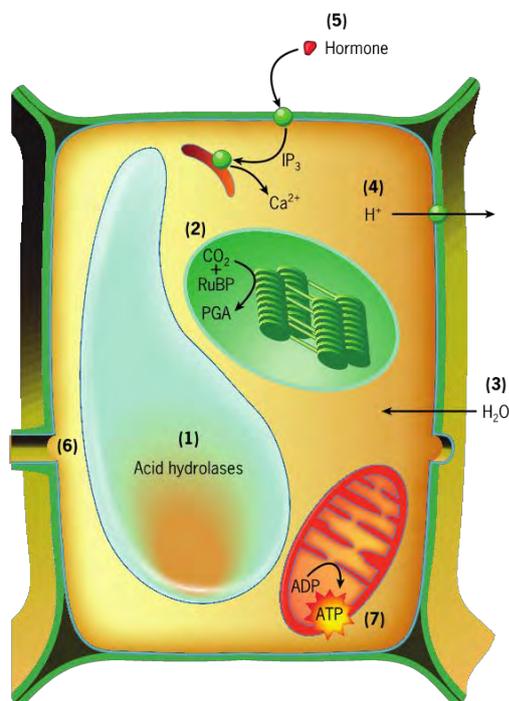


Рисунок 4.6 – Иллюстрация основных функций биологических мембран.

5. *Реагирование на внешние раздражители.* Плазмотическая мембрана играет важнейшую роль в реакции клетки на внешние раздражители. За функцию восприятия сигналов окружающей среды и передачи этой информации внутрь клетки отвечают специальные белки-рецепторы. Мембранные белки отвечают еще и за клеточное узнавание по принципу «свой-чужой», а также за образование межклеточных соединений, наиболее изученными из которых являются синапсы нервных клеток. Взаимодействие рецептора плазмотической мембраны с внешним раздражителем может заставить мембрану генерировать сигнал, который стимулирует или ингибирует внутренние действия.

6. *Межклеточное взаимодействие.* Образование межклеточных контактов. Несмотря на то, что толщина мембраны настолько мала, что ее невозможно различить невооруженным глазом, она, с одной стороны, служит достаточно надежным барьером для ионов и молекул, в особенности водорастворимых, а с другой — обеспечивает их перенос в клетку и наружу.

7. *Энерготрансформирующая.* Мембраны тесно связаны с процессами, при которых один тип энергии преобразуется в другой тип. Мембраны участвуют в образовании, запасании из углеводов и жиров в АТФ и расходовании химической энергии. У эукариотов механизм для этих преобразований энергии содержится в мембранах хлоропластов и митохондрий.

Химический состав мембран

Мембраны представляют собой липидно-белковые сборки, в которых компоненты удерживаются вместе в тонком листе нековалентными связями. Липидный

бислой служит в основном как структурная основа мембраны и обеспечивает барьер, который предотвращает случайные перемещения водорастворимых материалов в клетку и из нее. С другой стороны, белки мембраны выполняют большую часть конкретных функций, обобщенных на предыдущем слайде. Каждый тип дифференцированной клетки содержит уникальный комплемент мембранных белков, что способствует специализированной деятельности этого типа клеток.

Отношение липида к белку в мембране изменяется в зависимости от типа клеточной мембраны, типа организма (бактерии, растения и животного) и типа клеток (хрящ, мышцы, печени). Например, внутренняя митохондриальная мембрана, связанная с процессами окислительного фосфорилирования, имеет высокое соотношение белка/липиды (на долю белков приходится около 75% массы мембраны) по сравнению с плазматической мембраной эритроцитов, которая высока по сравнению с мембранами оболочки миелина, которые образуют многослойную изоляцию нервных волокон (и белки составляют только 25% массы мембраны).

Мембраны содержат большое разнообразие липидов, все из которых амфипатические; то есть они содержат как гидрофильные, так и гидрофобные области. Существует три основных типа мембранных липидов: фосфолипиды, сфинголипиды и холестерин.

Фосфолипиды Большинство мембранных липидов содержат фосфатную группу, которая делает их фосфолипидами. Поскольку большинство мембранных фосфолипидов построены на основе глицерина, то их называют фосфолипидами. Фосфолипиды часто содержат одну ненасыщенную и одну насыщенную жирную ацильную цепь.

Менее распространенным классом мембранных липидов, называемых **сфинголипидами**, являются производные сфингозина, аминспирта, который содержит длинную углеводородную цепь. Сфинголипиды состоят из сфингозина, связанного с жирной кислотой ее аминогруппой. Эта молекула представляет собой **церамид**.

Гликолипиды представляют собой интересные мембранные компоненты. Они играют решающую роль в функции клеток. Нервная система особенно богата гликолипидами.

Другим липидным компонентом некоторых мембран является **холестерин** стерола, который в некоторых клетках животных может составлять до 50 процентов молекул липидов в плазматической мембране.

Каждый мембранный белок имеет определенную ориентацию относительно цитоплазмы, так что свойства одной поверхности мембраны сильно отличаются от свойств другой поверхности. Мембранные белки могут быть сгруппированы в три различных класса, отличающихся близостью их связи с липидным бислоем. Это:

1. **Интегральный белок**, глубоко внедрен в мембранную структуру и не может быть удален из мембраны без её разрушения. Удерживается в липидном бислое за счёт гидрофобных взаимодействий с углеводородными цепочками жирных кислот. Интегральный белок представляет собой амфифильную глобулярную структуру, центральная погружённая часть которой – гидрофобна, а концевые участки – гидрофильны.

Исследования секвенирования генома показывают, что интегральные белки составляют 25-30 процентов всех кодированных белков и примерно 60 процентов всех существующих мишеней для лекарств.

2. **Периферический белок**, представляет собой глобулярную гидрофильную структуру. Он удерживается на поверхности бислоя за счёт ионных взаимодействий с полярными участками фосфолипидов и интегральных белков.

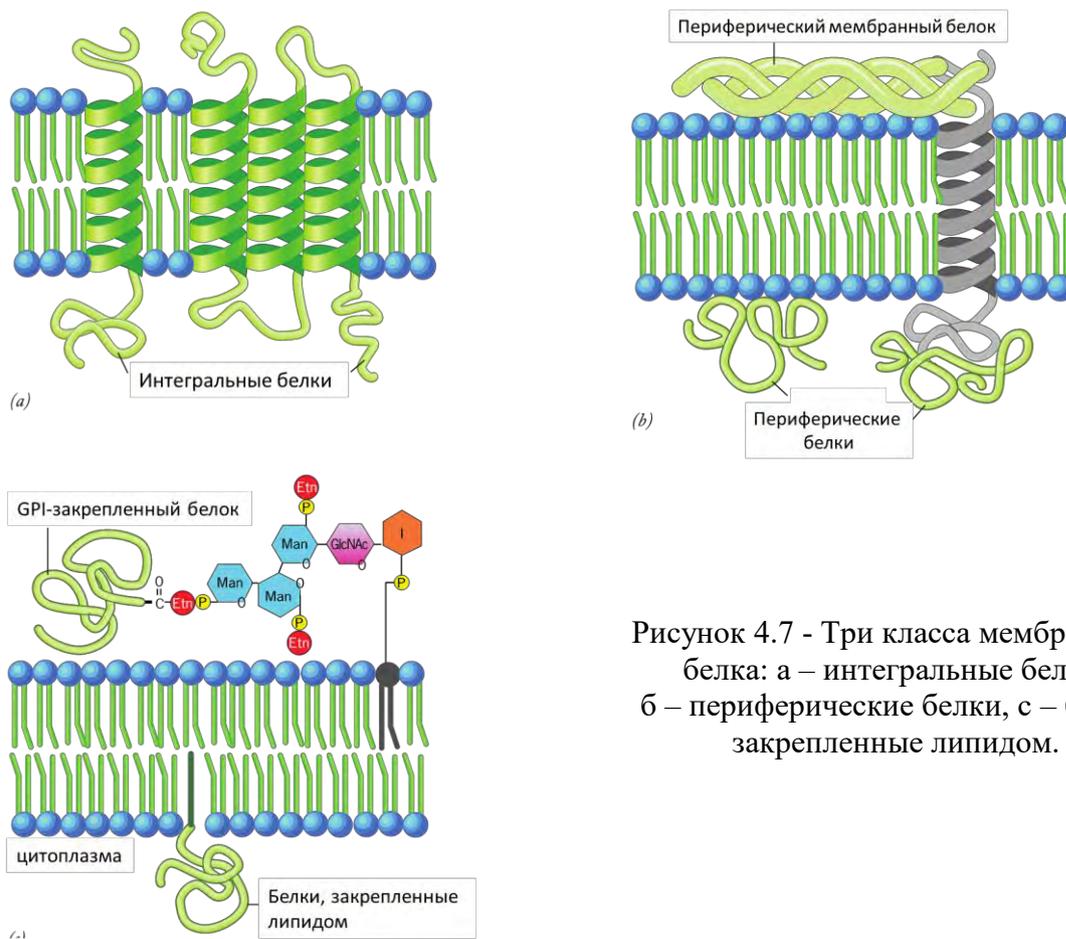


Рисунок 4.7 - Три класса мембранного белка: а – интегральные белки, б – периферические белки, с – белки, закрепленные липидом.

3. **Липид-закрепленный протеин**, который был обнаружен в липидном бислое, либо на внеклеточной, либо на цитоплазматической поверхности, но ковалентно связан с молекулой липида, расположенной в двухслойном слое.

Природа и значение липидного бислоя

Каждый тип клеточной мембраны имеет свой собственный характерный липидный состав, отличающийся друг от друга по типам липидов, характеру головных групп и конкретным видам жирной ацильной цепи (цепей). Из-за этой структурной изменчивости, по оценкам, некоторые биологические мембраны содержат сотни химически различных видов фосфолипидов. Липидная композиция может определять физическое состояние мембраны и влиять на активность конкретных мембранных белков.

Другой важной особенностью липидного бислоя является его способность к самосборке. Если, например, небольшое количество фосфатидилхолина диспергируется в водном растворе, молекулы фосфолипидов собираются спонтанно, образуя стенки заполненных жидкостью сферических везикул, называемых липосомами. Стенки этих липосом состоят из непрерывного липидного бислоя, который организован так же, как и липидный бислой естественной мембраны. Липосомы оказались бесценными в исследованиях мембран.

4.3 Липосомы

Липосомы - это амфифильные самоорганизующиеся молекулярные системы. Они состоят из молекул липидов, которые содержат в своём составе различные участки

радикальным образом различающихся по своему отношению к растворителю - полярные группы и гидрофобные углеводородные «хвосты». Первые липосомы были получены в водном растворе фосфолипидов в середине 60-х годов английским ученым Алеком Бэнгхемом. Им впервые было установлено, что фосфолипиды, являющиеся основными компонентами клеточных мембран, способны самопроизвольно образовывать в воде замкнутые мембранные оболочки. Эти оболочки захватывают в себя часть окружающего водного раствора, а образующая их фосфолипидная мембрана обладает свойствами полупроницаемого барьера, легко пропускающего воду, но препятствующего диффузии растворенных в ней веществ. Это открытие имело огромное значение для дальнейшего развития всей мембранной биологии. Липидные наноструктуры, описанные А. Бэнгхемом и его сотрудниками, оказались максимально упрощенной моделью клеточных мембран. Очень скоро эти частицы, получившие современное название липосомы (от греч. липос – жир и сома – тельце или частица), стали излюбленным объектом исследования многих ученых, занимавшихся изучением самых разных свойств биологических мембран.

Структура фосфолипидов заключается в следующем: на одном конце молекулы находятся гидрофобные ацильные углеводородные цепи. Другой конец молекулы, которая также называется группой фосфатной головки, является гидрофильной. Эта молекула не такая растворимая в воде, а молекулы объединяются и автоматически выстраиваются в плоскую двухслойную форму. Таким образом, гидрофобные части молекулы удерживаются от воды, и гидрофильная часть молекулы может взаимодействовать. Считается, что взаимодействие двойных жирных кислот друг с другом помогает создать круглую форму, которую эти молекулы образуют самопроизвольно.

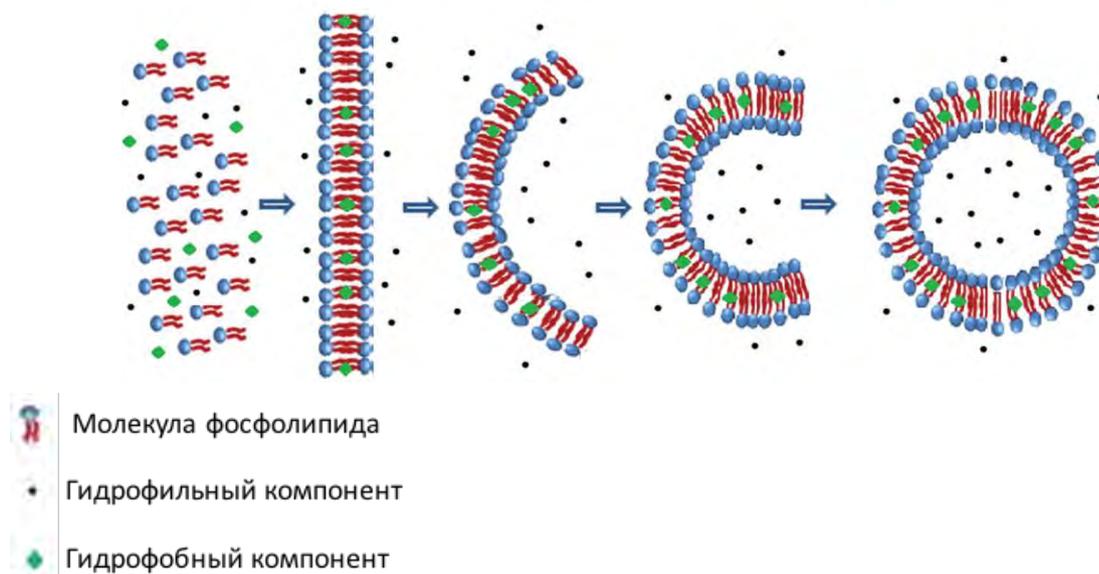


Рисунок 4.8 – Схема представления образования липосом [Shiva Emami et.al. // Journal of experimental nanoscience, 2016. Vol. 11, N. 9, 737-759].

Стремление максимально ограничить контакт неполярных цепей липида с водой приводит к тому, что молекулы образуют бислой, который при его достаточной протяженности замыкается сам на себя, образуя полые оболочки, получившие название - везикулы (от англ. vesic e – маленький пузырек). Часто слова «липосомы» и «липидные везикулы» используются как синонимы.

Классификация липосом

Исторически липосомами впервые были названы частицы, образующиеся при механическом диспергировании взвеси набухших фосфолипидов в воде. Эти частицы являются многослойными, и потому их иногда называют мультиламеллярными везикулами. Они состоят из нескольких десятков, а то и сотен липидных бислоев, разделенных водными промежутками и имеют довольно крупные размеры (до 50 мкм). На другом полюсе обширного липосомного семейства находятся самые маленькие везикулы (около 20 нм), образованные одним липидным бислоем и называемые малыми моноламеллярными везикулами (ММВ). Между этими двумя крайностями лежит целое поле разнообразных липосомных структур, различающихся размерами, формой, числом липидных бислоев и внутренним устройством. Внешне липосомы не всегда выглядят как глобулярные частицы. Иногда они принимают уплощенную дискообразную форму (так называемые дискомы) или имеют вид очень длинных и тонких трубок, которые называют тубулярными липосомами. Полярные «головы» липидов могут быть модифицированы за счёт химической прививки линейных водорастворимых полимеров или дендримеров. При этом образуются так называемые полимеросомы и дендримеросомы. Также липосомы принято классифицировать по липидному составу на природные и синтетические, а по ориентации липидов в бислое на прямые и обратные. Так, например, сложные эфиры сахарозы и лауриновой кислоты образуют нормальные везикулы при диспергировании в воде, а в изооктане дают обращенные везикулы, когда углеводородные цепи находятся на поверхности везикулы, а полярные головки образуют внутреннюю область бислоя.

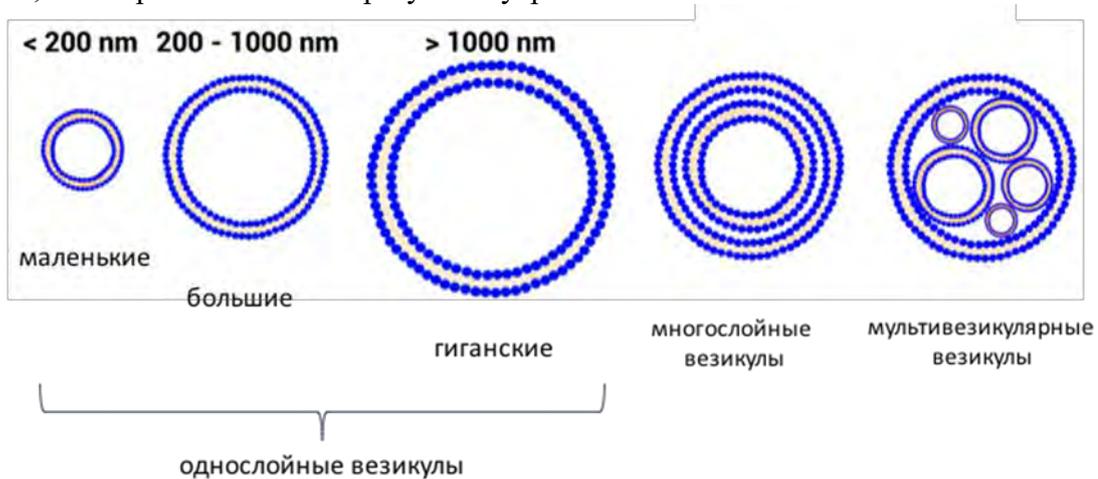


Рисунок 4.9 – Классификация липосом по размеру и ламеллярности.

Классификация липосом по композиции

Мембрана липосом обычно состоит из натуральных компонентов, обнаруженных в мембранах регулярных живых клеток, но эти компоненты могут быть широко варьируемыми и могут включать даже синтетические материалы. Простое изменение пропорций ингредиентов может изменить свойства мембраны, а также использование, доступное для производителя.

Обычные липосомы состоят из природных фосфолипидов (которые могут быть нейтральными или отрицательно заряжены) и холестерина. Эти липосомы часто используются для нацеливания на ретикуло-эндотелиальную систему (ВИЭ). Это существенно сокращает время циркуляции липосом. Содержание этих липосом чаще всего предназначено для лизосом.

pH-чувствительные липосомы

Мембраны этих липосом состоят из гемисукцината холестерина, фосфатидилэтаноламина, олеиновой кислоты или диолеоилфосфатидилэтаноламина. Эти липосомы сливаются с клетками, когда pH низкий, таким образом, высвобождая свое содержание в цитоплазму клеток. Эти липосомы идеальны для доставки макромолекул и слабых оснований.

Катионные липосомы структуры, которые сделаны из положительно заряженных липидов. Эти липосомы, как правило, токсичны в высоких дозах с небольшой продолжительностью жизни, что ограничивает их местное применение. Они чаще всего используются для доставки макромолекул с отрицательным зарядом, в том числе доставка ДНК и РНК.

Долгоживущие липосомы

Липиды, используемые для этого типа препарата, представляют собой нейтральные липиды с высокой T_c . Холестерин также включен в эти препараты (обычно от 5 до 10%). Эти липосомы имеют очень длительный период полувыведения, до 40 часов.

Иммуно-липосомы

Эти липосомы представляют собой обычные липосомы (CL) или длинные циркулирующие липосомы (LCL) с антителом или другими признанными последовательностями, прикрепленными к поверхности. Эти липосомы разработаны для связывания с определенными клетками и для высвобождения лекарственного средства в этой области, что делает его целевой системой доставки.

Основные свойства и характеристики липосом

Свойства липосом и их поведение определяются прежде всего наличием у них замкнутой мембранной оболочки. Несмотря на молекулярную толщину (около 4 нм), липидный бислой отличается исключительной механической прочностью и гибкостью. В жидкокристаллическом состоянии бислоя его компоненты обладают высокой молекулярной подвижностью, так что в целом мембрана ведет себя как достаточно жидкая, текучая фаза. Благодаря этому липосомы сохраняют целостность при различных повреждающих воздействиях, а их мембрана обладает способностью к «самозалечиванию» возникающих в ней структурных дефектов. Вместе с тем гибкость бислоя и его текучесть придают липосомам высокую пластичность. Так, липосомы меняют размеры и форму в ответ на изменение осмотической концентрации внешнего водного раствора. При сильном осмотическом стрессе целостность бислоя может нарушиться, и липосомы могут раздробиться на частицы меньшего размера. Хотя липосомы достаточно прочны и стабильны в широком диапазоне условий, их можно легко разрушить до мицеллярного состояния с помощью поверхностно активных веществ, относящихся к разряду детергентов (то есть моющих средств). Этот процесс, называемый сольюбилизацией, является обратимым, и липосомы вновь формируются, если детергент удалить из мицеллярного раствора. Самосборку мембран путем удаления сольюбилизирующего детергента обычно применяют для встраивания интегральных мембранных белков в липидный бислой, называя этот процесс реконструкцией, а получаемые при этом белоксодержащие липосомы - протеолипосомами.

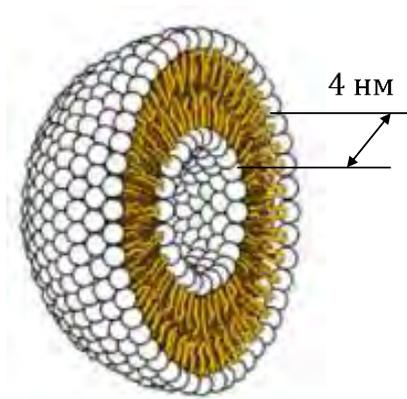


Рисунок 4.10 – Строение липосомы.

Липосомы (липидные везикулы) образуются, когда тонкие липидные пленки или липидные торты гидратируются, а стопки жидких кристаллических бислоев становятся текучими и разбухают. Гидратированные липидные листы отделяются во время перемешивания и самозамыкаются, образуя большие многослойные везикулы (LMV), которые предотвращают взаимодействие воды с углеводородным ядром бислоя по краям. Как только эти частицы сформировались, уменьшение размера частицы требует ввода энергии в виде звуковой энергии (ультразвука) или механической энергии (экструзия).

Свойства липидных составов могут варьироваться в зависимости от состава (катионные, анионные, нейтральные виды липидов), однако один и тот же метод получения может использоваться для всех липидных везикул независимо от состава. Общие элементы процедуры включают приготовление липида для гидратации, гидратации при перемешивании до однородного распределения везикул.

Способы получения липосом

Для приготовления липосом липиды растворяются и смешиваются в органическом растворителе. Обычно этот процесс проводят с использованием смесей хлороформ или хлороформ: метанол. После того, как липиды тщательно перемешаны в органическом растворителе, растворитель удаляют с получением липидной пленки.

Гидратация сухой липидной пленки осуществляется просто путем добавления водной среды к контейнеру с сухим липидом и перемешиванием. Температура гидратирующей среды должна быть выше температуры перехода геля-жидкого кристалла (T_c или T_m) липида с самым высоким T_c перед добавлением в сухой липид. После добавления гидратирующей среды суспензию липидов следует поддерживать выше T_c в течение периода гидратации. Продукт гидратации представляет собой большую многослойную везикулу (LMV), аналогичную по структуре луковице, причем каждый липидный бислой разделяется водным слоем. Расстояние между слоями липидов диктуется составом с полигидратирующими слоями, которые находятся ближе друг к другу, чем высокозаряженные слои, которые отделяются на основе электростатического отталкивания. После создания стабильной, гидратированной суспензии LMV частицы могут быть уменьшены с помощью различных методов, включая обработку ультразвуком или экструзию.

Одним из перспективных способов получения липосом является получение липосом из пролипосом - субстанций, которые при разбавлении водой дают липосомы без дополнительной обработки ультразвуком, экструзией и т.д. Пролипосомы могут быть как жидкими (липосомы из них получают при разбавлении водой или

соответствующим буферным раствором) так и твердыми, обычно в этом случае как вспомогательное вещество применяют сорбит, (липидный слой на порошок сорбита наносится выпариванием из раствора липидов органического растворителя).

Существует метод получения липосомальных дисперсий путем впрыска растворов липидов (в органических растворителях) в водные растворы. Общим недостатком вышеперечисленных методов является недостаточная агрегационная устойчивость липосомальной дисперсии при необходимости длительного хранения.

Существуют и другие методы повышения стабильности липосом, защиты их от агрессивных сред и других внешних воздействий, основанные на применении различных модифицирующих добавок.

Существует два технологических подхода к загрузке препаратов в везикулы — “пассивная загрузка” и “активная загрузка”. Самым простым из них является пассивное инкапсулирование жиро- и водорастворимых веществ. Эффективность загрузки веществ зависит от их химических свойств. Липофильные соединения способны распределяться в липосомальной мембране, поэтому их растворяют вместе с липидами в подходящем органическом растворителе. Далее растворитель упаривают под вакуумом до образования липидной пленки, которую высушивают и гидратируют водным раствором для получения липосом. Учитывая коэффициент распределения препарата, можно добиться высокой степени его включения и стабильного удерживания в двойном слое липидов.

В случае пассивной загрузки в липосомы гидрофильных соединений их обычно растворяют в водной среде, используемой для гидратации липидной пленки.

В зависимости от условий гидратации и свойств препарата эффективность инкапсулирования меняется от 5 до 20 %, а незагрузившийся препарат остается в водной среде, окружающей везикулы. В дальнейшем его необходимо удалить с помощью дополнительных технологических приемов. Эффективность пассивной загрузки водорастворимых веществ низкая, так как она зависит от внутреннего объема липосом и концентрации липидов. К недостаткам данного метода относятся: низкое инкапсулирование, гетерогенные размеры везикул и потребность в последующей технологической обработке, такой как экструзия или облучение ультразвуком. Пассивное инкапсулирование водорастворимого препарата в липосомы можно улучшить за счет процесса дегидратации-регидратации, согласно которому липосомальную дисперсию добавляют к водному раствору препарата, после чего происходит дегидратация посредством лиофилизации, выпаривания или замораживания-оттаивания, включающего повторное замораживание и размораживание мультиламеллярных везикул для улучшения гидратации и, следовательно, увеличения загрузки. Недостатки обоих методов — гетерогенные размеры везикул, их затрудненная стандартизация и низкая воспроизводимость.

Амфифильные компоненты сложнее удержать в липосомах, поскольку они не связываются с двойным слоем липидов и могут быстро проникать через мембрану. В данном случае применяются методы активной загрузки, при которой вещества инкапсулируются в уже готовые везикулы с помощью определенного трансмембранного градиента. Однако и у этих методов имеется ряд существенных недостатков. Во-первых, липиды подвергаются воздействию кислой среды с низким значением рН 4, а также сильного основания КОН, которые вызывают гидролиз липидов. Во-вторых, необходима очень высокая концентрация липидов. В-третьих, для загрузки требуется много времени и высокая температура, что также приводит к гидролизу липидов и/или дезактивации препарата. Наконец, получаемые липосомы нестабильны и теряют инкапсулированный препарат в течение нескольких часов.

Применение липосом в медицине

Липосомы используются для повышения терапевтической активности и биодоступности препаратов за счет усиления абсорбции лекарственного средства, снижения метаболизма, продления биологического периода полувыведения и снижения токсичности.

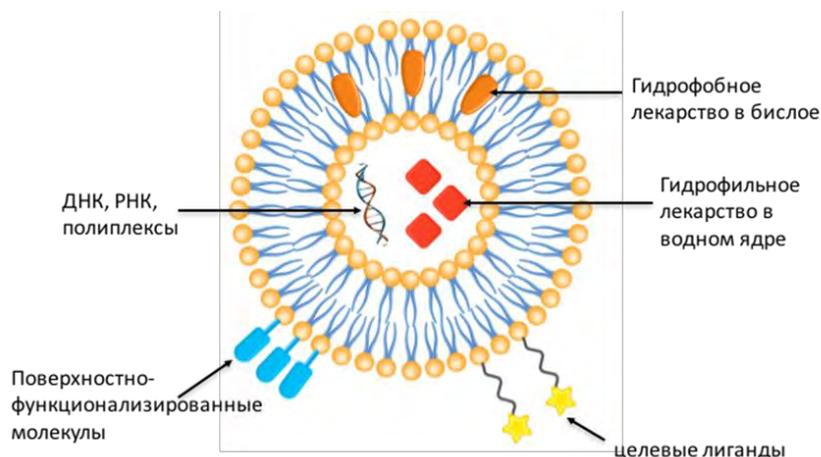


Рисунок 4.11 - Представление типичной липосомной везикулярной структуры с функциональными модификациями, показывающее, что гидрофильное ядро может загружать полиплексы и гидрофильные лекарственные средства. Липофильный бислой, встроенный в гидрофобные молекулы. [Niranjan G. Kotla et.al.// ACS Biomater. Sci. Eng. 2017, 3, 1262 1272]

Специфическое амфифильное свойство липосом обеспечивает два разных отделения клеток, в которых гидрофильные и гидрофобные соединения могут загружаться в водные полости и гидрофобные мембраны, соответственно. Липосомы по-прежнему считаются привлекательными средствами доставки лекарств из-за их биосовместимости, неиммуногенности, биоразлагаемости и простоты поверхностной функционализации.

С другой стороны, эти системы имеют такие ограничения, как низкая эффективность капсулирования для гидрофобных лекарств, жизни и нестабильной мембране, что приводит к негерметичному поведению. Поскольку они имеют фосфолипиды в качестве основного материала, эти системы сталкиваются с проблемами устойчивости и изменениями температуры (выше T_m , то есть температуры плавления) приводят к фазовому переходу от геля к жидкости. Преимущества и ограничения липосомных носителей лекарственного средства в решающей степени зависят от физико-химических и коллоидных аспектов, таких как размер, состав, эффективность загрузки и устойчивость, а также их биологическое взаимодействие с клеточными мембранами.

Характеристики и использование липосомы напрямую связаны с методом приготовления. Способы, описанные для получения липосом, включают механическое перемешивание, выпаривание растворителя, инъекцию растворителя и солюбилизацию поверхностно-активного вещества (моющего средства).

Для устранения недостатков липосом разрабатываются новые подходы к созданию биомиметических препаратов. Так, созданы различные типы систем везикулярной доставки на основе липидов. На слайде представлено некоторые из них.

(А) Простые липосомы обычно состоят из липидного бислоя, состоящего из фосфолипидов и холестерина, который охватывает водный сердечник. Как липидный бислой, так и водное пространство могут включать гидрофобные или гидрофильные

соединения, соответственно. Липосомальные характеристики могут быть модифицированы добавлением поверхностно-активных веществ с образованием (В) *трансферосом* и (С) *ниосомами* (в зависимости от отношения фосфолипида к поверхностно-активному веществу) или относительно высокими концентрациями этанола с образованием (D) *эмосом* (большое количество спиртов, используемых в качестве мембранных умягчителей) (рисунок 4.12).

Таблица 4.2 – Преимущества и недостатки липосомальных препаратов

| Преимущества липосомы | Недостатки липосомы |
|--|--|
| Липосомы повышают эффективность и терапевтический индекс препарата | Низкая растворимость |
| Липосома увеличила стабильность посредством инкапсуляции | Короткий период полураспада |
| Липосомы являются нетоксичными, гибкими, биосовместимыми, полностью биodeградируемыми и неиммуногенными для системных и несистемных введений | Иногда фосфолипид подвергается окислению и реакции, подобной гидролизу |
| Липосомы снижают токсичность инкапсулированного агента | Утечка и слияние инкапсулированных лекарств / молекул |
| Липосомы помогают снизить воздействие чувствительных тканей на токсичные лекарства. | Себестоимость продукции высока |
| Эффект уклонения сайта | Меньше стабильность |
| Гибкость сочетания с лигандами конкретных сайтов для достижения активного таргетинга | |

Ниосомы образуются в основном из неионного поверхностно-активного вещества и включения холестерина в качестве эксципиента. Также можно использовать другие эксципиенты. Ниосомы обладают большей проникающей способностью, чем предыдущие препараты эмульсий. Они структурно подобны липосомам с наличием двухслойного слоя, однако материалы, используемые для приготовления ниосомов, делают их более стабильными.

Трансферосома - торговая марка, зарегистрированная немецкой фирмой IDEA AG, которая относится к его патентованной технологии доставки лекарств. Транзитный носитель представляет собой искусственную везикулу, предназначенную для проявления характеристик клеточной везикулы или клетки, участвующей в экзоцитозе, и, таким образом, подходит для контролируемой и потенциально целенаправленной доставки лекарств.

Плюсы и минусы применения в медицине в качестве транспортных частиц

Многие лекарственные препараты имеют низкий терапевтический индекс, т.е. их концентрация, в которой они оказывают лечебное действие, мало отличается от концентрации, при которой препарат становится токсичным. В других случаях лекарственный препарат при введении в организм может быстро терять активность под действием инактивирующих агентов.

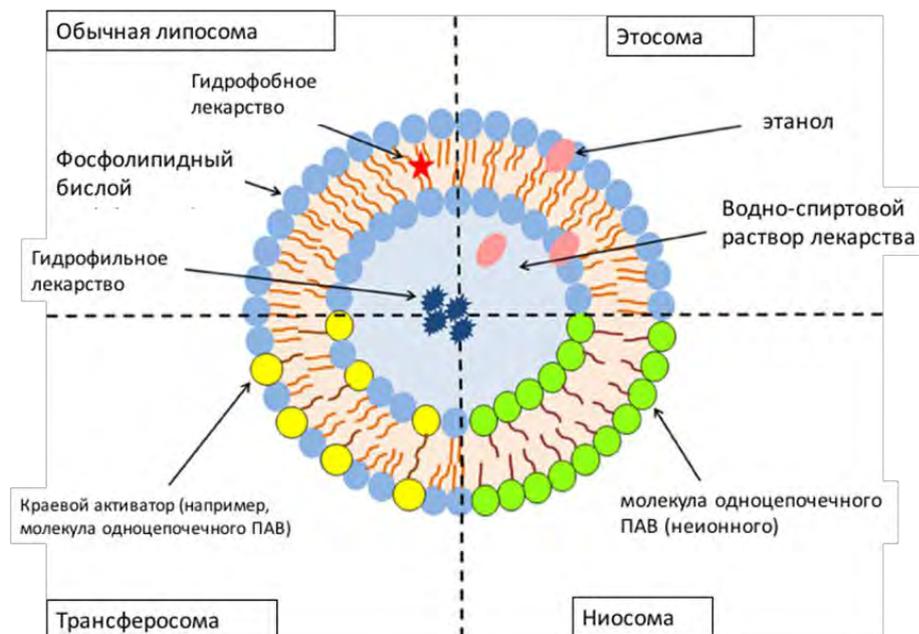


Рисунок 4.12 – Различные типы систем везикулярной доставки на основе липидов [Niranjan G. Kotla et al. // ACS Applied Materials and Interfaces. 2017, 9, 12621–12632].

Включение таких препаратов в липосомы значительно повышает их терапевтическую эффективность, поскольку, с одной стороны, препарат, находящийся в липосоме, защищен ее мембраной от действия неблагоприятных факторов, а с другой - та же мембрана не позволяет токсичному препарату превысить допустимую концентрацию в биологических жидкостях организма. Липосома в данном случае выполняет роль хранилища, из которого препарат высвобождается постепенно, в нужных дозах и в течение требуемого промежутка времени. С точки зрения биологической совместимости липосомы идеальны как переносчики лекарственных препаратов. Они делаются из природных липидов и поэтому нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и биodeградируемы, т.е. разрушаются под действием обычных ферментов, присутствующих в организме.

Однако, ситуация с терапевтическим применением липосом не так проста, как хотелось бы. Липосомы недостаточно стабильны в крови и быстро выводятся из кровотока макрофагами, которые находятся в печени, селезенке и костном мозгу. По этой же причине липосомные носители обычно не удается направить именно в те органы и ткани, где происходит патологический процесс. Тем не менее, некоторые недостатки применения в одной области являются достоинствами в другой. Так, естественная нацеленность макрофагов на липосомы может быть использована для их активации, что очень полезно для борьбы с вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями.

Тот факт, что липосомы не задерживаются такими органами, как сердце, почки, мозг, а также клетками нервной системы, позволяет за счет использования липосомных лекарственных форм значительно снизить кардиотоксичность, нефротоксичность и нейротоксичность ценных препаратов, применяемых для противораковой терапии. Кроме того, прикрепление к поверхности липосом молекул, специфичных по отношению к клеткам-мишеням (например, иммуноглобулинов), в некоторых случаях оказывается эффективным для направленной доставки противораковых, противомикробных и противовоспалительных препаратов.

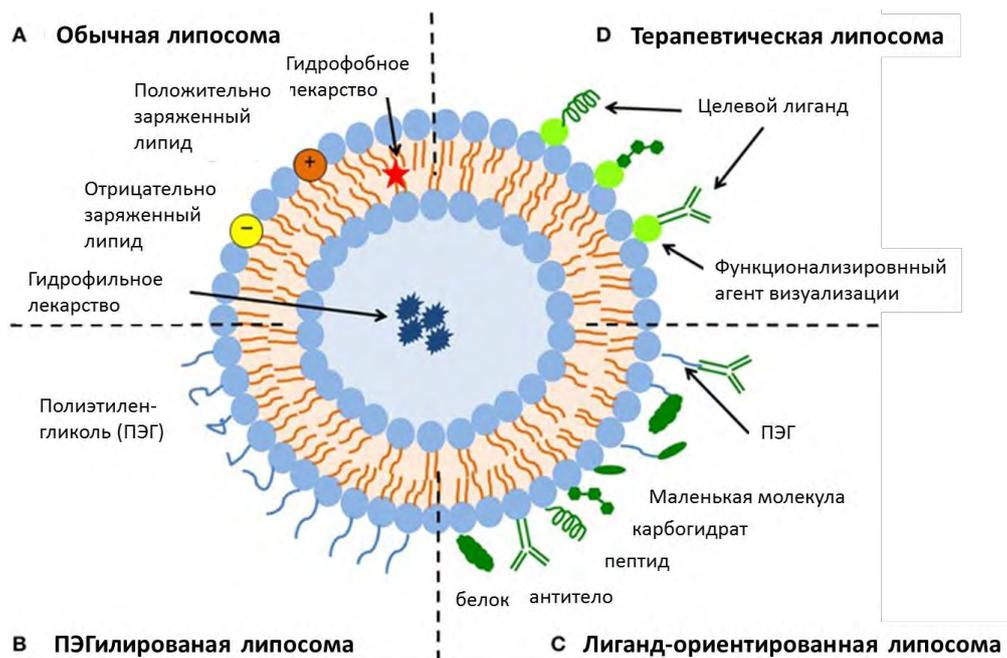


Рисунок 4.13 - Различные типы липосом в системах доставки лекарств. [www.creative-biostructure.com]

Проблема доставки лекарства в нужное место может быть также решена путем местного применения липосомных препаратов, таких как противовоспалительные препараты и препараты для лечения дыхательного синдрома новорожденных и астмы.

Актуальная доставка - это применение фармацевтических препаратов для доставки биологически активных веществ на участки заболевания в коже (дермальная доставка) или через кожу в системный кровоток.

Точные механизмы, с помощью которых системы липидных носителей доставляют терапевтические средства или биологически активные агенты в неповрежденную кожу, еще не полностью поняты. Некоторыми предлагаемыми механизмами проникновения через кожу являются транспландинамический путь и трансфедеральный путь (рис.).

Транспандегационный маршрут или шунтирующий маршрут включают проникновение молекул через потовые железы и через волосяные фолликулы с их связанными сальными железами. Трансэпидермальный маршрут содержит два микропутника: межклеточный маршрут и трансцеллюлярный маршрут. Оба пути должны быть разделены и рассеяны не только с кератиновыми кирпичиками, но и внутри и между межклеточными липидами. Таким образом, межклеточные липиды играют важную роль в барьерной функции рогового слоя. Механизм проникновения зависит от типа липида, поверхностно-активного вещества, концентрации усилителя проницаемости, размера пузырьков, формы, эластичности и т. д. ; однако частицы с ≥ 600 нм не могут доставлять свою полезную нагрузку в более глубокие слои кожи, тогда как частицы ≤ 300 нм способны доставлять в более глубокие слои кожи.

Трансферсомы имитируют обычные липосомы в морфологии; функционально они более эластичны и деформируемы и могут проникать через поры, меньшие их собственного размера

Для преодоления естественных барьеров для липосом в организме, основным из которых является печень придуман обходной путь. Клетки, вылавливающие липосомы из крови, можно обмануть, сделав поверхность липосом сильно гидрофильной за счет ковалентно связанных синтетических полимеров, в частности, полиэтиленгликоля. В

результате время жизни липосом в кровотоке увеличивается с нескольких секунд до двух суток. Но, что более важно, такие липосомы постепенно накапливаются в тех местах, где кровеносные сосуды имеют дефекты, т.е. повреждены, обладают повышенной проницаемостью или вообще плохо развиты, что обычно характерно для опухолей и окружающих их тканей, а также при инфекционных и воспалительных процессах. Необычные свойства полиэтиленгликольсодержащих липосом и их высокая терапевтическая эффективность настолько поразили исследователей, что эти липосомы получили образное название «липосомы-невидимки» (stealth liposomes) аналогично известному самолету-невидимке «стелс», который не удается обнаружить с помощью радарных устройств.

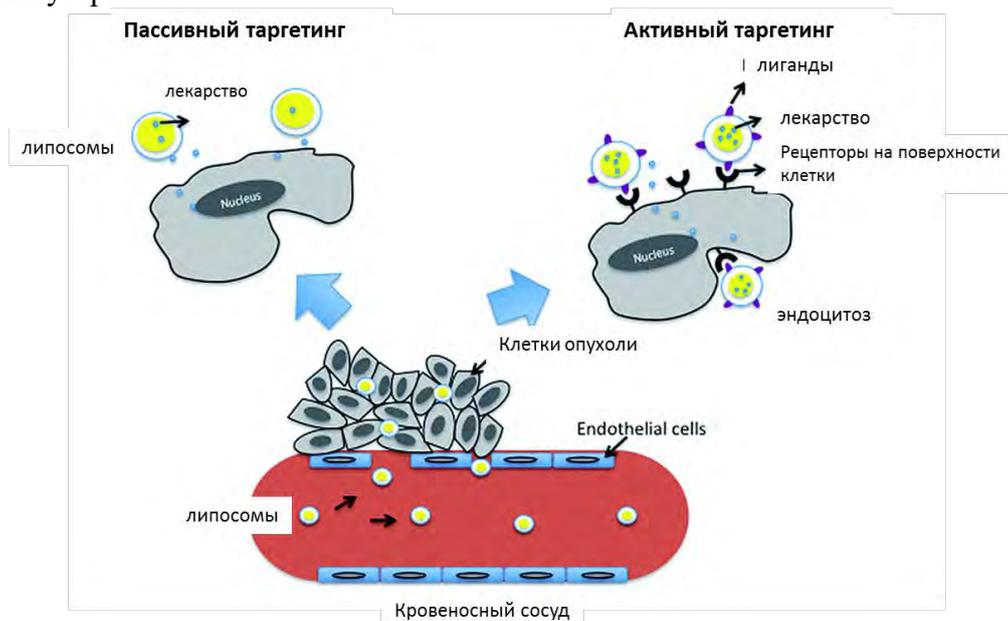


Рисунок 4.14 - Схематическое изображение пассивного и активного нацеливания лекарственной опухоли. При пассивной доставке везикулярные наночастицы задерживаются через протекающую сосудистую сеть, накапливаются и высвобождаются; тогда как при активной доставке таргетинга лиганды-прикрепленные везикулы, экстравазированные через протекающую сосудистую сеть, специфически связываются с рецепторами поверхностных клеток рака, за которыми следует рецептор-опосредованный эндоцитоз.

В традиционных липосомальных системах, не подверженных поверхностной модификации, инкапсулированные липосомные агенты обычно доставляются в опухолевые участки посредством **пассивного таргетинга**. В отличие от обычных кровеносных сосудов, которые выстилаются эндотелиальными клетками с непрерывными плотными зазорами около 2 нм, вновь образованная кровь сосудов, которые доставляют питательные вещества и кислород к опухолям, заполняются «непроницаемыми» промежутками между эндотелиальными клетками, которые могут простираться от 100 до 600 нм из-за ускоренного роста. Это позволяет опухолевым клеткам проникать в кровоток и распространяться по направлению к другим частям тела. Следовательно, противораковые лекарственные средства, инкапсулированные в липосомы небольшого размера, доставляемые внутривенно, могут проникать в опухолевые участки через эту протекающую сосудистую сеть и поглощаться раковыми клетками, как показано на рисунке.

Прикрепление лигандов к внешней поверхности липосом, которые способны специфически связываться с целевыми рецепторами на определенных участках, таких

как клеточная поверхность или внеклеточный матрикс клеток, известен как «**активный таргетинг**». Поэтому изменение поверхности липосом является жизненно важным, поскольку оно контролирует поведение связывания между липосомами и лигандами, которые впоследствии влияют на взаимодействие лиганд-рецептор, липосомальной стабильности и ее взаимодействия с биомолекулами.

Поскольку белки представляют собой макромолекулы, которые состоят из гидрофобных, незаряженных и заряженных гидрофильных поверхностей, они почти мгновенно взаимодействуют с везикулами или липосомами через одно или несколько взаимодействий, включая ван-дер-ваальс, водородную связь, гидрофобные и электростатические силы. Эти взаимодействия могут приводить к конформационным изменениям белка, которые приводят к потере белковой функции и активности, липосомальной диссоциации и нежелательной утечке лекарственного средства.

Применение липосом в медицине не ограничивается традиционной химиотерапией. Липосомы более перспективны в сочетании с новым поколением лекарств, созданных благодаря успехам белковой и генетической инженерии. Как известно, генетическая инженерия основана на введении фрагментов ДНК в клетки, с тем чтобы заставить их продуцировать нужные белки или полипептиды. Использование для этой цели липосом, содержащих лечебные гены, может оказаться полезным для терапии наследственных заболеваний, которые обусловлены дефектами генов, кодирующих жизненно важные белки. С помощью липосом в организм могут быть также введены различные белки, в частности ферменты, с целью энзимотерапии и цитокины для коррекции иммунного статуса организма.

Из других применений липосом заслуживает упоминания их использование для диагностических и аналитических целей. В липосомы можно включать радиоактивные, рентгеноконтрастные, парамагнитные вещества, а также вещества, отражающие ультразвук, с тем чтобы улучшить качество изображений, получаемых такими методами диагностики, как компьютерная томография, рентгенография, сцинтиграфия и ультразвуковое зондирование.

4.4 Вирусы и вирусные наночастицы

Достижения в области синтетической биологии и химии оказали влияние на многие области исследований, промышленности и медицины, позволяя создавать наноразмерные устройства со все более контролируемыми структурами.

Несмотря на это, крупномасштабное производство таких материалов остается сложным, и трудно получить структурно однородные популяции частиц. Напротив, бионаноматериалы, основанные на вирусах, позволяют шаблонную сборку миллионов одинаковых наночастиц и их продукцию в живых клетках.

Вирусы обычно описываются как облигатные внутриклеточные паразиты, бесклеточные инфекционные агенты, для которых требуется наличие клетки-хозяина для умножения. Вирусы заражают все типы клеток - людей, животных, растений, бактерий, дрожжей, археи, простейших.

Вирусные характеристики

Вирусы могут быть чрезвычайно просты в дизайне, состоять из нуклеиновой кислоты, окруженной белковым слоем, известным как капсид. Капсид состоит из меньших компонентов белка, называемых капсулами. Комбинация капсида + генома называется нуклеокапсидом.

Вирусы также могут обладать дополнительными компонентами, причем наиболее распространенным является дополнительный мембранный слой, который окружает нуклеокапсид, называемый оболочкой. Оболочка фактически состоит из ядерной или плазматической мембраны инфицированной клетки-хозяина, а затем модифицирован вирусными белками, называемыми пепломерами. Некоторые вирусы содержат вирусные ферменты, которые необходимы для инфицирования клетки-хозяина и кодируются внутри вирусного генома. Полный вирус со всеми компонентами, необходимыми для инфицирования клеток-хозяев, называется вирионом.

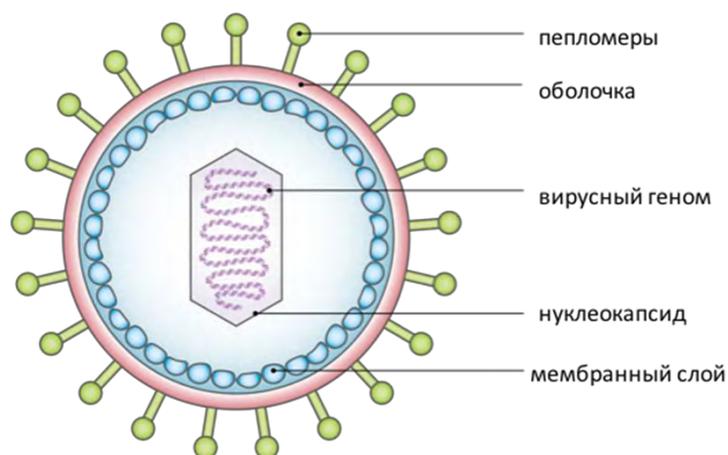


Рисунок 4.15 – Строение вируса.

Вирус состоит из генома ДНК или РНК внутри белковой оболочки, называемой капсидом. Некоторые вирусы имеют внутреннюю или внешнюю оболочку. Вирусы очень разнообразны. Они бывают разных форм и структур, имеют разные виды геномов и заражают разных хозяев.

Вирусы размножаются, заражая клетки-хозяева и перепрограммируя их, чтобы стать вирусообразующими «фабриками».

Морфологию вирусов изучают с помощью **электронно микроскопии**, так как их размеры малы (18-400 нм) и сравнимы с толщиной оболочки бактерий.

Вирусы не обладают способностью производить энергию или субстраты, не могут создавать свои собственные белки и не могут реплицироваться независимо от клетки-хозяина.

Вирусы примерно в 100-1000 раз меньше, чем клетки, которые они заражают. Наименьшие вирусы (парвовирусы) составляют приблизительно 20 нанометров (нм) в диаметре (1 нм = 10^{-9} м), тогда как самые крупные вирусы животных (поксвирусы) перекрывают размер наименьших бактериальных клеток (*Chlamydia* и *Mycoplasma*), имеющих диаметр приблизительно 300 нм.

Принципы классификации вирусов

В основу **классификации вирусов** положены следующие категории:

- **тип нуклеиновой кислоты** (ДНК или РНК), ее структура, количество нитей (одна или две), особенности воспроизводства вирусного генома;
- **размер и морфология вирионов**, количество капсомеров и тип симметрии;
- наличие **суперкапсида**;
- **место размножения** в клетке;
- **антигенные свойства** и пр.

Вирусы имеют уникальный геном, так как содержат либо ДНК, либо РНК. Поэтому различают:

- а) ДНК-содержащие
- б) РНК-содержащие вирусы.

Они обычно гаплоидны, т.е. имеют один набор генов. Геном вирусов представлен различными видами нуклеиновых кислот: двунитчатыми, однонитчатыми, линейными, кольцевыми, фрагментированными.

Среди РНК-содержащих вирусов различают вирусы с положительным (плюс-нить РНК) геномом. Плюс-нить РНК этих вирусов выполняет наследственную функцию и функцию информационной РНК (иРНК).

Имеются также РНК-содержащие вирусы с отрицательным (минус-нить РНК) геномом. Минус-нить РНК этих вирусов выполняет только наследственную функцию.

Сформированная вирусная частица называется вирионом. Форма вирионов может быть различной:

- палочковидной,
- пулевидной,
- сферической,
- нитевидной,
- в виде «голова-хвост».

Различают просто устроенные и сложно устроенные вирусы.

Простые, или безоболочечные, вирусы состоят из нуклеиновой кислоты и белковой оболочки, называемой капсидом. Капсид состоит из повторяющихся морфологических субъединиц — капсомеров. Нуклеиновая кислота и капсид взаимодействуют друг с другом, образуя нуклеокапсид.

Сложные, или оболочечные, вирусы снаружи капсида окружены липопротеиновой оболочкой (суперкапсидом, или пеплосом). Эта оболочка является производной структурой от мембран вирус-инфицированной клетки. На оболочке вируса расположены гликопротеиновые шипы, или шипики (пепломеры). Под оболочкой некоторых вирусов находится матриксный М-белок.

Тип симметрии. Капсид или нуклеокапсид могут иметь спиральный, икосаэдрический (кубический) или сложный тип симметрии. Икосаэдрический тип симметрии обусловлен образованием изометрически полого тела из капсида, содержащего вирусную нуклеиновую кислоту (например, у вирусов гепатита А, герпеса, полиомиелита). Спиральный тип симметрии обусловлен винтообразной структурой нуклеокапсида (например, у вируса гриппа).

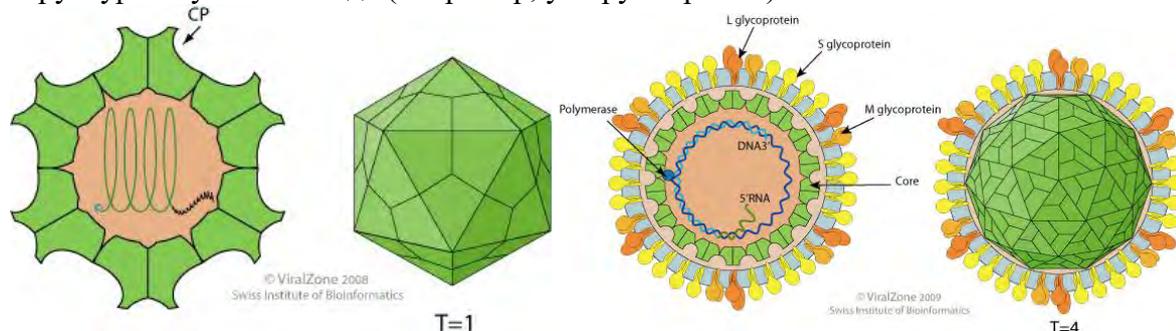


Рисунок 4.16 – (а) - Безоболочечный вирус Неревirus диаметром около 32-34 нм. Геном РНК заключен в капсид, который состоит из 60 капсидных белков, собранных в икосаэдрическую частицу $T = 1$. Оболочечный вирус Orthohepadnavirus диаметром около 42 нм, имеющий икосаэдрический капсид с симметрией $T = 4$ [ViralZone 2008].

Цикл репликации вирусов

Хотя цикл репликации вирусов может варьироваться от вируса к вирусу, существует общая схема, которая может быть описана, состоящая из пяти этапов:

Прикрепление

Вне клетки-хозяина вирусы являются инертными или метаболически неактивными. Поэтому встреча вириона с соответствующей клеткой-хозяином является случайным событием. Сама вставка очень специфична, между молекулами снаружи вируса и рецепторами на поверхности клетки-хозяина. Это объясняет специфичность вирусов только для заражения определенных типов клеток или конкретных хозяев.

Проникновение или вирусный вход

Многие неосвещенные (или обнаженные) вирусы вводят свою нуклеиновую кислоту в клетку-хозяина, оставляя пустую капсид снаружи. Этот процесс называется проникновением и распространен с бактериофагом, вирусами, которые заражают бактерии. С эукариотическими вирусами более вероятно, что весь капсид получит вход в клетку, при этом капсид удаляется в цитоплазме. Неоконченный эукариотический вирус часто получает вход через эндоцитоз, где клетка-хозяин вынуждена поглощать капсид, приводя к эндоцитарному везикулу. Окутанный эукариотический вирус получает вход для своего нуклеокапсида, когда вирусная оболочка сливается с мембраной клетки-хозяина, толкает нуклеокапсид мимо клеточной мембраны. Если весь нуклеокапсид вводится в клетку, то существует процесс без покрытия, чтобы удалить капсид и высвободить вирусный геном.

Синтез

Стадия синтеза в значительной степени диктуется типом вирусного генома, поскольку геномы, которые отличаются от генома dsDNA клетки, могут включать сложные вирусные стратегии для репликации генома и синтеза белка. Вирусные специфические ферменты, такие как РНК-зависимые РНК-полимеразы, могут потребоваться для продолжения процесса репликации. Производство белка контролируется жестко, чтобы гарантировать, что компоненты будут изготовлены в нужное время при разработке вирусов.

Сборка

Сложность вирусной сборки зависит от того, какой вирус производится. У просто устроенных вирусов, состоящих из нуклеиновой кислоты и нескольких белков, сборка состоит из упорядоченного взаимодействия этих молекул. У сложно устроенных вирусов сборка дочерних популяций протекает многоступенчато. Взаимодействие нуклеиновых кислот с внутренними и оболочечными белками приводит к образованию нуклеокапсидов. В процессе образования «одетых» вирусов полные нуклеокапсиды упорядоченно выстраиваются с внутренней стороны клеточной мембраны под участками, модифицированными оболочечными вирусными белками (М-белками). Простейший вирус имеет капсид, состоящий из 3 различных типов белков, которые самоорганизуются с небольшими трудностями. Самый сложный вирус состоит из более 60 различных белков, которые должны объединяться в определенном порядке. Эти вирусы часто используют несколько сборочных линий для создания различных вирусных структур.

Высвобождение дочерних вирионов.

Вирусы, лишённые суперкапсида, и поксвирусы обычно высвобождаются быстро; выход дочерних популяций сопровождается разрушением цитоплазматической мембраны и лизисом клетки. Вирусы, содержащие суперкапсид, высвобождаются медленнее. Модифицированные участки мембраны с заключёнными в них вирионами выпячиваются наружу и затем отпочковываются. При высвобождении почкованием

изменённая клетка иногда может сохранять жизнеспособность. Но большинство вирусов лизируют свою клетку-хозяина в конце репликации, позволяя всем новым вирионам быть выпущенными в среду.

Модификация вирусов

Вирусы естественным образом эволюционировали, чтобы доставлять нуклеиновые кислоты, и поэтому их можно использовать для доставки других молекул, таких как лекарственные средства и реагенты для визуализации.

Еще одно достоинство в том, что вирусы реплицируются с огромной скоростью, что позволяет организовать недорогое производство вирусных наночастиц в промышленных масштабах. VN содержат регулярные массивы белков вирусного покрытия и имеют высоко определенную трехмерную структуру, обеспечивающую инженерный каркас, который превосходит синтетические частицы. Структура вирусной наночастицы может быть изменена путем модификации шаблона нуклеиновой кислоты, который кодирует вирусные белки перед синтезом, и путем химического декорирования частиц путем добавления конъюгатов к конкретным боковым цепям аминокислот. Вирусные наночастицы состоят в основном из белка и поэтому известны своей биосовместимостью, способностью к биологическому разложению, способностью пересекать биологические барьеры и эффективной доставкой груза в клетки-мишени. Вирусы развились, чтобы взаимодействовать с конкретными клеточными белками, доставлять их грузы нуклеиновой кислоты и захватывать внутриклеточное оборудование для производства компонентов вирусов потомства. Эти свойства привели к разработке вирусных наночастиц на основе вирусов млекопитающих для использования в генной терапии, но трудно исключить патогенные эффекты, вызванные естественными взаимодействиями вирус-хозяин. Напротив, вирусные наночастицы на основе бактериофагов и растительных вирусов считаются безопасными, поскольку даже полностью функциональные вирусы не могут заразить людей. Поэтому большая часть этой статьи сосредоточена на медицинских применениях вирусных наночастиц на основе бактериофагов и растительных вирусов.

В отличие от многих вирусов млекопитающих, вирусы растений и бактериофаги обычно не покрываются хрупкой липидной мембраной, потому что они должны выдерживать более суровые условия окружающей среды, чтобы успешно заразить своих хозяев. Естественной функцией капсида вируса является защита вирусного генома от нуклеаз и физических опасностей. Таким образом, белки оболочки вируса являются стабильными и устойчивыми к химическому и физическому разложению, что является преимуществом для разработки вирусных наночастиц, потому что это означает, что они имеют длительный срок хранения и могут выдерживать химические обработки, необходимые для конъюгации с нацеливающими лигандами или загрузки с полезными нагрузками, такими как лекарства, флуорофоры или контрастные вещества.

Вирусные наночастицы являются опорожненными вирусными клетками, которые могут переносить лекарства непосредственно в раковые клетки, чтобы убить их. Ученые разработали вирусные наночастицы из растительных вирусов, вирусов насекомых и вирусов животных. Они избегают использования человеческих вирусов, чтобы минимизировать вероятность взаимодействия вируса с белками человека и вызывать токсические побочные эффекты, инфекцию и иммунный ответ. В основном, ученые работают с растительными вирусами, потому что их легче всего производить в больших количествах. Растительные вирусы также идеальны, потому что они могут самостоятельно собираться вокруг наночастицы *in vitro* и удерживать приблизительно

10 кубических нанометров частиц. Таким образом, многие молекулы раковых наркотиков не могут проявляться в вирусных наночастицах растений.

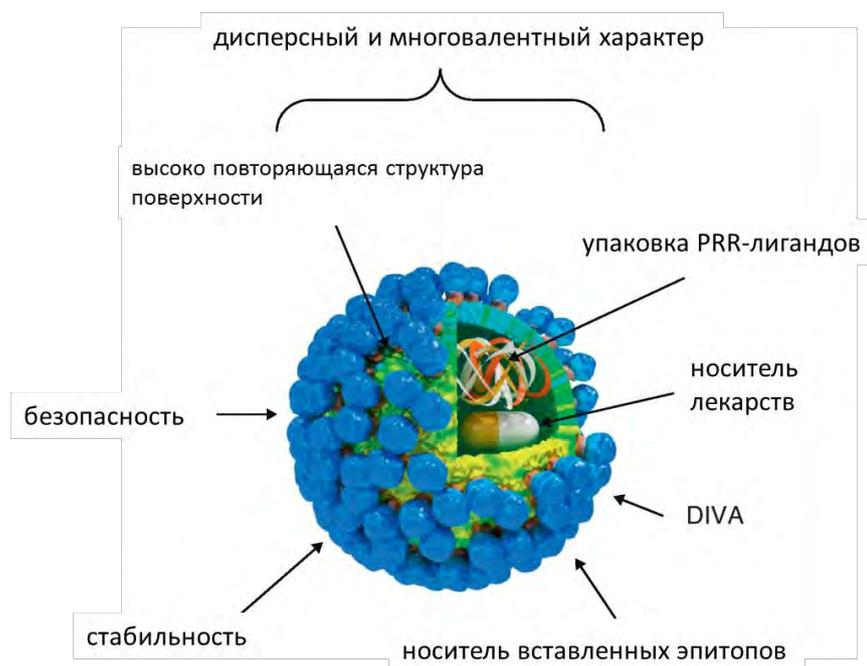


Рисунок 4.17 - Иммуногенные признаки VL , представляющие чужих антигены. VL включают ключевые функции, которые лежат в основе их иммуногенности, безопасности и потенциала вакцины:

- (а) четко определенная геометрия и однородность с повторяющимися и упорядоченными структурами
- (б) сохранение нативной антигенной конформации;
- (в) зернистый и многовалентный характер.
- (д) безопасность для того, чтобы быть неинфекционными и нерепликационными кандидатами; (VL не содержат ДНК или РНК-геном вируса)
- (е) применимость в качестве носителей иностранных эпитопов, лекарств или для упаковки RR-лигандов;

Первичное применение вирусных наночастиц было в вакцинологии, в результате чего они обеспечивают системы доставки, которые сочетают хорошие профили безопасности с сильной иммуногенностью. Традиционно вакцины против вирусных заболеваний были получены из аттенуированных или инактивированных инфекционных вирусных штаммов. Вирусные наночастицы, лишённые вирусного генома, но способные проникать в клетки и ткани, являются гораздо более безопасной альтернативой. Более того, они обеспечивают многовалентную структуру, которая может вместить несколько копий антигенов и, кроме того, способна стимулировать иммунные клетки. Наконец, они обеспечивают специфическое для ткани нацеливание, определяемое происхождением вируса.

Эти стабильные и универсальные наночастицы демонстрируют превосходные адьювантные свойства, способные индуцировать врожденные и родственные иммунные ответы.

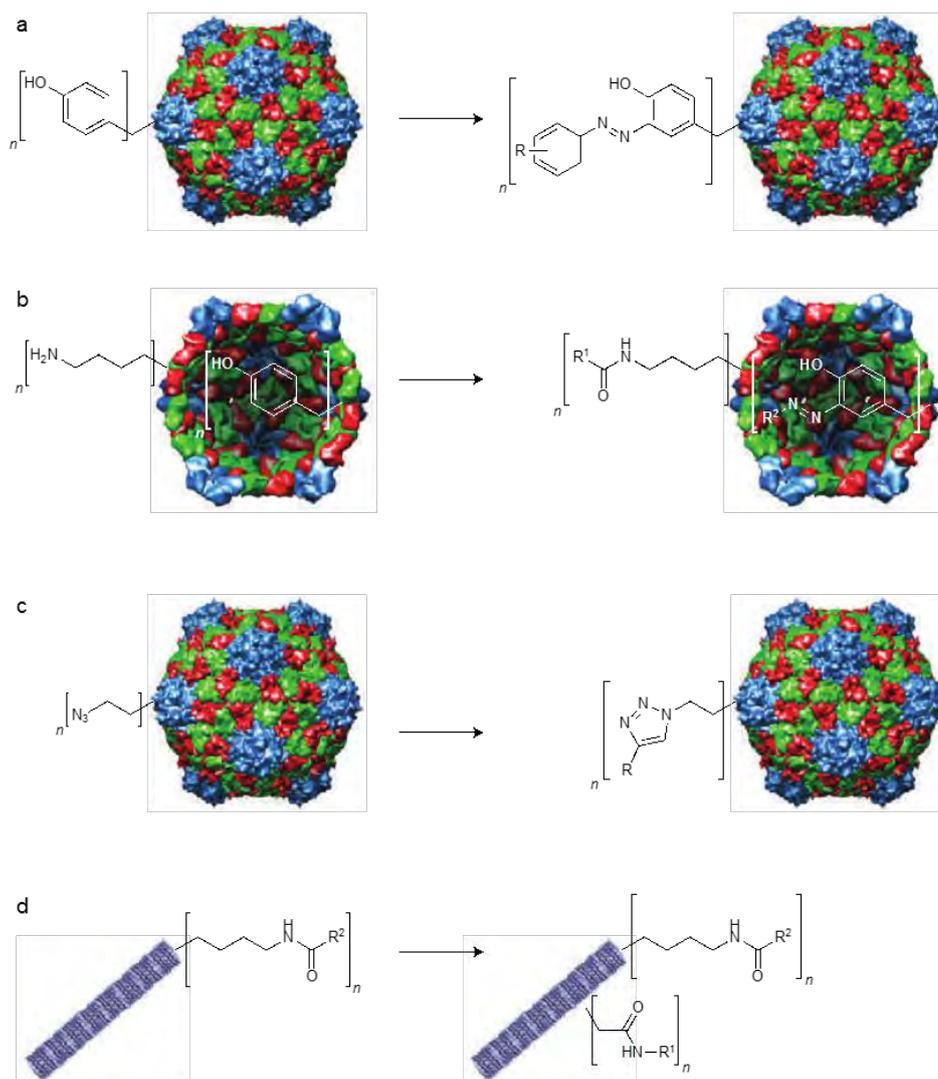


Рисунок 4.17 - Стратегии создания вирусных наночастиц с индивидуальными свойствами:

- a) тирозиновые остатки на белках вирусного покрытия (цветная сфера) позволяют селективно конъюгировать различные химические группы.
- б) Последовательная химическая маркировка позволяет дифференциальную модификацию внутренней и внешней поверхности наночастицы.
- в) Включение аминокислот в белки вирусного покрытия обеспечивает новые пути химической конъюгации.
- г) Высокостабильные палочковидные вирусы могут быть селективно функционализированы на своих концах с образованием устойчивых в органических растворителях наночастиц. [Isaac S. Carrico et.al. // Nature nanotechnology. 2009. V.4.]

Функционализация

Частицы нанометрового размера, полученные из природных белковых сборок, все чаще используются для создания новых материалов для разнообразных применений. Эти белковые частицы могут существовать как стержни или сферы и могут использоваться в качестве шаблонов для построения более сложных наноматериалов. Они также могут быть химически модифицированы с помощью различных функциональных групп или нагружены грузами.

Возможность выборочно маркировать эти частицы различными химическими группами - дополнительными строительными блоками, которые могут использоваться в самых сложных условиях, таких как кислая среда в организме или высокие температуры, обнаруженные в некоторых электронных устройствах.

Использование вирусных наночастиц в качестве строительных блоков является выгодным, потому что они небольшие (нанометровые), могут самособираться в виде дискретных форм и размеров, являются высокосимметричными и поливалентными (то есть, они имеют множество сайтов связывания) и могут быть легко получены в больших количествах. Поскольку внутренние размеры частиц варьируются от 20 до нескольких сотен нанометров, и генетический материал можно удалить, эти белковые клетки могут быть неинфекционными и могут быть приспособлены для транспортировки терапевтических полезных нагрузок или для создания наноразмерных реакционных сосудов.

Среди вирусов, которые привлекли внимание имеется вирус мозаики вигны, который был разработан для применения в электронике и медицине, и вируса табачной мозаики в виде стержня, который использовался в шаблонах для изготовления батарей и нанопроводов. Изменение химических свойств вирусных частиц основывалось главным образом на модификации поверхностно-открытых аминокислот, естественно присутствующих в белках вирусного покрытия (в частности, реактивных групп, присутствующих в лизине, цистеине, аспартате и глутамате).

Попытки установить несколько модификаций на вирусные частицы были затруднены ограниченным репертуаром реакций конъюгации. В последнее время значительные успехи были достигнуты как в селективной модификации, так и в надежной сборке. Один из подходов состоит в том, чтобы использовать внутреннюю реактивность других природных аминокислот, таких как тирозин.

Доминирующей парадигмой в нанотехнологии было стремление к нисходящим подходам, встраивая все более мелкие черты в макроскопические объекты или восходящие подходы путем сборки все более сложных структур из небольших компонентов. Теперь очевидно, что природа представляет альтернативные стратегии, которые могут оказаться полезными. Благодаря надлежащей переупаковке и декорированию нанометровых объектов, уже присутствующих в живых системах, возможно обнаружить эффективные пути к наночастицам с точно подобранными свойствами.

Контрольные вопросы к разделу 4

1. Как можно классифицировать биологические нанообъекты?
2. Какие биологические нанообъекты вы знаете?
3. Какие классификации белков вы знаете?
4. Что такое биологическая мембрана? Как менялось представление о ней?
5. Назовите основные функции биологических мембран.
6. Каковы основные компоненты клеточных мембран?
7. Что такое липосомы?
8. Назовите различные классификации липосом.
9. Что из себя представляет пролипосома?
10. Назовите преимущества и недостатки липосомальных препаратов?
11. Чем различается пассивная и активная доставка лекарственных веществ?
12. Каково основное отличие вирусов от вирусных наночастиц?
13. Приведите примеры применения вирусных наночастиц в медицине.

5 ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ И КОЛЛОИДНЫЕ НАНОСТРУКТУРЫ

5.1 Классификация дисперсных нанообъектов

Для того чтобы разобраться в понятиях и определениях наноразмерных материалов, коллоидных наноструктур, необходимо вспомнить определения и понятия используемые в коллоидной химии.

Дисперсные системы — системы из двух или большего числа фаз с сильно развитой поверхностью раздела между ними, при этом, которые практически не смешиваются и не реагируют друг с другом.

В дисперсной системе по крайней мере одна из фаз распределена в виде мелких частиц в другой, сплошной, фазе. Раздробленную (прерывную) часть дисперсной системы принято называть дисперсной фазой, а нераздробленную (непрерывную) — дисперсионной средой.

Так, например, система, представляющая собой глину в воде, состоит из взвешенных мелких частиц глины – дисперсной фазы и воды – дисперсионной среды.

Растворы высокомолекулярных соединений также обладают всеми свойствами дисперсных систем.

Дисперсные (раздробленные) системы являются **гетерогенными**.

Классификацию дисперсных систем, чаще всего, производят исходя из **степени дисперсности** или **агрегатного состояния** дисперсной фазы и дисперсионной среды.

Классификация по степени дисперсности

В таблице представлена классификация дисперсных систем в зависимости от размера частиц.

Таблица 5.1 – Классификация по степени дисперсности

| Вид системы | Размер дисперсно фазы, м |
|---|---------------------------|
| Грубодисперсная | более 10^{-5} |
| Микрогетерогенная (тонкодисперсная) | от 10^{-5} до 10^{-7} |
| Ультрамикрогетерогенная (коллоидно-дисперсная) | от 10^{-7} до 10^{-9} |

К грубодисперсным системам относятся системы, в которых размер дисперсной фазы более 10^{-5} м, к микрогетерогенным, размер частиц дисперсной фазы составляет от 10^{-5} до 10^{-7} м, а к ультрамикрогетерогенным системам – системы, размер частиц, которых варьируется от от 10^{-7} до 10^{-9} м.

К **грубодисперсным** системам относятся **суспензии** и **эмульсии**.

Суспензиями называют системы, в которых твёрдое вещество находится в жидкой дисперсионной среде, например, взвесь крахмала, глины и др. в воде.

Эмульсиями называют дисперсионные системы двух несмешивающихся жидкостей, где капельки одной жидкости во взвешенном состоянии распределены в объёме другой жидкости. Например, масло, бензол, толуол в воде или капельки жира в молоке и др.

Примерами **коллоидных систем** могут служить растворы альбумина, желатина или коллоидные растворы золота, серебра, сернистого мышьяка и др.

Классификация по агрегатному состоянию дисперсной фазы и дисперсионной среды.

Впервые дисперсные системы по агрегатному состоянию дисперсной фазы и дисперсионной среды классифицировал Вильгельм Фридрих Оствальд в 1891 г. Согласно этой классификации возможны девять комбинаций дисперсной фазы и дисперсионной среды, каждая из которых может находиться в виде газа, жидкости и твердого тела. На практике реализуются только восемь комбинаций, поскольку газы в нормальных условиях неограниченно растворимы друг в друге и, следовательно, образуют гомогенную систему. Классификация, предложенная В. Оствальдом, в настоящее время является наиболее общепризнанной.

Классификация дисперсных систем в зависимости от агрегатного состояния дисперсной фазы и дисперсионной среды приведена в табл. 6.2.

Таблица 5.2 – Классификация по агрегатному состоянию

| Дисперсная фаза | Дисперсионная среда | Название | Примеры |
|-----------------|---------------------|------------------------|--|
| Газообразная | Газообразная | - | Дисперсная система не образуется |
| Газообразная | Жидкая | Газовые эмульсии; пены | Газовые эмульсии и пены |
| Газообразная | Твёрдая | | Пористые тела: поролон пемза |
| Жидкая | Газообразная | Аэрозоли | туман, облака, газы в момент сжижения |
| Жидкая | Жидкая | Эмульсии | нефть, крем, молоко, |
| Жидкая | Твёрдая | | Капиллярные системы: Жидкость в пористых телах, грунт, почва |
| Твёрдая | Газообразная | Аэрозоли | пыль, дым, порошки |
| Твёрдая | Жидкая | Суспензии | ил, взвесь, пасты |
| Твёрдая | Твёрдая | | Твёрдые системы: сплавы, бетон, композиционные материалы |

Если мы рассматриваем газовую дисперсионную среду, то наличие в ней твердой и жидкой дисперсной фазы, образует дисперсную систему – аэрозоли, при этом, примерами дисперсной системы: твердая фаза- газ, являются дым, пыль, а в системе жидкость – газ, примерами являются облака, туман, газы в момент сжижения.

Примерами системы газ - жидкость являются газовые эмульсии и пены, для системы жидкость – жидкость примерами являются: нефть, молоко и т.п.

Система твердая фаза – жидкость называется суспензия, примерами такой системы являются краски, пасты, золи, латексы.

Золь представляет собой седиментационно-устойчивую высокодисперсную коллоидную систему с жидкой или газообразной дисперсионной средой, в объёме которой распределена другая фаза в виде капелек жидкости, пузырьков газа или мелких твёрдых частиц, размер которых лежит в пределах от 1 до 100 нм.

В силу сложившейся традиции золи часто называют **коллоидными растворами**.

Дисперсные системы с газообразной дисперсионной средой называют **аэрозолями**. Туманы представляют собой аэрозоли с жидкой дисперсной фазой, а пыль и дым – аэрозоли с твёрдой дисперсной фазой. Дым более высокодисперсная система, чем пыль.

Дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой называют **лизолями** (от греческого «лиос» – жидкость).

В зависимости от растворителя (дисперсионной среды), т.е. воды, спирта бензола или эфира и т.д., различают гидрозоли, алкозоли, бензоли, этерозоли и т.д.

Гели — высокодисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, содержащей структурную сетку (каркас), образованную частицами дисперсной фазы. Типичные гели в виде студенистых осадков образуются из золь при их коагуляции или в процессах выделения новой фазы из пересыщенных растворов. Если дисперсионная среда газообразная, то образуются **аэрогели**.

В зависимости от отсутствия или наличия взаимодействия между частицами дисперсной фазы дисперсные системы могут классифицироваться как **свободнодисперсные** и **связнодисперсные**.

К **свободнодисперсным системам** относятся аэрозоли, лизоли, разбавленные суспензии и эмульсии. В этих системах частицы дисперсной фазы не имеют большого числа контактов, участвуют в беспорядочном тепловом движении и свободно перемещаются под действием силы тяжести.

Связнодисперсные системы – твердообразны. Они возникают при контакте частиц дисперсной фазы, приводящем к образованию структуры в виде каркаса или сетки.

Такая структура ограничивает текучесть дисперсной системы и придаёт ей способность сохранять форму. Подобные структурированные коллоидные системы называются **гелями**.

Так, переход золя в гель, происходящий в результате понижения устойчивости золя, называют **гелеобразованием** (или желатинированием).

Порошки (пасты), пены – примеры связнодисперсных систем.

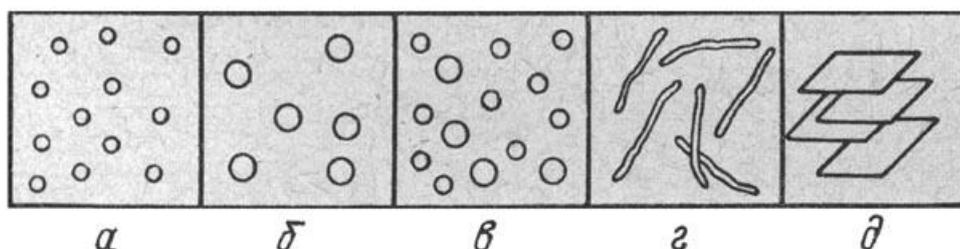


Рисунок 5.1 - Свободно-дисперсные системы: корпускулярно-дисперсные системы: а, б - монодисперсные системы, в - полидисперсная система; волокнисто-дисперсная система (г), плёночно-дисперсная система (д).

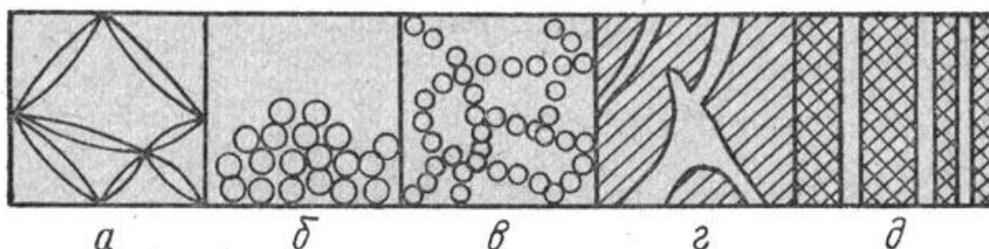


Рисунок 5.2 - Связнодисперсные системы: а - гель, б - коагулят с плотной структурой, в - коагулят с рыхлой - "арочной" структурой, г, д - капиллярно-дисперсные системы.

Порошки — двухфазные системы, представляющие собой твердые частицы дисперсной фазы, распределенные в воздухе или другой газовой среде. Или, другими словами, порошки представляют собой совокупность находящихся в соприкосновении индивидуальных твердых тел или их агломератов (агрегатов).

Почва, образовавшаяся в результате контакта и уплотнения дисперсных частиц почвенных минералов и гумусовых (органических) веществ, также представляет собой связнодисперсную систему.

Лиофильность и лиофобность

Общей характеристикой коллоидных растворов является свойство их дисперсной фазы взаимодействовать с дисперсионной средой. В этом отношении различают два типа взаимодействий:

- **Лиофобные**
- **Лиофильные.**

Интенсивное взаимодействие, т. е. достаточно сильное взаимное притяжение **молекул** вещества (частиц) и контактирующей с ним жидкости, характеризует **лиофильность**; слабое взаимодействие — **лиофобность**.

Также можно сказать, что коллоидные системы, обладающие термодинамической устойчивостью, называются **лиофильными**. Например, у **лиофобных** золь частицы не имеют сродства к растворителю, слабо с ним взаимодействуют и образуют вокруг себя тонкую оболочку из молекул растворителя.

Если дисперсионной средой является вода, то такие системы называются **гидрофобными**, например, золи металлов железа, золота, сернистого мышьяка, хлористого серебра и т.д., а системы, состоящие из, например, водных растворов белков, крахмала, агар-агара, называются **гидрофильными**.

Все сложные лекарственные формы по своей природе являются разнообразными дисперсными системами. При их изготовлении решают две основные задачи: оптимальное диспергирование лекарственного вещества или нескольких веществ; и равномерное распределение диспергированного вещества в массе носителя или других компонентов.

Наиболее широко в медицине применяются такие коллоидные системы как микроэмульсии и наносuspensions.

5.2 Микроэмульсии

Эмульсия – дисперсная система «жидкость - жидкость» (ж/ж). Для образования эмульсии обе жидкости должны быть нерастворимы или мало - растворимы друг в друге, а в системе должен присутствовать стабилизатор, называемый эмульгатором. Эмульсия тем седиментационно устойчивее, чем ближе плотность обеих фаз.

Классификация эмульсий

Обычные лиофобные эмульсии классифицируют либо по полярности дисперсной фазы и дисперсионной среды, либо по концентрации дисперсной фазы в системе.

Согласно первой классификации различают:

1. **Эмульсии 1-го рода (прямые)** – капельки органической жидкости (масла) распределены в водной среде. Такие эмульсии обозначают как М/В.

2. *Эмульсии 2-го рода (обратные)* – капельки воды диспергированы в органической жидкости. Это эмульсии типа В/М.

3. *Множественные эмульсии* – дисперсная фаза содержит капельки дисперсионной среды. Множественные эмульсии возникают в промежуточной области объемных соотношений, когда никакой тип эмульсии не является предпочтительным, и система в равной степени способна образовывать прямые и обратные эмульсии. Такие более сложные системы обозначают как М/В/М или В/М/В. Известны также пятикратные эмульсии типа М/В/М/В/М.

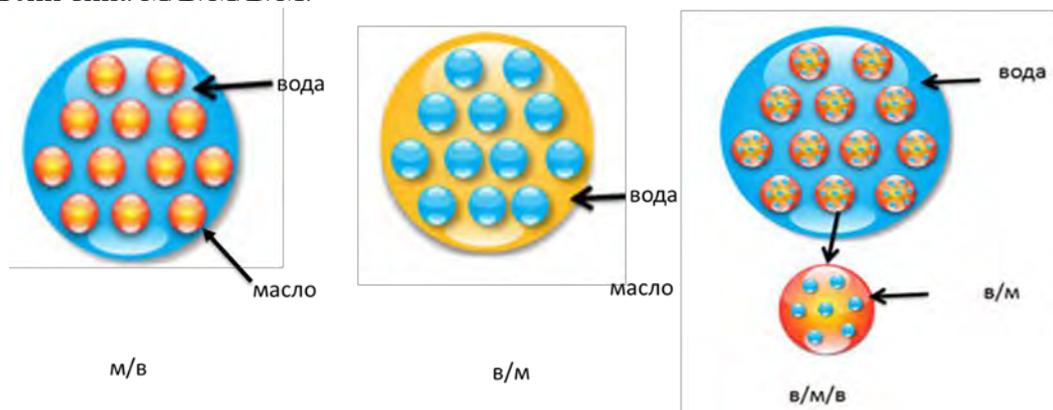


Рисунок 5.3 - Классификация эмульсий по полярности дисперсной фазы.

По концентрации эмульсии подразделяют на разбавленные, концентрированные и высококонцентрированные.

Разбавленные эмульсии содержат до 0.1 объемного % дисперсной фазы. Отличительной особенностью разбавленных эмульсий является малый размер капель (порядка 10^{-7} м), который близок к размеру коллоидных частиц. Кроме того, возможно существование таких систем без введения в систему эмульгатора.

Агрегативной устойчивости разбавленных эмульсий способствует чрезвычайно малая частичная концентрация этих систем, обуславливающая очень редкие столкновения капелек. Однако при столкновении происходит полное и легкое их слияние – *коалесценция*. Поэтому разбавленные эмульсии с незащищенными капельками могут существовать в метастабильном состоянии лишь в очень благоприятных условиях.

Концентрированные эмульсии содержат до 74 объемных % дисперсной фазы. Эту концентрацию указывают как максимальную потому, что она в случае монодисперсной эмульсии соответствует максимально возможному объемному содержанию недеформированных сферических капель независимо от их размера. Для полидисперсных эмульсий указанный предел является условным, т.к. в этих эмульсиях маленькие капельки могут располагаться между большими. Концентрированные эмульсии агрегативно неустойчивы, они не могут существовать без присутствия в системе эмульгатора.

Высококонцентрированные или желатинированные эмульсии содержат свыше 74 объемных % дисперсной фазы. Их отличительной способностью является деформирование капелек дисперсной фазы, в результате чего они приобретают форму многогранников, разделенных тонкими пленками – прослойками дисперсионной среды. Такие эмульсии при рассматривании в микроскоп похожи на соты. Минимальная толщина прослоек составляет порядка 100 Å. При дальнейшем утончении пленки разрываются и система разрушается в процессе коалесценции. Вследствие плотной упаковки капелек высококонцентрированные эмульсии не способны к седиментации и

обладают механическими свойствами, сходными со свойствами гелей. Поэтому их называют желатинированными.

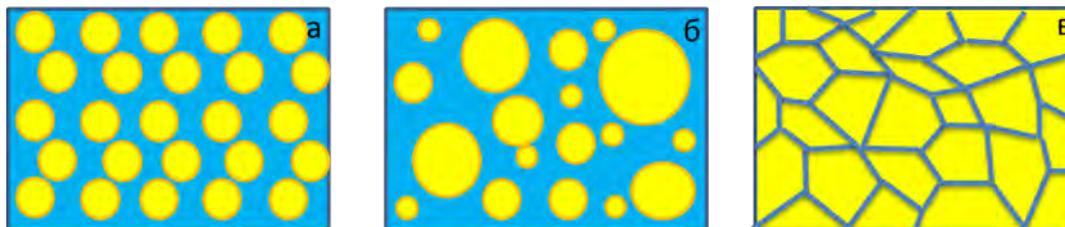


Рисунок 5.4 - Классификация эмульсий по концентрации дисперсной фазы: а - монодисперсная эмульсия, содержащая <74 об.% дисперсной фазы, б - полидисперсная эмульсия, в- желатинированная эмульсия.

Примерами высококонцентрированных эмульсий являются сливочное масло, маргарин, консистентные смазки, битумы, эмульсионные краски и т.п.

Эмульсии также можно классифицировать на макроэмульсии, наноэмульсии и микроэмульсии в зависимости от их размера и свойств частиц.

Эмульсии, содержащие капли со средним диаметром в диапазоне от 0,1 мкм до 100 мкм, называются **макроэмульсиями**. Макроэмульсии термодинамически нестабильны и оптически мутны или непрозрачны.

Наноэмульсию можно также рассматривать как обычную эмульсию, в которой капельки имеют размер менее 100 нм. Наноэмульсия более устойчива к агрегации капель, чем обычная эмульсия из-за большого отношения площади поверхности к объему капель масла. Наноэмульсии могут улучшить растворимость, биодоступность и абсорбцию липофильных соединений, включенных в их капельки масла. Наноэмульсии также имеют оптическую прозрачность, поскольку их размеры капель меньше длины волны видимого света, тем самым уменьшая рассеивание света. Однако наноэмульсии по-прежнему являются термодинамически неустойчивыми системами, такими как обычные эмульсии, поскольку разделенные две фазы масла и воды имеют более низкое состояние свободной энергии.

Микроэмульсия определяется как эмульсионная система, содержащая капельки масла с диаметром в диапазоне от 10 до 100 нм. Из-за того, что размер частиц намного меньше длины волны видимого света, микроэмульсии визуальны и оптически прозрачны. В отличие от наноэмульсий и обычных эмульсий, микроэмульсии характеризуются как термодинамически стабильная система, поскольку их свободная энергия системы ниже, чем разделенные фазы масла и воды. Микроэмульсии могут служить средой для получения нанокластеров металлов, оксидов и халькогенидов металлов.

Основная причина путаницы между микроэмульсиями и наноэмульсиями связана с префиксами, используемыми для их обозначения. Термин «микро-» обычно означает 10^{-6} , тогда как термин «нано-» обычно означает 10^{-9} , что подразумевает, что наноэмульсии содержат частицы, которые меньше, чем в микроэмульсиях. На практике, как правило, обратное - частицы в микроэмульсии меньше, чем частицы в наноэмульсии. Причина этой запутанной терминологии является результатом исторического развития области коллоидной науки.

Микроэмульсия «масло-в-воде» представляет собой термодинамически стабильную коллоидную дисперсию, состоящую из мелких частиц сфероидов (состоящих из масла, поверхностно-активного вещества и, возможно, совместного поверхностно-активного вещества), диспергированного в водной среде.

Молекулы поверхностно-активных веществ в масляно-водяной микроэмульсии организованы так, что их неполярные хвосты ассоциируют друг с другом, образуя гидрофобный сердечник, поскольку это уменьшает термодинамически неблагоприятную площадь контакта между неполярными группами и водой.

Таблица 5.3 – Основные свойства эмульсий

| Тип эмульсий | макроэмульсии | наноэмульсии | микроэмульсии |
|---------------------|--|--|-----------------------------|
| Размер | 1-100 мкм | 20-500 нм | 10-100 нм |
| Форма | сферическая | сферическая | сферическая, ламелярная |
| Стабильность | термодинамически нестабильные, слабо кинетически стабильны | термодинамически нестабильные, кинетически стабильны | термодинамически стабильные |
| Метод приготовления | высоко- и низкоэнергетические методы | высоко- и низкоэнергетические методы | Низкоэнергетические методы |
| Полидисперсность | Высокая (>40%) | Низкая (<10-20%) | Низкая (<10%) |

Гидрофильные головные группы молекул поверхностно-активных веществ выступают в окружающую водную фазу. Молекулы масла могут быть включены в гидрофобную внутреннюю часть мицеллы в виде отдельного ядра или между хвостами поверхностно-активных веществ. Если молекулы масла имеют некоторые полярные группы, то они могут быть включены в мицеллу таким образом, что эти группы взаимодействуют с полярными группами в группах поверхностно-активных веществ или выступают на некоторое расстояние в воду.

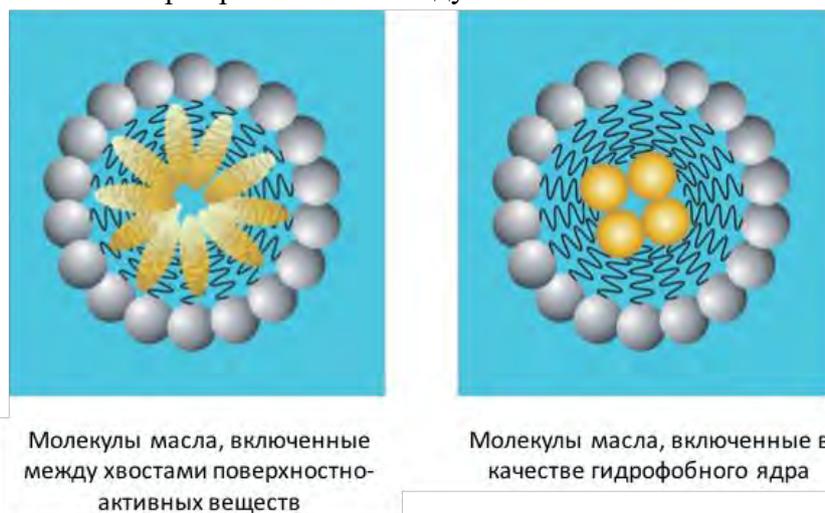


Рисунок 5.5 - Микроэмульсии «масло-в-воде» состоят из мицелл поверхностно-активных веществ с молекулами масла, встроенными в них. Молекулы масла могут быть включены между хвостами поверхностно-активных веществ и / или внутри ядра мицеллы. [Soft Matter, 2012, 8, 1719–1729].

Классификация Винзора микроэмульсий

Четыре различных типа ситуаций могут возникать при смешивании масла (М), воды (В), амфифилов

Тип - I система

Он состоит из микроэмульсий М/В в равновесии с избыточной масляной фазой. Поверхностно-активное вещество предпочтительно растворимо в воде и масляно-водяных микроэмульсиях (Wins r I).

Тип - II

Wins r II состоит из микроэмульсий В/М в равновесии с избыточной водной фазой. Поверхностно-активное вещество в основном находится в масляной фазе и образуется микроэмульсия водяного масла (В/М).

Тип - III

Winsor III или средние фазы микроэмульсии состоит из фазы микроэмульсии в равновесии как с избыточной водой, так и с избыточной масляной фазой. Трехфазная система, в которой обогащенная поверхностно-активным веществом промежуточная фаза сосуществует с обеими фазами с избыточной влажностью и маслом, поверхностно-активными веществами.

Тип - IV

Существует и четвертый тип – однофазный (изотропный) мицеллярный раствор, который образуется при добавлении достаточного количества амфифила (поверхностно-активного вещества плюс спирт).

Компоненты микроэмульсии

Микроэмульсии могут состоять из трех компонентов:

- Масло

Масло является самым важным компонентом в микроэмульсии. Оно может солюбилизировать плохо растворимые в воде лекарственные средства. В конструкции микроэмульсии использовались как длинноцепочечные триглицериды, так и триглицеридные масла средней цепи с разной степенью насыщения.

Он может не только солюбилизировать большое количество липофильных лекарств, но также увеличивать долю переноса липофильного лекарственного средства через кишечную лимфатическую систему.

Выбор масла основан на характере препарата, а также на пути его введения. Жирные кислоты повышают проницаемость, разрушая плотно упакованные липиды и заполняя во внеклеточных пространствах рогового слоя. Среди ненасыщенных жирных кислот олеиновая кислота является эффективным усилителем проникновения в кожу. Из эфиров жирных кислот популярен изопропилпальмитат.

- ПАВ

Поверхностно-активные вещества представляют собой молекулы, которые при низкой концентрации адсорбируются на поверхности интерфейсов системы и изменяют межфазные энергии системы. Межфазная энергия - это работа, необходимая для создания единичной площади интерфейса.

Как правило, ПАВ — органические соединения, имеющие *амфифильное строение*, то есть их молекулы имеют в своём составе полярную часть, гидрофильный компонент (функциональные группы -ОН, -СООН, -SOOH, -О- и т. п., или, чаще, их соли -ONa, -COONa, -SOONa и т. п.) и неполярную (углеводородную) часть, гидрофобный компонент.

Они могут быть ионными (катионными или анионными), неионными или цвиттерионными. Большинство неионогенных поверхностно-активных веществ

структурно аналогичны ионным поверхностно-активным веществам, за исключением того факта, что с ионными поверхностно-активными веществами головная группа не заряжается. Поскольку в головных группах нет электростатических зарядов, во взаимодействии между этими неионными головными группами преобладают стерические и осмотические силы.

- **Со-поверхностно-активные вещества**

В большинстве случаев одноцепочечные поверхностно-активные вещества неспособны в достаточной степени уменьшить межфазное натяжение, чтобы образовать микроэмульсию. Благодаря своей амфифильной природе совместное поверхностно-активное вещество накапливается в основном на межфазном слое, увеличивая текучесть межфазной пленки, проникая в слой поверхностно-активного вещества. Спирты с короткой и средней длиной цепи обычно добавляются в качестве вспомогательных веществ, помогающих увеличить текучесть интерфейса. Среди короткоцепочечных алканолов этанол широко используется в качестве усилителя проницаемости. Сообщалось, что в спиртах средней цепи 1-бутанол является наиболее эффективным энхансером. Соотношение поверхностно-активное вещество и со-ПАВ является ключевым фактором для свойств фазы.

Термин «совместное поверхностно-активное вещество» может описывать любой компонент, который помогает первичному поверхностно-активному веществу в составе микроэмульсии. «Совместное поверхностно-активное вещество» может относиться к второму поверхностно-активному веществу, но может также относиться к низкомолекулярному амфифилу, например, к спирту.

Фактическая цель поверхностно-активного вещества заключается в том, чтобы снизить межфазное натяжение до незначительного значения, что облегчает процесс диспергирования при приготовлении микроэмульсии. Он представляет собой микроэмульсию с соответствующим липофильным характером для обеспечения точной кривизны. Это адсорбционное поведение можно объяснить характером растворителя и химической природы поверхностно-активного вещества, которое объединяет как полярную, так и неполярную группу в одной молекуле. Из-за их двойной природы эти амфифилы «сидят» на границах раздела, так что их гидрофобная часть отталкивается от сильных взаимодействий растворителей. Экран скрининга поверхностно-активного вещества может быть выполнен с помощью ГЛБ (гидрофильного липофильного баланса). HL дает численное значение, которое указывает, будет ли образовываться эмульсия типа М/В или В/М. Он связывает молекулярную структуру с межфазной упаковкой и кривизной пленки.

Гидрофильно-липофильный баланс

Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) является методом, предложенным Гриффином, в качестве руководства для выбора оптимального эмульгатора. ГЛБ зависит как от концентрации, так и от фазовых объемов исходных реагентов: масла и воды. Чем выше ГЛБ, тем выше растворимость в воде.

Значение ГЛБ выводится из следующего уравнения:

$$HLB_{mix} = \frac{(C_1 \times HLB_1) + (C_2 \times HLB_2) + (C_3 \times HLB_3) + \dots}{C_{Total}}$$

C_1, C_2, C_3 – доля компонента, %

HLB_1, HLB_2 – значение ГЛБ для каждого компонента.

Это уравнение используется для прогнозирования стабильности эмульсий и выбора оптимальных эмульгирующих агентов. Поэтому, как правило, для эмульгации

воды в масле (В/М) используется меньшее число ГЛБ, в то время как большее количество ГЛБ используется для эмульгирования масла в воде (М/В). Величина ГЛБ поверхностно-активного вещества указывает на растворимость поверхностно-активного вещества. Если поверхностно-активное вещество имеет более низкое значение ГЛБ, то поверхностно-активное вещество является более липофильным или маслорастворимым или если поверхностно-активное вещество имеет более высокое значение ГЛБ, тогда поверхностно-активное вещество является более гидрофильным или водорастворимым.

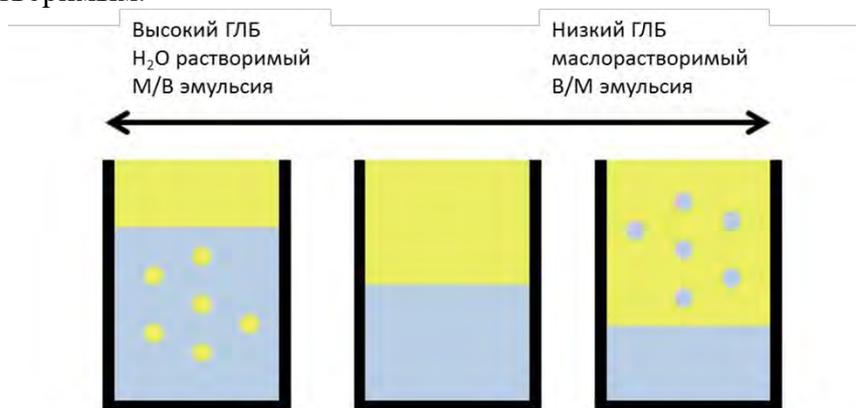


Рисунок 5.6 –Шкала гидповильно-липофильного баланса.

Рекомендуется использовать смесь по меньшей мере двух поверхностно-активных веществ, поскольку смеси низкой ГЛБ и поверхностно-активного вещества с высоким ГЛБ дают лучшее покрытие на границе раздела. Общеизвестно, что поверхностно-активное вещество с ГЛБ в диапазоне 3-6 будет способствовать образованию микроэмульсий вода-в-масле, тогда как поверхностно-активные вещества с ГЛБ от 8-18 являются предпочтительными для масла в воде (М/В) микроэмульсии. Также уместно отметить, что микроэмульсии получают только в определенных тщательно определенных условиях, и ГЛБ поверхностно-активного вещества может, в лучшем случае, использоваться в качестве исходной точки при выборе компонентов, которые будут образовывать микроэмульсию.

Часто для получения желаемого числа ГЛБ используют смеси поверхностно-активных веществ. Чтобы найти количество ГЛБ смеси поверхностно-активных веществ, концентрация каждого поверхностно-активного вещества умножается на его число ГЛБ, сумма этих чисел делится на общую концентрацию поверхностно-активного вещества:

$$\%A = \frac{100 \times (x - HLB_B)}{HLB_A - HLB_B}$$

Теории образования микроэмульсий

Образование микроэмульсии с использованием поверхностно-активных веществ с малыми молекулами можно объяснить несколькими принципами и механизмами следующим образом:

(1) Теории межфазно или смешанно пленки

Принц (1967) описал, что отрицательное межфазное напряжение отвечает за образование микроэмульсий. В этой теории межфазная пленка рассматривается как дуплексная пленка, имеющая различные свойства на водной стороне и на стороне масла. Это означает, что в поверхностно-активных веществах с малыми молекулами различия поверхностного натяжения между масляными и водными фазами через

межфазный монослой налагают бимолекулярные листочки из-за высокого давления пленки, чтобы позволить мицелле набухать и достигать соответствующей степени кривизны на дисперсных каплях.

(2) Теории солюбилизации

Синода и Куниэда (1973) отметили, что микроэмульсия является раздутым мицеллярным раствором, который является стабильным. Солюбилизация неполярных молекул в мицеллы поверхностно-активных веществ происходит, когда три компонента поверхностно-активного вещества, масла и воды смешиваются в широком диапазоне состава.

(3) Термодинамические обработки (обращение)

Свободную энергию образования микроэмульсии можно объяснить со ссылкой на следующее уравнение:

$$\Delta G_f = \gamma \Delta A - T \Delta S.$$

В этом уравнении ΔG_f - свободная энергия образования микроэмульсии, γ - поверхностное натяжение на границе раздела масло-вода, ΔA - изменение межфазной области при микроэмульсификации, T - температура, ΔS - изменение энтропии системы. Из-за очевидного уменьшения размера капель в процессе образования микроэмульсии изменение значения ΔA очень велико. Величина γ всегда положительна и обычно очень низкая. Кроме того, значение ΔS возрастает в процессе образования микроэмульсии из-за смешивания двух несмешивающихся фаз. Поэтому термодинамически стабильная микроэмульсия образуется спонтанно из-за достижения отрицательной свободной энергии. Однако следует отметить, что, хотя микроэмульсионные системы термодинамически устойчивы, могут быть кинетические барьеры для процесса формирования, поэтому в некоторых случаях потребуются некоторое механическое перемешивание или ввод тепла. Кроме того, порядок добавления и смешивания компонентов (поверхностно-активное вещество, сопутствующее вещество, соразтворитель, масло и вода) также может оказывать влияние на образование и свойства микроэмульсии во время подготовки.

Способы приготовления микроэмульсий

Для приготовления эмульсий имеются различные методы. В общем, методы, используемые для образования обычных, нано- или микроэмульсий, можно разделить на две категории: **высокоэнергетические и низкоэнергетические методы**, которые также можно назвать механическими и химическими процессами соответственно.

В высокоэнергетических методах используются механические устройства, такие как гомогенизатор высокого давления, микрофлюидизатор и ультразвуковой гомогенизатор, для создания сильных разрушающих сил, чтобы разбить масляную фазу на несколько меньших капель масла.

Гомогенизация высокого давления

Гомогенизатор высокого давления, показанный в качестве примера на рисунке 5.7, использует интенсивные силы сдвига, включая турбулентность, кавитацию, градиент давления и рециркуляцию, чтобы разбить капли на меньшие размеры. Перед основным процессом гомогенизации все ингредиенты смешивают вместе, образуя грубую предварительную эмульсию. Неочищенную предварительную эмульсию затем вводят во входную камеру под высоким давлением. Когда давление превышает определенное заданное значение, клапан в конце камеры открывается, образуя кольцевую щель, через которую подается эмульсия. Размер капель, полученных с использованием этого метода, обычно зависит от давления гомогенизации и / или количества циклов. Размер капель также зависит от характеристик масла и эмульгатора,

используемых вместе с их концентрациями. Из-за давления Лапласа гомогенизатор высокого давления трудно уменьшить размер частиц до уровня ниже определенного уровня (например, <100 нм), когда они достигают минимального размера частиц.

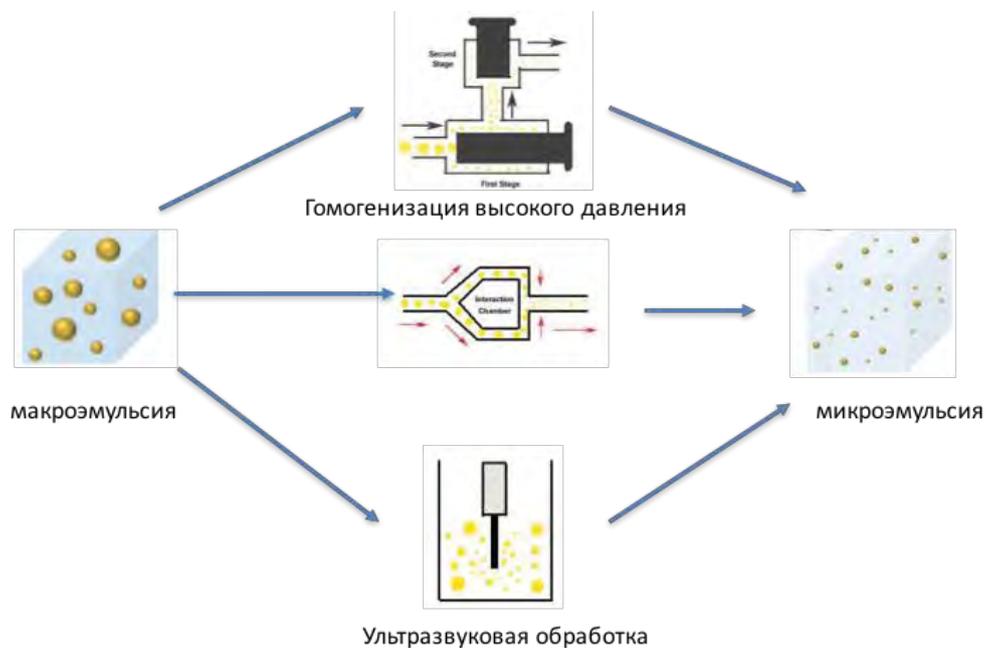


Рисунок 5.7 - Высокоэнергетические способы приготовления эмульсий.

Микрофлюидизация

Микрофлюидизатор также использует метод гомогенизации высокого давления для создания эмульсий с малым размером капель. Это заставляет смесь масла и воды течь через узкий канал в два потока, а затем направляется в камеру взаимодействия. В камере взаимодействия высокая сила разрушения возникает, когда два быстро движущихся потока эмульсии сталкиваются друг с другом. Микрофлюидизаторы традиционно используются в фармацевтической промышленности или индустрии напитков.

Ультразвуковая обработка

Ультразвуковые гомогенизаторы генерируют интенсивные разрушающие силы с высокоинтенсивными ультразвуковыми волнами через ультразвуковой зонд вместо высокого давления, чтобы разбить большие капли. Датчик ультразвука помещается внутри жидкостей для формирования разрушительной силы механическими колебаниями. Размер образующихся капель также сильно зависит от типа и количества используемого эмульгатора и вязкости жидкостей, а также от интенсивности генерируемых ультразвуковых волн. Ограничения этого метода заключаются в том, что высокие локальные интенсивности могут вызывать денатурацию белка, деполимеризацию полисахаридов или окисление липидов, и этот метод ограничен в лабораторном периодическом процессе, не предназначенном для промышленного производства.

Низкоэнергетические методы не требуют высокой механической энергии и основаны на спонтанном образовании небольших капель масла с использованием химической энергии. Как описано выше, свободная энергия системы микроэмульсии намного ниже, чем у компонентов, разделенных фазой, поэтому микроэмульсии термодинамически стабильны. Низкоэнергетические методы эффективны при производстве очень тонких капель и имеют более дешевое оборудование и затраты на

энергию, чем методы с высокой энергией. Однако метод с низкой энергией также имеет некоторые потенциальные недостатки и ограничения, включая требования определенных типов масел и поверхностно-активных веществ, определенные химические и экологические условия, а также минимальное использование и добавление других ингредиентов, а не требуемых поверхностно-активных веществ и масел.

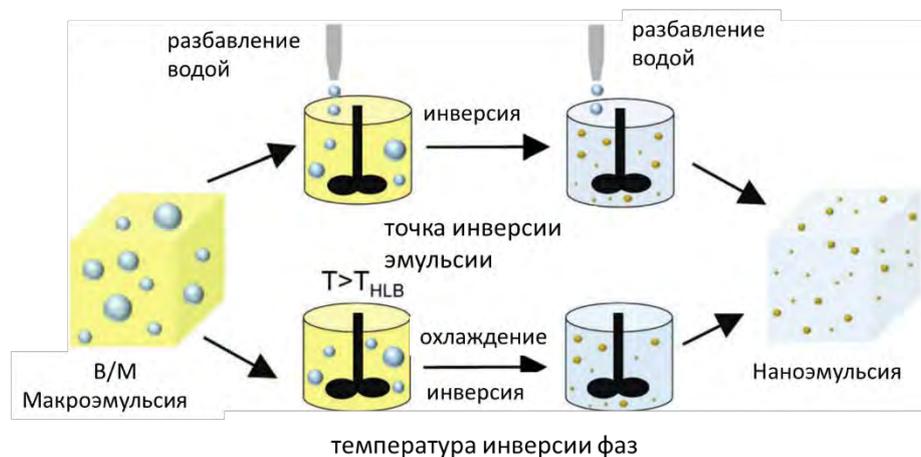


Рисунок 5.8 - Низкоэнергетические способы приготовления эмульсий

Температурная инверсии фаз (ТИФ)

Метод ТИФ основан на изменениях физико-химических свойств (например, молекулярной геометрии или относительной растворимости) неионных поверхностно-активных веществ с малой молекулой с изменяющейся температурой. Температура, при которой система изменяется от эмульсии В/М до М/В (или наоборот) в соответствии с изменениями кривизны (молекулярная геометрия) или растворимость поверхностно-активных веществ, называется «температурой инверсии фаз». Способность поверхностно-активных веществ изменять свою молекулярную геометрию с образованием определенных агрегатов и различные фазовые системы путем изменения температуры системы связана с критическим параметром упаковки поверхностно-активных веществ.

При температуре ниже ТИФ критический параметр упаковки поверхностно-активного вещества меньше 1, и поверхностно-активное вещество становится более растворимым в воде из-за относительно большой головной группы. В результате поверхностно-активное вещество имеет большую положительную (выпуклую) спонтанную кривизну и способствует образованию эмульсии М/В. В ТИФ критический параметр упаковки равен 1, где эмульсия М/В разрушается, и капли легко объединяются, а система превращается в жидкие кристаллические или бинепрерывные структуры (например, пластинчатая фаза). По мере того, как температура возрастает выше ТИФ, критический параметр упаковки больше 1, а гидрофильная головная группа поверхностно-активного вещества становится меньше гидрофобной хвостовой группы. Это делает молекулы поверхностно-активных веществ более растворимыми в масле, чем в воде, и спонтанная кривизна становится отрицательной (вогнутой), поэтому образуется эмульсия В/М.

Типичным преимуществом метода ТИФ является то, что он представляет собой процесс с низким расходом, который не требует высокой подачи энергии. Однако существуют некоторые ограничения, в том числе:

- (1) система, создаваемая ТИФ, легко разрушается и изменяется при изменении ее температуры;

- (2) могут быть использованы только неионные поверхностно-активные вещества, хотя ионное поверхностно-активное вещество может быть смешано с неионным поверхностно-активным веществом;
- (3) он требует ввода тепловой энергии и ограниченного устойчивого температурного диапазона.

Состав инверсии фазы (СИФ)

Подобно методу ТИФ, метод СИФ, используемый для получения нано- и микроэмульсий, также основан на изменениях оптимальной кривизны молекул поверхностно-активных веществ, но он вызван изменением состава системы, а не изменением температуры. Например, путем изменения рН или добавления соли для изменения электрического заряда группы головного вещества поверхностно-активного вещества кривизна поверхностно-активного вещества может быть изменена. Это означает, что в ПОС можно использовать ионные поверхностно-активные вещества. Добавление соли (т. е. увеличение ионной силы) может привести к тому, что КПК ионного поверхностно-активного вещества будет больше 1, что способствует образованию эмульсии В/М из-за способности солевых ионов экранировать электрический заряд в головной группе поверхностно-активного вещества. Аналогичным образом, при повышении рН системы, превышающей значение рКа ионного поверхностно-активного вещества, карбоксильные группы ионных поверхностно-активных веществ более ионизированы. Это делает поверхностно-активные вещества более водорастворимыми и критический параметр упаковки становится меньше 1, поэтому система образует эмульсию М/В. Это означает, что при рН ниже значения рКа для ионного поверхностно-активного вещества система образует эмульсию без эмульсии. Эмульсия без эмульсии, образованная путем увеличения ионной силы, также может быть превращена в эмульсию М/М, когда она разбавляется в воде.

Точка инверсии эмульсии (ТИЭ)

Метод ТИЭ отличается от методов ТИФ или СИФ. Как описано выше, в методе ТИФ или СИФ кривизна поверхностно-активного вещества изменяется путем изменения температуры, рН или ионной силы, тогда как в способе ТИЭ единственным изменением является объемная доля ингредиентов (то есть отношение масла и вода), а не свойства поверхностно-активных веществ. Критическим этапом, использующим этот метод, является переход между эмульсиями $w/$ и $/w$ через промежуточную бинепрерывную фазу путем постепенного добавления дисперсной фазы воды в первоначально образованную эмульсию $/w$ или масло в исходную систему $w/$ эмульсия. В этом процессе поверхностно-активные вещества образуют некоторые монослои на границе раздела масла и воды, которые приводят к бинепрерывной микроэмульсии в точке инверсии. Наноэмульсии также могут быть получены путем медленного добавления воды в пластинчатую жидкокристаллическую фазу, тогда как быстрое разведение может вызвать крупную эмульсию с большим размером капель.

Ограничение этого метода заключается в том, что в качестве эмульгатора можно использовать только поверхностно-активные вещества с малыми молекулами, которые могут стабилизировать эмульсию как без воды, так и $/w$, и необходима хорошая взаимная растворимость масла и воды. Кроме того, созревание Оствальда может возникнуть из-за более высокого давления Лапласа внутри небольших капель эмульсии. Однако преимущества ТИЭ заключаются в том, что он является низкоэнергетическим процессом и не требует изменений температуры.

Кроме того, микроэмульсии обычно получают в узких диапазонах концентрации. Для оценки и нахождения этих диапазонов создаются псевдотернарные диаграммы (отношения между водой, маслом и поверхностно-активным веществом).

Область микроэмульсии характеризуется составами, которые создают очень низкое межфазное натяжение на границе раздела вода и масло, образование высокопоточной межфазной поверхностной пленки, а также проникновение и ассоциацию молекул масляной фазы с межфазным поверхностно-активным веществом пленка.

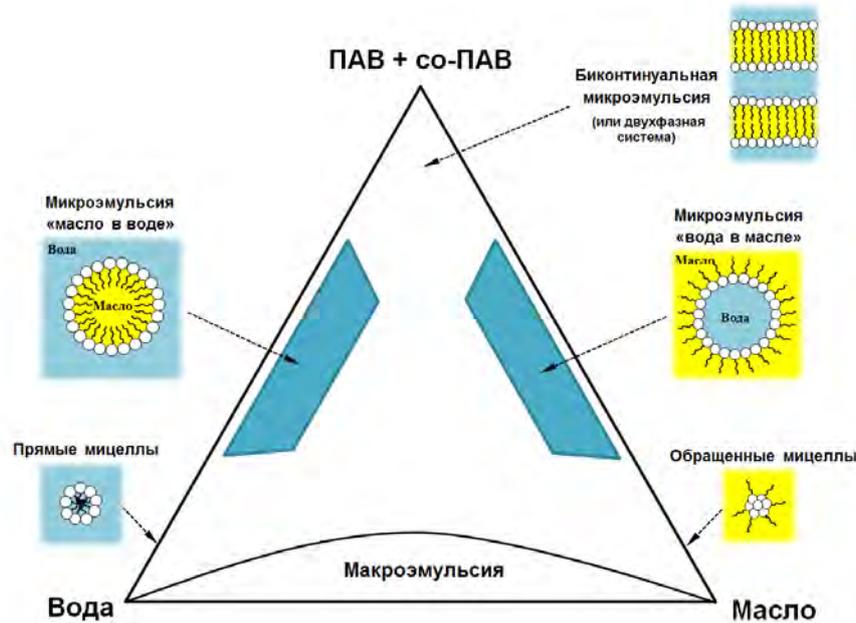


Рисунок 5.9 - Вид диаграммы фазового состояния трехкомпонентной системы вода – ПАВ – углеводород.

Применение микроэмульсий в медицине

В зависимости от того, какая фаза образует макрофазу, выделяют три

основных типа микроэмульсий (рис. 2):

Доставка терапевтических средств в клеточно-специфической манере - это многообещающее применение нанотехнологий. Транспортные средства, состоящие из интеллектуальных материалов с настраиваемыми физическими и биологическими свойствами, улучшают текущие терапевтические стратегии путем инкапсулирования токсичных агентов. Тем самым ограничивая взаимодействие без цели; улучшая биодоступность слаборастворимых лекарств; придавая тканевую или клеточную специфичность и улучшая или позволяя внутриклеточную доставку.

Микроэмульсионная быт используется как эффективной доставки вакцины, для доставки лекарств, неокисляющих дезинфицирующего средства, составов для улучшения пероральной доставки слаборастворимого лекарственного средства, доставки глазных и оптических лекарств, интраназальных лекарств и т.д.

Микроэмульсия зарекомендовала себя как эффективная система доставки лекарств, преодолевающая барьеры, с которыми сталкиваются обычные методы и приемы. Различные трудности в пероральном, местном и других путях доставки лекарств могут быть устранены именно методами наноэмульсификации. Например, противомикробные препараты, могут легко проникать через мембрану микробных клеток и обеспечивать быстрое их разрушение.

Преимущества микроэмульсии над другими лекарственными формами

Микроэмульсии представляют собой потенциальную систему носителей лекарственных средств для различных путей введения. Они имеют преимущества по сравнению с другими лекарственными формами:

- Скорость поглощения увеличивается.

- Устраняет изменчивость абсорбции.
- Помогает растворить липофильный препарат.
- Предоставляет водную лекарственную форму для нерастворимых в воде лекарств.
- Увеличивает биодоступность препарата.
- Для доставки продукта можно использовать различные маршруты, такие как тропические, оральные и внутривенные.
- Быстрое и эффективное проникновение лекарственной части.
- Полезно в маскировке вкуса.
- Обеспечивает защиту от гидролиза и окисления, поскольку препарат в масляной фазе в микроэмульсии М/В не подвергается воздействию воды и воздуха.
- Жидкая лекарственная форма повышает соответствие пациентам.
- Меньше потребности в энергии.

В косметических препаратах

Основной проблемой в применении различных препаратов в косметологии - плохая абсорбция лекарств через слои кожи. С помощью нанотехнологий и микроэмульсий эта проблема может быть решена.

Из-за их липофильного состава микроэмульсии более подходят для транспортировки липофильного лекарственного средства, а наноэмульсии поддерживают проникновение в кожу активных ингредиентов и, таким образом, повышают их концентрацию в коже.

Разные типы эмульсий по отношению к коже проявляют различные действия:

- пережиривающее (восстановление целостности липидов кожи, разрушенных действием ПАВ)
- окклюзивность (способность образовывать пленку для защиты кожи)
- гидратирующее (способность удерживать влагу в коже)

Микроэмульсии в - м проявляют охлаждающий эффект, но, при этом, их потребительские свойства создают сложности при использовании, так как представляют собой жирную густую субстанцию, которая при нанесении плохо распределяется и с трудом впитывается.

Наноэмульсионные препараты для улучшения перорально доставки слаборастворимых препаратов

Наноэмульсия может привести к революции в системе доставки пероральных лекарств. В случае растворимости лекарственного средства как гидрофильные, так и липофильные лекарственные средства могут быть солюбилизированы либо в системе М/В, либо в виде наноэмульсии В/М, что, в свою очередь, обеспечивает лучшее разрушение из-за чрезвычайно малого размера частиц, имеющих как гидрофильные, так и липофильные единицы. Кроме того, эти маленькие частицы могут легко проникать через эпителиальный слой, чтобы обеспечить хорошую скорость абсорбции лекарственного средства. Малый размер частиц помогает фиксировать и контролировать оптимальное дозирование, которое предотвращает токсичность, связанную с дозой. Таким образом, это может быть идеальная система доставки лекарств, таких как стероиды, белки, гормоны, мочегонные средства и антибиотики. Масла эффективно абсорбируются в ЖКТ с помощью различных механизмов поглощения липидов, именно поэтому одним из лучших способов увеличить поглощение белковых лекарств является загрузка их внутрь масел, так что абсорбция лекарств может значительно увеличиться вместе с масляными каплями.

Препараты с низкой растворимостью всегда считались непригодными для **парентерального** введения, однако с помощью методов наноэмульсификации они могут быть теперь составлены в виде парентеральной лекарственной формы.

Использование биodeградируемых поверхностно-активных веществ может обеспечить хорошее фармакологическое действие без вмешательства в регулярную биологическую деятельность организма.

Наноэмульсии и интраназальная доставка лекарств

Интраназальная система доставки лекарственных средств в настоящее время признана надежным маршрутом для приема лекарств рядом с парентеральными и оральными приемами. Слизистая оболочка носа появилась как терапевтически жизнеспособный канал для введения системных лекарств, а также, по-видимому, является благоприятным способом преодоления препятствий для прямого поступления лекарств в целевой участок. Этот маршрут также безболезнен, неинвазивен и хорошо переносится.

Существует несколько проблем, связанных с нацеливанием препаратов на мозг, особенно гидрофильных и высокомолекулярных. Это происходит из-за непроницаемости эндотелия, который делит системную циркуляцию и барьер между кровью и мозгом. Обонятельная область слизистой оболочки носа обеспечивает прямую связь между носом и мозгом и использованием наноэмульсий, нагруженных лекарственными средствами, для лечения таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, мигрень, депрессия, шизофрения, болезни Паркинсона, менингит.

Наноэмульсии при офтальмологической доставке лекарств

Обычные глазные капли в качестве офтальмологической доставки лекарств приводят к плохой биодоступности и фармакологическому действию из-за слезной секреции и носоглоточного дренажа в глазах. Отрывной отток глаз транспортирует значительную часть вводимого лекарственного средства через нососадочный канал в желудочно-кишечный тракт. В результате этого лекарство может поглощаться, иногда вызывая побочные эффекты. Для преодоления этой проблемы препарат должен находиться в контакте с глазами в течение более длительного периода времени. Такие лекарственные формы, как мазь или водные гели вызывают помутнение зрения. С этой точки зрения разбавляемые наноэмульсии являются мощной системой лекарственной доставки для офтальмологического использования. Использование наноэмульсии в качестве офтальмологической доставки лекарств решает многие проблемы, связанные с растворимостью лекарственного средства, имеют устойчивый эффект и высокую проникающую способность лекарственного средства в более глубокие слои глазной структуры. Катионные наноэмульсии являются лучшими транспортными средствами для доставки офтальмологических препаратов, поскольку они взаимодействуют с отрицательно заряженными клетками роговицы и улучшают абсорбцию препарата.

На основе наноэмульсий создаются и антимикробные препараты, обладающие широким спектром активности против бактерий, вирусов; грибов и спор. Частицы наноэмульсий термодинамически сливаются с липидсодержащими организмами. Это слияние усиливается электростатическим притяжением между катионным зарядом эмульсии и анионным зарядом на патогенезе. Когда достаточное количество наночастиц сливается с патогенами, высвобождаемая энергия дестабилизирует липидную мембрану патогена, что приводит к лизису клеток и смерти. Одним из аспектов наноэмульсий является их высокая избирательная токсичность для микробов в диапазоне концентраций, которые не раздражают кожу или слизистую оболочку.

Наноэмульсии как средство трансдермальной доставки

Трансдермальная доставка лекарств имеет некоторые преимущества по сравнению с пероральным путем, которая не включает потерю лекарств в результате желудочно-кишечных побочных эффектов, отсутствие раздражения желудка, отсутствие

неприятного вкуса или трудности при введении и отсутствие необходимости в дезинтеграции и стадии растворения.

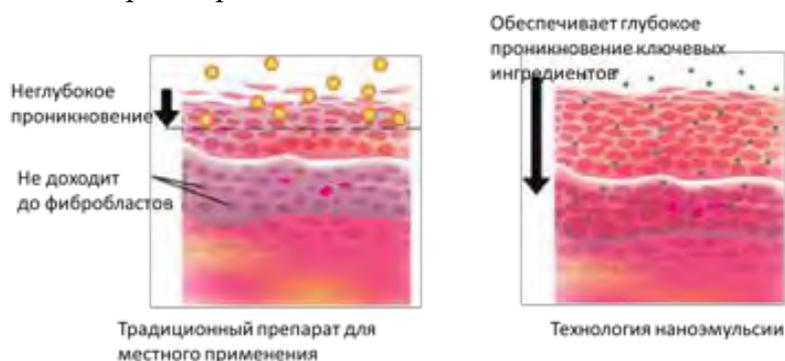


Рисунок 5.10 - Сравнение наноземульсии с обычными трансдермальными препаратами в случае пересечения кожного барьера [Eur. J. Nanomed. 2013; 5(2): 97–110].

Основная трудность в отношении трансдермальной доставки лекарств - это кожный барьер, который предотвращает попадание препарата в системный кровоток. Наноземульсионная локальная доставка лекарств может значительно преодолеть этот барьер. Обычно препараты проникают через кожу тремя путями: через волосяной фолликул, пот и непосредственно через роговой слой. Малые наночастицы в наноземульсиях могут легко проходить через гидрофобный роговой слой, а также в гидрофильные потовые каналы. Наноземульсию можно эффективно использовать против дерматита и псориаза.

5.3 Микрореакторы для получения наночастиц

Синтез наноструктур в пространственно-ограниченных коллоидных системах, так называемых **нанореакторах**, является очевидным, и, на сегодняшний день, наиболее распространенным подходом к получению наноразмерных систем. В качестве коллоидных нанореакторов наиболее часто используют обращенные мицеллы, жидкие кристаллы, адсорбционные слои, пленки Лэнгмюра-Блоджетт, микроземульсии и т.д. Основным преимуществом пространственного ограничения реакционной зоны, в которой происходит образование наночастиц, является высокая степень монодисперсности синтезируемых частиц, редко достижимая другими методами. Очевидно, что размер образующихся в нанореакторе частиц не может превосходить размера самого нанореактора.

Формирование пространственно-ограниченной реакционной зоны в коллоидных системах происходит, главным образом, в результате нековалентных (лиофильных/лиофобных, Ван-дер-Ваальсовых и электростатических) взаимодействий органических молекул между собой. Именно на этом принципе построены природные нанореакторы и наноконтейнеры: нековалентно связанные молекулярные системы ограничивают реакционную зону, а органические мембраны служат для регулировки потока вещества. Так происходит биоминерализация, транспорт и хранение биологически активных веществ в живых организмах. Однако, биологические нанореакторы и процессы, происходящие в них, оказываются слишком сложны для непосредственной репликации в технологии.

Наиболее часто встречаются коллоидные нанореакторы, формирующиеся из-за лиофильных/лиофобных взаимодействий. В этом случае молекулы, ограничивающие реакционную зону, должны являться амфифильными, то есть иметь гидрофобный или неполярный «хвост», растворимый в неполярных растворителях, и полярную «голову»,

обладающую гидрофильными свойствами. В воде гидрофобные части таких молекул стремятся объединиться, формируя неполярный «островок» (часто сферической формы) в полярном растворителе.

Самыми яркими амфифильными свойствами обладают молекулы и ионы поверхностно-активных веществ (ПАВ).

Попадая в воду, молекулы ПАВ, прежде всего, заполняют ее поверхность, образуя мономолекулярную пленку. В пленке полярная часть молекулы оказывается погружена в воду, а неполярный гидрофобный радикал находится в воздухе, что приводит к понижению поверхностного натяжения воды (отсюда происходит термин «поверхностно-активные вещества»). После заполнения поверхности новые молекулы ПАВ переходят в объем воды, а при достижении определенной концентрации – критической концентрации мицеллообразования (ККМ), – начинают спонтанно образовывать агрегаты (ансамбли) молекул. Основные типы структур, образующихся в системах ПАВ/вода/масло показаны на рисунке 5.11. Выше ККМ изменяются физические свойства молекул ПАВ, такие как, осмотическое давление, плотность, солюбилизация, поверхностное натяжение, проводимость, самодиффузия.

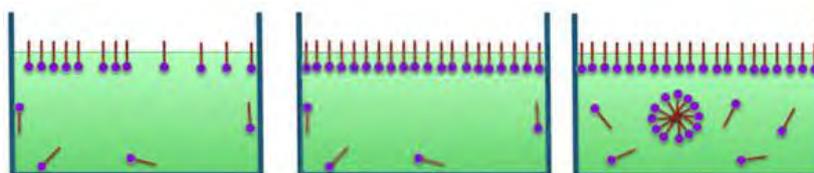


Рисунок 5.11 – Образование мицелл из молекул ПАВ в воде.

В неполярных растворителях аналогичным образом возможно образование коллоидных структур, в которых углеводородные хвосты расположены по внешней нормали к поверхности, – так называемых обращенных мицелл и обратных микроэмульсий (микроэмульсии типа вода-масло). Т.е. в обращенных мицеллах гидрофильные группы образуют полярное ядро, а гидрофобные “хвосты” обращены наружу.

При увеличении концентрации ПАВ мицеллы могут деформироваться и приобретать несферическую форму. Структура мицелл может быть определена из геометрических факторов молекул ПАВ, таких как площадь сечения гидрофильного конца α_0 , объем V и максимальная длина l_c алкильного окончания.

При концентрациях, близких к ККМ, мицеллы представляют собой примерно сферические образования, в которых полярные группы контактируют с водой, а гидрофобные радикалы находятся внутри, образуя неполярное ядро. Молекулы или ионы, входящие в состав мицеллы, находятся в динамическом равновесии с объемом раствора.

При концентрациях ПАВ, больших ККМ, возможно образование нескольких типов мицелл, различающихся по форме: сферические, цилиндрические, гексагонально упакованные, ламеллярные. Таким образом, мицеллы можно рассматривать как одномерные, двумерные и трехмерные нанообъекты. В зависимости от природы ПАВ число молекул в мицелле может изменяться от десятков до нескольких сотен, при этом будут меняться и размеры мицелл.

В случае обращенных мицелл количество агрегатов, как правило, мало и они не столь чувствительны к концентрации ПАВ, поэтому для них не наблюдается какого-либо определенного значения ККМ. То есть обращенные мицеллы могут растворять относительно большое количество воды без изменения структуры, что позволяет использовать их для синтеза наночастиц контролируемого размера.

«шероховатости» внешней поверхности мицелл. Степень гидратации полярных групп, структура гидратного слоя, а также структура внутреннего ядра зависят от природы ПАВ.

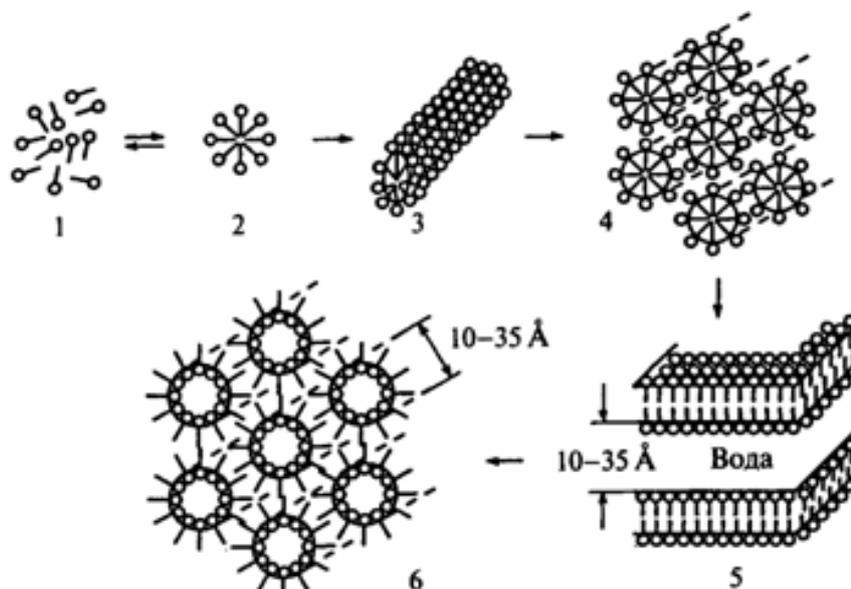


Рис.38. Наноструктуры, возникающие в растворах с участием ПАВ: 1- мономеры; 2-сферическая мицелла; 3-цилиндрическая мицелла; 4-гексагонально упакованные цилиндрические мицеллы; 5-ламелярная мицелла; 6-гексагонально упакованные обратные мицеллы.

Кроме молекул ПАВ, в состав мицеллярных систем могут входить и другие компоненты: именно так происходит образование диблок-, триблок-сополимеров. Возможно также образование мицеллярных систем и на соприкасающейся с раствором твердой поверхности, например, пленок Ленгмюра-Блоджетт или адсорбционных слоев на границе раздела фаз.

Следует заметить, что динамичность границы раздела полярной и неполярной фаз позволяет осуществлять постепенный приток вещества в мицеллу, т.е. постепенно доставлять реагенты для проведения химической реакции в ее объеме. Возможность накопления в объеме мицеллы активного компонента позволяет осуществлять контролируемое взаимодействие в пространственно-ограниченных условиях, т.е. в нанореакторе.

Синтез в микроэмульсиях

Для химического синтеза наночастиц обычно применяют не прямые, а обращенные мицеллы, то есть в микроэмульсиях В/М. В первую очередь это связано с природой получаемых наночастиц. Так, подавляющее большинство функциональных материалов представлено металлическими, ионными, полярными или сильно поляризуемыми соединениями, хорошо сольватируемыми водой. Реагенты, необходимые для синтеза таких систем обычно являются водорастворимыми, что делает использование водной среды предпочтительным.

В целом, метод синтеза наночастиц с использованием обращенных мицелл может быть разделен на два случая.

Первый из них основан на смешении двух микроэмульсий В/М, содержащих соль металла и восстановителя. Из-за коалесценции обращенных мицелл происходит обмен материала в каплях, реакция и образование наночастиц в ядрах мицелл.

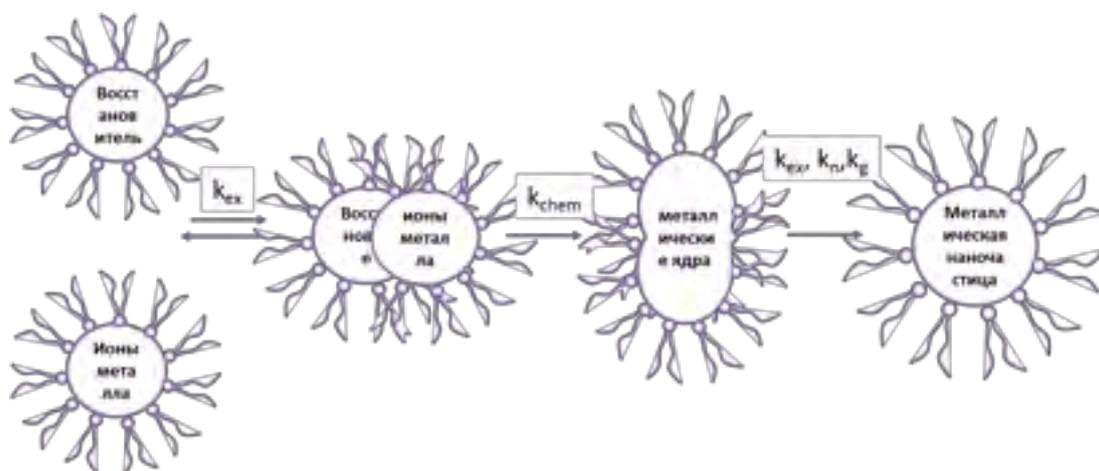


Рисунок 5.13 - Схематическая иллюстрация получения наночастиц с использованием микроэмульсионных методов: этапы формирования частиц. k_{chem} - константа скорости для химической реакции, k_{ex} - константа скорости для динамики межмицеллярного обмена, k_n - константа скорости зарождения, а k_g - константа скорости роста частиц.

После смешивания двух микроэмульсий обмен реагентами между мицеллами происходит во время столкновений капель воды в результате броуновского движения, притягивающих ван-дер-ваальсовых сил и отталкивающих осмотических и упругих сил между обратными мицеллами. Успешные столкновения приводят к слиянию и эффективному смешиванию реагентов. Реакция между солубилизатами приводит к образованию металлических ядер. На начальной стадии зарождения соль металла восстанавливается, чтобы получить атомы нулевого металла, которые могут столкнуться с другими ионами металлов, атомами металла или кластерами, чтобы образовать необратимое зерно стабильных ядер металлов. Затем происходит рост вокруг этой точки зарождения, где происходит успешное столкновение между обратной мицеллой, несущей ядро, и другой, несущей мономеры продукта с появлением большего количества реагентов из-за межмицеллярного обмена. Реакция зарождения и рост частиц происходит в мицеллах, а размер и морфология подготовленных наночастиц зависят от размера и формы наночапелек и типа поверхностно-активного вещества, молекулы которого прикреплены на поверхности частиц для стабилизации и защиты их от дальнейшего роста.

Другой способ получения наночастиц заключается в следующем, один из реагентов, обычно являющийся предшественником наночастиц металла, растворяется в обратных мицеллах, а второй реагент (часто восстанавливающий агент) добавляется непосредственно в систему микроэмульсии. Для наночастиц, образующихся в единичных микроэмульсиях, механизм получения основан на внутримицеллярном зарождении, росте и агрегации частиц. Примером таких реакций может быть получение наночастиц золота восстановлением тетрахлоаурата (III) или получение наночастиц CdSe по реакции олеата кадмия с триоктилфосфинселеном. Интересно, что в обращенных мицеллах могут быть получены не только сферические частицы, а также наностержни, и даже нанонити.

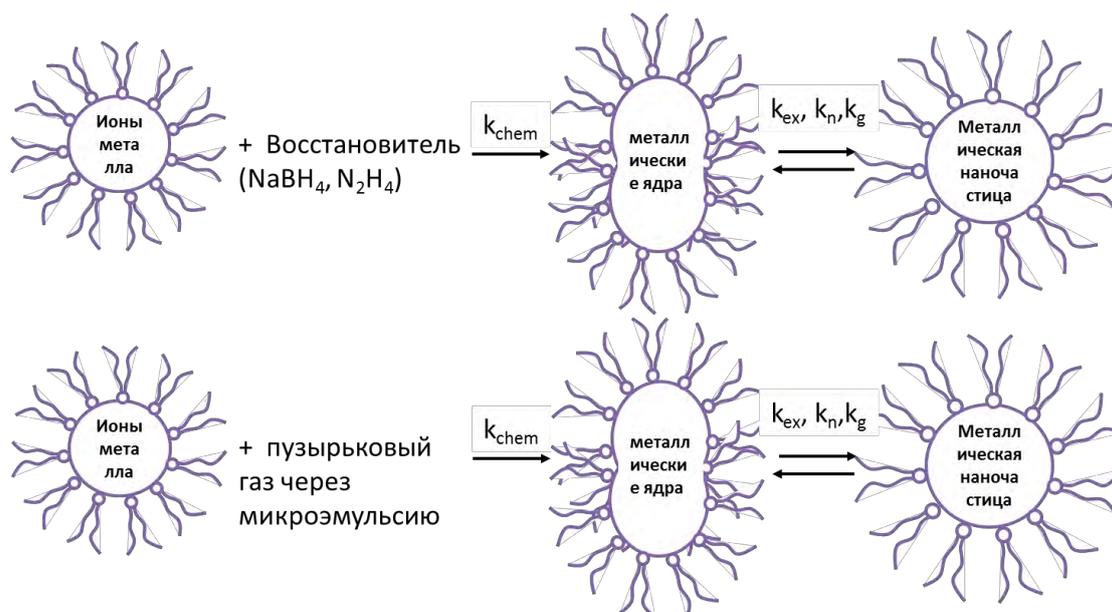


Рисунок 5.14 - Схематическая иллюстрация получения наночастиц с использованием микроэмульсионных методов: этапы формирования частиц. k_{chem} - константа скорости для химической реакции, k_{ex} - константа скорости для динамики межмицелярного обмена, k_n - константа скорости зарождения, а k_g - константа скорости роста частиц

Факторы, влияющие на размер наночастиц в микроэмульсии

Поверхностно-активные и стабильные микрополости вызывают клеткоподобный эффект и приводят к ограничению роста зародышеобразования и агрегации частиц. Размер капель микроэмульсии оказывает явное влияние на размер частиц.

Второй параметр, который может влиять на размер и форму наночастиц, является типом поверхностно-активных веществ и добавлением со-поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активное вещество действует как стабилизирующий агент, эффективно диспергируя полученные наночастицы в растворе, обеспечивая участки зарождения частиц и предотвращая агрегацию наночастиц.

Для большинства синтезируемых поверхностно-активным веществом синтеза связь между морфологией агрегатов поверхностно-активных веществ и результирующей структурой частиц является более сложной (чем просто отношение среднего размера и формы мицелл к размеру и форме осажденных частиц). Эти переменные молекулярного уровня могут быть изменены с помощью макроскопически управляемых экспериментальных условий, как показано в представленной таблице 6.4.

Одним из способов стабилизации наночастиц является введение в мицелярный раствор веществ, координирующих поверхностные атомы частицы («capping»-агентов), что предотвращает ее окисление и дальнейший рост. Примером таких веществ в случае наночастиц золота может служить тиоглицерин и другие серосодержащие органические соединения.

Как правило, «capping»-агенты прерывают рост кластера путем ковалентного связывания с его поверхностью. Этот подход можно рассматривать как аналог полимеризации. На рисунке представлено графическое изображение метода на примере образования кластеров сульфида кадмия CdS. На первой стадии смешение сульфидионов с ионами кадмия инициирует образование кластера CdS.

Таблица 5.4 - Макроскопические и наноскопические переменные в способе получения наночастиц с микроэмульсией (особенно обратным мицеллярным способом)

| Макроскопические параметры | Наноразмерные параметры |
|---|---|
| Идентичность включенных химических веществ Состав микроэмульсии Молярное отношение вода-сурфактант pH Ионная сила Концентрации растворенных видов Способ и скорость введения видов Температура и давление Время старения Способ и скорость перемешивания Гомогенное или гетерогенное зарождение | Статические, размер и форма мицелл. Агрегационный номер Динамическое взаимодействие, скорости и типы слияния и диссоциации мицелл Распределение заряженных объектов вокруг дисперсных частиц Кривизна пленки поверхностного слоя и расстояние между головными группами Эффективный потенциал отталкивания Колумба Ван-дер-Ваальсовские, водородные и гидрофобные взаимодействия. Длина скрининга |

Затем, аналогично стадии роста полимерной цепи, происходит рост кластера, поддерживаемый добавлением в реакционную смесь сульфидионов и ионов кадмия. Ограничение роста кластера обеспечивается «capping»-агентом, в данном случае тиофенолат-ионами, которые обволакивают растущий кластер связывая его поверхность. Средний размер кластеров можно контролировать, регулируя отношение сульфид- и тиофенолат-ионов в растворе. Также было установлено, что покрытые тиофенолатом кластеры CdS могут продолжать расти, если добавить избыточное количество сульфидионов. Это свойство широко используется для получения узко распределенных по размеру кластеров.

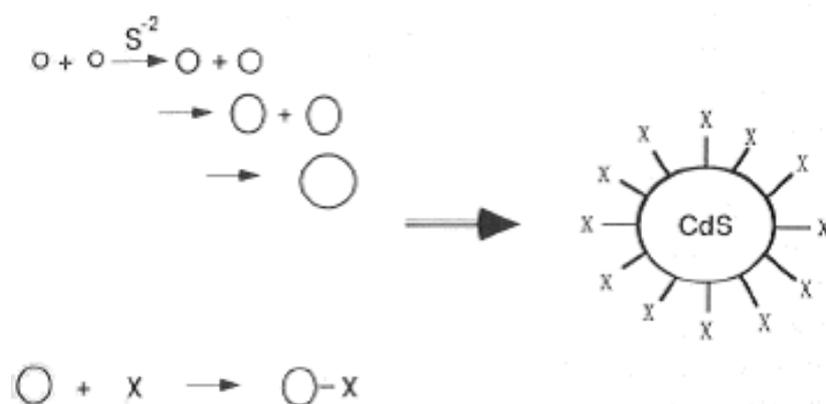


Рисунок 5.15 – «Capping»-агенты при образовании кластера CdS.

За последние годы был достигнут ряд успехов в различных аспектах синтеза наночастиц в микроэмульсиях. Основными из них являются: использование других типов микроэмульсий для синтеза (М/В и бинепрерывные микроэмульсии), подготовка

более сложных архитектур (нанооболочки и многослойные, гибридные нанокристаллы), синтез более сложных керамик (шпинели, перовскиты и т. д.), моделирование реакций в микроэмульсиях и новые подходы для отделения наночастиц от реакционных смесей.

Одним из основных недостатков рассмотренной до сих пор методики (синтез в микроэмульсиях В/М) и основной причиной, почему она не была общепринята для производства в промышленном масштабе, является тот факт, что эти микроэмульсии используют большое количество органического растворителя, а также его ограниченные производственные мощности, поскольку это ограничивается количеством солюбилизированной водной фазы и концентрацией предшественника, которая часто не может быть такой высокой из-за взаимодействия с поверхностно-активным веществом. Некоторые исследовательские группы работают над новыми подходами для преодоления этих недостатков.

5.4 Наносуспензии

Суспензии — это дисперсные системы, в которых дисперсной фазой являются частицы твердого вещества размером более 10^{-7} м, а дисперсионной средой — жидкость.

Формально суспензии от лиозолей (коллоидных растворов) отличаются только размерами частиц дисперсной фазы. Размеры твердых частиц в суспензиях (более 10^{-7} м) могут быть на несколько порядков больше, чем в лиозолях (10^{-9} - 10^{-7} м). Это количественное различие обуславливает чрезвычайно важную особенность суспензий: в большинстве суспензий частички твердой фазы не участвуют в броуновском движении.

Классификация суспензий

Суспензии разделяются по нескольким признакам.

1. По природе дисперсионно среды:

- органосуспензии, где дисперсионная среда является органической жидкостью,
- водные суспензии.

2. По размерам частиц дисперсно фазы суспензии делятся на

- Коллоидные суспензии, где размер дисперсной фазы < 1 мкм
- Грубую суспензию, размер дисперсной фазы > 1 мкм
- Нано-суспензию (10-100 нм).

3. По концентрации частиц дисперсно фазы суспензии делятся на: разбавленные (взвеси) и концентрированные суспензии (пасты).

В разбавленных суспензиях частицы свободно перемещаются в жидкости, сцепление между частицами отсутствует и каждая частица кинетически независима. Разбавленные суспензии — это *свободнодисперсные бесструктурные системы*.

В концентрированных суспензиях (пастах) между частицами действуют силы, приводящие к образованию определенной структуры (пространственной сетки). Таким образом, концентрированные суспензии — это *связнодисперсные структурированные системы*.

Конкретные значения концентрационного интервала, в котором начинается структурообразование, индивидуальны и зависят, в первую очередь, от природы фаз, формы частиц дисперсной фазы, температуры, механических воздействий.

Свойства суспензии

Седиментационная устойчивость суспензии — это способность ее сохранять неизменным во времени распределение частиц по объему системы, т. е. способность системы противостоять действию силы тяжести.

Так как большинство суспензий оказываются полидисперсными системами, содержащими и относительно крупные частицы, которые не могут участвовать в броуновском движении, суспензии являются *седиментационно (кинетически)* неустойчивыми системами. Если плотность частиц меньше плотности дисперсионной среды, то они всплывают, а если больше — оседают.

Агрегативная устойчивость — это способность сохранять неизменной во времени степень дисперсности, т.е. размеры наночастиц (наночапель) и их индивидуальность. При нарушении агрегативной устойчивости происходит образование более крупных агрегатов из наночастиц в результате их слипания (коагуляции)

В *агрегативно устойчивых* суспензиях оседание частиц происходит медленно и формируется очень плотный осадок. Объясняется это тем, что поверхностные слои препятствуют агрегированию частиц; скользя друг по другу, частицы могут перейти в положение с минимальной потенциальной энергией, т. е. с образованием упаковки, близкой к плотнейшей. В этом случае расстояние между частицами и координационное число (число соседних частиц) в осадке такой седиментирующей, но предельно стабилизированной суспензии, определяется соотношением между:

- силой тяжести;
- межмолекулярным притяжением частиц;
- силами отталкивания между частицами, обеспечивающими агрегативную устойчивость суспензии.



Рисунок 5.16 – Основные свойства суспензий.

В *агрегативно неустойчивых* суспензиях оседание частиц происходит значительно быстрее вследствие образования агрегатов. Однако выделяющийся осадок занимает гораздо больший объем, так как частицы сохраняют то случайное взаимное расположение, в котором они оказались при первом же контакте, силы сцепления между ними соизмеримы с их силой тяжести или больше ее. Наблюдается анизометрия (т. е. преобладание одного из размеров частицы над двумя другими) образующихся агрегатов или флоккул.

В качестве стабилизаторов суспензий применяют:

- низкомолекулярные электролиты;
- коллоидные ПАВ;
- ВМС.

Механизм их стабилизирующего действия различен, в зависимости от природы стабилизатора реализуется один, а чаще несколько факторов устойчивости, аналогично тому, как это происходит в лиофобных золях.

Стабилизирующее действие коллоидных ПАВ определяется их способностью адсорбироваться на межфазной поверхности, образуя адсорбционные пленки. Вследствие высокой поверхностной активности концентрация ПАВ в поверхностном слое в десятки тысяч раз превышает объемную концентрацию, поэтому в адсорбционных пленках, так же как и в мицеллах ПАВ, происходит ассоциация неполярных групп.

Коллоидное ПАВ, имея дифильное строение, способно адсорбироваться как на полярных, так и на неполярных поверхностях, лиофилизируя их.

Стабилизирующее действие ПАВ проявляется тем заметнее, чем больше первоначальная разница в полярностях твердой частицы и жидкой дисперсионной среды. Таким образом, при использовании в качестве стабилизатора коллоидного ПАВ реализуется адсорбционно-сольватный фактор устойчивости.

Если в качестве стабилизатора применяются ВМС, то механизм их действия аналогичен механизму коллоидной защиты лиофобных золь: адсорбция молекул полимера на твердых частицах приводит к возникновению защитной оболочки, обладающей механической прочностью и упругостью. Для этого вокруг частицы должен существовать избыток макромолекул, необходимый для образования насыщенного монослоя или даже полислоя. Таким образом, возникает *структурно-механический фактор устойчивости*, полностью предотвращающий коагуляцию частиц и возникновение между ними непосредственного контакта. *Он играет главную роль в обеспечении агрегативной устойчивости суспензий.*

Если в качестве ВМС используются полиэлектролиты, то к этим двум факторам добавляется и третий — *электростатический фактор устойчивости*. Полиэлектролиты-стабилизаторы применяются для водных суспензий, т. е. для стабилизации гидрофобных частиц в полярных жидкостях. Наиболее распространенные водорастворимые полиэлектролиты — это белковые вещества, альгинаты, карбоксиметилцеллюлоза, алкилполиамин и т. д.

Наносуспензия представляет собой коллоидную дисперсию наночастиц лекарственного препарата, стабилизированного поверхностно-активным веществом.

- Обычно менее одного микрона со средним размером частиц в диапазоне 200-600 нм
- Препарат поддерживается в требуемом кристаллическом виде с уменьшенным размером частиц, что приводит к увеличению скорости растворения и повышает биодоступность
- Увеличение нерастворимости и скорости растворения
- Увеличение кажущейся насыщенной растворимости C_s и площади поверхности
- Увеличенная скорость растворения
- Повышение адгезии

Наносуспензии характеризуются седиментационной и агрегативной устойчивостью. Они могут быть использованы для повышения растворимости лекарств, которые плохо растворяются в воде и в липидных средах.

Для подготовки наносуспензий используются, главным образом, два метода, а именно: «Технология снизу вверх» и «Технология сверху вниз». Технология *in situ* представляет собой метод сборки для образования наночастиц, таких как осаждение, микроэмульсия, метод эмульгирования расплава и технология «сверху –вниз», включает распад крупных частиц в наночастицы, примерами которых являются методы гомогенизации и измельчения под высоким давлением.

Применение наносуспензий в фармацевтике

Наносуспензии могут использоваться для соединений, которые являются водонерастворимыми, но растворимы в масле (высокий g). С одной стороны, для таких соединений могут быть применены другие лекарственные формы, такие как липосомы и эмульсии. Однако, наносуспензии являются предпочтительным решением в том случае, когда необходимо работать с веществами нерастворимыми как в воде, так и в масле. Использование Наносуспензий преодолевает проблемы с доставкой для таких соединений, устраняя необходимость их растворения и поддерживая препарат в предпочтительном состоянии, например, кристаллическом.

Кроме того, предпочтение отдается наносуспензиям, когда требуется высокая дозировка лекарственного средства. Это также позволяет сократить объема введения, что имеет решающее значение для маломощных внутримышечных и офтальмологических применений.

Достоинствами наносуспензий - лекарственной формы, являются:

- разнообразие способов и удобство приема (жидкая лекарственная форма);
- увеличение по сравнению с порошками и таблетками терапевтического эффекта и пролонгирование в сравнении с растворами;
- возможность корригирования вкуса, запаха и цвета лекарства, что весьма важно для детской практики;
- возможность отпуска в виде сухих полуфабрикатов (порошков или гранул) - так называемые “сухие” суспензии.

Недостатки связаны с наличием гетерогенности:

- и прежде всего, это нестабильность:
 - седиментационная (нарушение однородности и точности дозирования);
 - агрегативная (рекристаллизация);
 - гидролитическая нестабильность особенно в водных средах;
 - микробиологическая (для всех нестерильных на водной среде);

а также,

- относительная сложность приготовления, т.е. обязательное соблюдение некоторых приемов;
- использование специальной аппаратуры.

Таким образом, наносуспензия увеличивает скорость растворения и абсорбцию лекарственного средства из-за меньшего размера частиц и большей площади поверхности.

Однако, по эффективности терапевтического действия и скорости наступления эффекта, суспензии занимают промежуточное положение между порошками и растворами.

Как уже упоминалось ранее, Плохая растворимость, неполное растворение и недостаточная эффективность являются основной проблемой перорального введения лекарств. Из-за меньшего размера частиц и увеличения отношения поверхности к объему пероральные наносуспензии, также как и микроэмульсии, специально используются для увеличения скорости поглощения и биодоступности слаборастворимых лекарств. Используя стандартные технологии изготовления, наносуспензии лекарств могут быть просто включены в различные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы.

Наносуспензии могут вводиться внутрисуставно, внутривенно, внутримышечно, интратекально, интратрахеально, интратанально, интравитреально, интравентрикулярно, интравентрикулярно, интравентрикулярно и т. д. Кроме того, наносуспензии увеличивают эффективность парентерально вводимых препаратов.

Для легочной доставки наносuspензии можно распылять через механические или ультразвуковые распылители. Водные suspensionи лекарственного средства могут быть легко распылены и доставлены легочным путем, так как размер частиц очень мал. Наносuspензии используются и при офтальмологической доставке препаратов для пролонгированного высвобождения, а также для повышения срока годности и биодоступности лекарственного средства.

Наносuspензии подходят и для точечной доставки лекарственных препаратов. Это можно использовать для целенаправленного использования, например, противогрибковых и антибактериальных препаратов.

5.5 Жидкие кристаллы

Жидкие кристаллы – фазовое состояние вещества, характеризуемое одновременно свойствами, как жидкостей, так и кристаллических веществ. Например, жидкие кристаллы текучи как жидкости, но при этом сохраняют ориентацию молекул наподобие кристаллов.

Жидкие кристаллы открыл в 1888 году австрийский ботаник Ф. Рейнитцер. Он обратил внимание, что у кристаллов холестерилбензоата и холестерилацетата было две точки плавления и, соответственно, два разных жидких состояния — мутное и прозрачное.

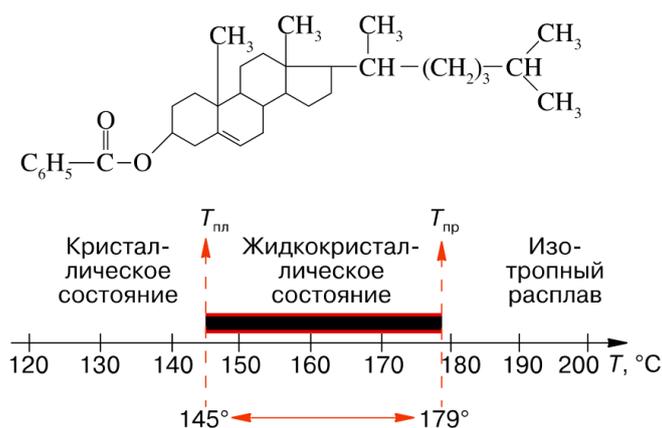


Рисунок 5.17 - Первое жидкокристаллическое соединение – холестерилбензоат и диаграмма, иллюстрирующая температурную область существования ЖК-фазы.

Жидкий кристалл обладает свойствами и жидкости, и кристалла:

- Подобно обычной жидкости, жидкий кристалл обладает текучестью и принимает форму сосуда, в который он помещен.
- При этом, Он обладает свойством, характерным для кристаллов - упорядочиванием в пространстве молекул, образующих кристалл.
- ЖК не имеет жёсткую кристаллическую решётку, но при этом, характеризуется наличием порядка пространственной ориентации молекул

Структурные единицы жидкокристаллической фазы представляют собой соединения с ярко выраженной геометрической анизотропией, обладающие жесткими и гибкими фрагментами.

Классификация жидких кристаллов

Современная классификация отражает общую картину веществ, образующих жидкие кристаллы, разделяя их на низкомолекулярные и высокомолекулярные, включая деление на различные лиотропные и термотропные жидкокристаллические фазы, используя элементы симметрии и степень порядка.

Жидкие кристаллы можно классифицировать по следующим принципам:

- **По методу получения:** термотропные (с последовательностью фаз, изменяющихся с температурой и давлением), лиотропные (с изменением молекулярной концентрации вещества в воде или других растворителях), карбонизированные (с изменением степени полимеризации при нагреве) и более редкие, например, с формированием цепочечных структур из неорганических веществ.
- **По форме молекул:** палочкообразные или каламитические, дискотические, бананообразные или изогнутые, дендритные и т. д.

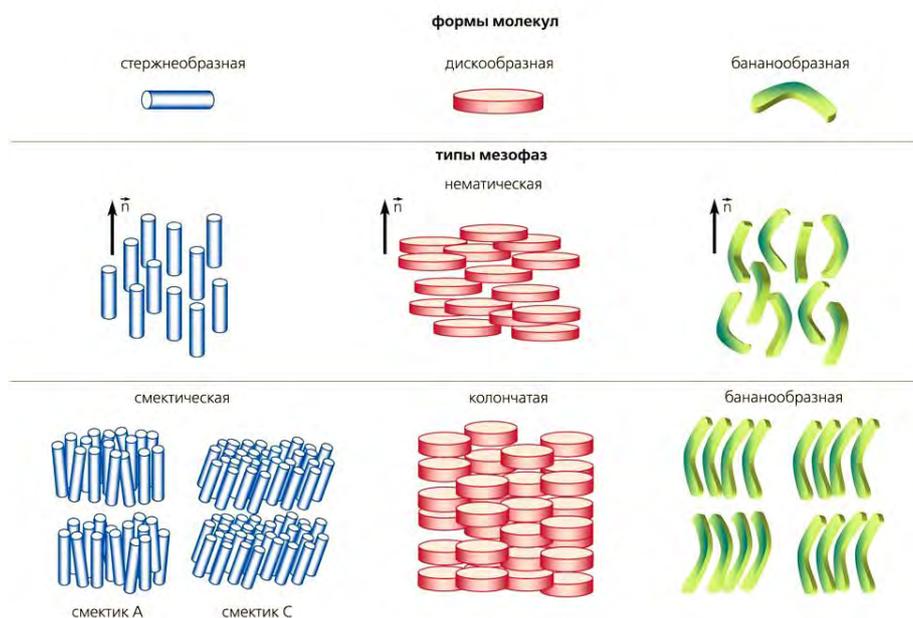


Рисунок 5.18 - Формы молекул жидких кристаллов и основные типы их расположения в нематической, смектической и дискотической (колончатой) фазах. \vec{n} — директор жидкого кристалла [Шибаяев В.П. //Природа. 2012.№1. С.64-69].

Главные особенности всех таких соединений — анизометричная форма и жесткость составляющих их молекул. Наиболее известны и широко распространены **каламитики** (от греческого — тростник), построенные молекулами стержнеобразной формы. Большинство каламитиков состоит из двух или трех бензольных колец, связанных между собой непосредственно или с помощью химических групп.

Помимо каламитиков существуют и другие типы жидких кристаллов, молекулы которых имеют планкообразную или дискообразную формы. Последние обычно содержат несколько длинных гибких цепей, связанных с центральной (жесткой) частью диска, образуя **дискотически** тип мезофазы.

И, наконец, уже в этом веке обнаружены жидкие кристаллы, сформированные бананоподобными молекулами, пример тому — производное 2 нитрорезорцинола.

Свойства жидких кристаллов

Объединяющая особенность молекул жидких кристаллов — асимметричность. Именно она обеспечивает анизотропию поляризуемости. Этим же обусловлена и тенденция к расположению молекул преимущественно параллельно друг другу вдоль их длинных или коротких осей.

В соответствии с классификацией Фриделя различают три основных типа ЖК структур: **нематически**, **смектически** и **холестерически**. Характер упаковки в них молекул во многом определяется их геометрической формой и химическим строением. Указанные типы структур относятся к так называемым *термотропным жидким кристаллам*, образование которых осуществляется только при термическом воздействии на вещество (нагревании или охлаждении).

Нематический тип — самый простой, в нем существует только одномерный ориентационный порядок вдоль длинных (в каламатах) или коротких (в дискотиках) осей молекул. Поскольку центры тяжести молекул расположены в пространстве хаотично, трансляционный порядок отсутствует.

Смектический тип ближе всего к структуре кристаллических тел, молекулы в нем собраны в слои, а центры тяжести подвижны в двух измерениях. Длинные оси молекул в каждом слое перпендикулярны его плоскости (ортогональные смектики А и В) или наклонены под углом (наклонные смектики С). Расположение же молекул в слое бывает, как хаотичным (смектики А), так и упорядоченным (смектики В).

Дископодобные молекулы могут также образовывать колончатые фазы. Что касается бананообразных молекул, структура которых интенсивно исследуется, то они способны создавать и неупорядоченную нематическую фазу, и более упорядоченную, близкую к смектическому типу упаковки.

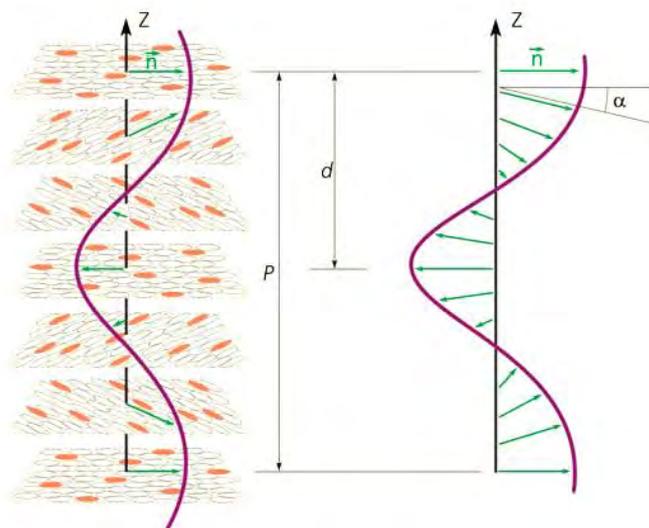


Рисунок 5.19 - Упаковка стержнеобразных молекул в холестериках (слева), схема спирального расположения директора \vec{n} (в середине) и планарная структура холестерического кристалла. Z — ось спирали; P — шаг спиральной структуры; d — период изменения оптических свойств; α — угол закручивания спирали.

[Шибаяев В.П. // Природа. 2012. №1. С.64-69].

Наиболее сложный, холестерический, тип ЖК структур характерен для хиральных соединений (оптически активных молекул). Впервые холестерическая мезофаза наблюдалась для производных холестерина, откуда и произошло ее название. Холестерики во многом подобны нематикам — тем и другим свойствен одномерный

ориентационный порядок. Однако хиральные асимметричные центры молекул холестериков или введенных в нематики небольших количеств хиральных веществ заставляют слои смещаться относительно друг друга на небольшой угол. Через определенное число слоев ориентация молекул повторяется. Так формируется закрученная спиральная супрамолекулярная структура. Поэтому очень часто холестерики именуют закрученными нематиками.

В отличие от термотропных **лиотропные жидкие кристаллы** образуются при растворении ряда амфифильных соединений в определенных растворителях и имеют, как правило, более сложную структуру, чем термотропные жидкие кристаллы. Амфифильные соединения состоят из молекул, содержащих гидрофильные и гидрофобные группы. Такие соединения широко распространены в природе. Так, например, любая жирная кислота является амфифильной. Ее молекулы состоят из двух частей: полярной “головки” (COOH- группа) и углеводородного “хвоста” [CH₂(CH₂)_n].

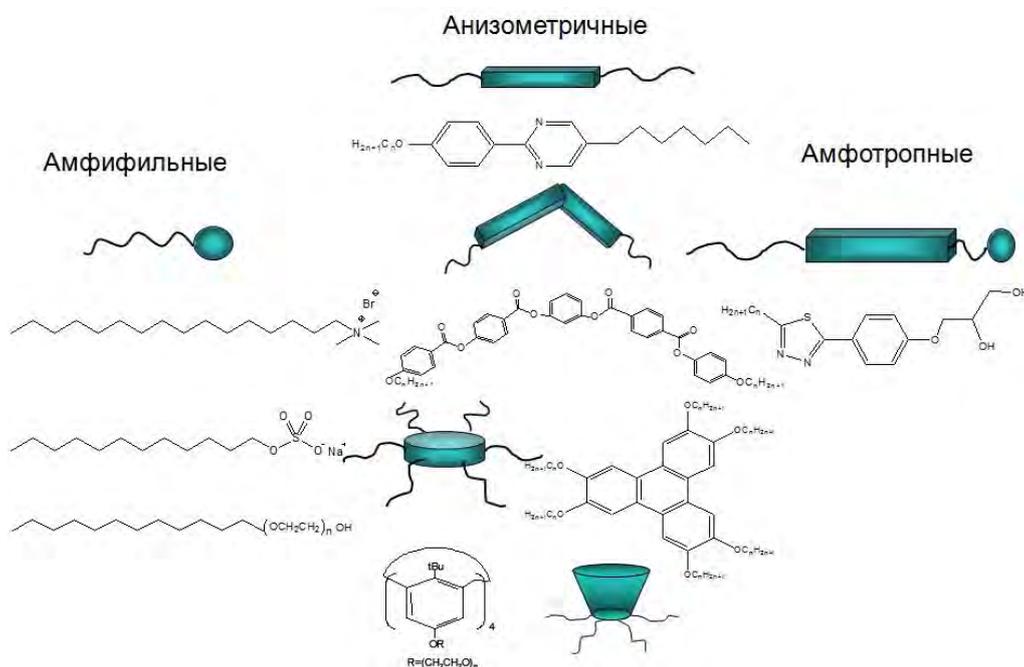


Рисунок 5.20 - Типичные примеры химических соединений, образующих в определенных условиях лиотропные мезофазы.
Рисунок 1.3 – Типичные примеры химических соединений, образующих в определенных условиях лиотропные мезофазы

В отличие от термотропных жидких кристаллов, где формирование определенного типа мезофазы определяется лишь температурой, в лиотропных системах структура мезофазы формируется в зависимости от определенных параметров: концентрации вещества и температурой. Лиотропные жидкие кристаллы наиболее часто образуются биологическими системами, функционирующими в водных средах. Именно они могут быть в наибольшей степени проявлены в тройных связях, особенно в жидких кристаллах, сочетающих лабильность с высокой склонностью к самоорганизации. Ограничимся лишь одним примером, относящимся к клеткам и внутриклеточным органам, а именно к мембранам (гидрофильной и неполярной (гидрофобной) частей). Образовав большой класс поверхностно-структурных соединений, в частности, фосфолипидов, в водном растворе белки, полисахариды, холестерин и другие жизненно важные компоненты. Такое анизотропное строение мембраны, с одной стороны, позволяет защищать ее лиотропные жидкокристаллические фазы.

Большинство веществ анизометричной формы - типичные представители термотропных ЖК. Однако в определенных растворителях они проявляют лиотропный мезоморфизм. К ним относятся стержнеобразные молекулы,

внутреннюю часть от нежелательных внешних воздействий, а с другой стороны, ее “жидкостной” характер обеспечивает высокие транспортные свойства (проницаемость, перенос ионов и др.), что придает клетке определяющую роль в процессах жизнедеятельности.

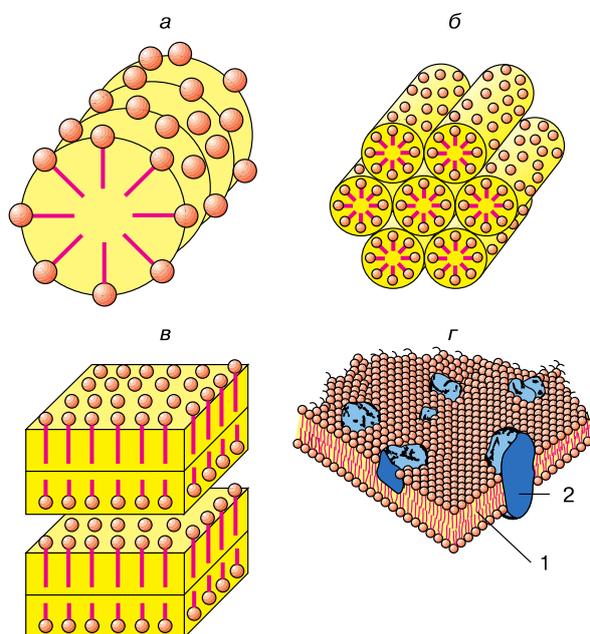


Рисунок 5.21 - Некоторые типы лиотропных жидкокристаллических структур, образованные амфифильными молекулами в водных растворах: а – цилиндрическая мицелла, б – гексагональная упаковка цилиндрических мицелл, в – ламеллярный смектический жидкий кристалл; г – строение мембраны, состоящей из фосфолипидного двойного слоя (1) и молекул белков (2).

Применение жидких кристаллов в медицине и биотехнологии

Жидкокристаллическая технология оказала большое влияние на многие области науки и техники, а также на технологии устройств. Заявки на этот особый вид материала все еще обнаруживаются и продолжают обеспечивать эффективные решения многих значимых проблем.

• Термометры на основе жидкого кристалла

Хиральные нематические (холестерические) жидкие кристаллы отражают свет с длиной волны, равной высоте тона. Поскольку шаг зависит от температуры, отраженный цвет также зависит от температуры. Жидкие кристаллы позволяют точно измерять температуру, просто глядя на цвет термометра. При смешивании разных соединений может быть создано устройство практически для любого температурного диапазона.

Более важные и практические приложения были разработаны в таких разнообразных областях, как медицина и электроника. Специальные жидкокристаллические устройства могут быть прикреплены к коже, чтобы показать «карту» температур. Это полезно, потому что часто физические проблемы, такие как опухоли, имеют разную температуру, чем окружающая ткань.

Спектр цветов, полученных из этих веществ, начинается с красного цвета на холодном конце спектра и прогрессирует от зеленого до глубокого синего для теплого конца шкалы. Черный цвет - когда зарегистрированная температура выходит за пределы шкалы температур.

• Биодетекция с использованием жидких кристаллов

Жидкие кристаллы обладают большим потенциалом для использования в сенсорах. В то время как большинство биодетекторов требуют флуоресцентной маркировки или маркировки ключевых молекул, это необязательно при использовании метода

обнаружения на основе жидкого кристалла. Таким образом, его часто называют биодетекцией без метки.

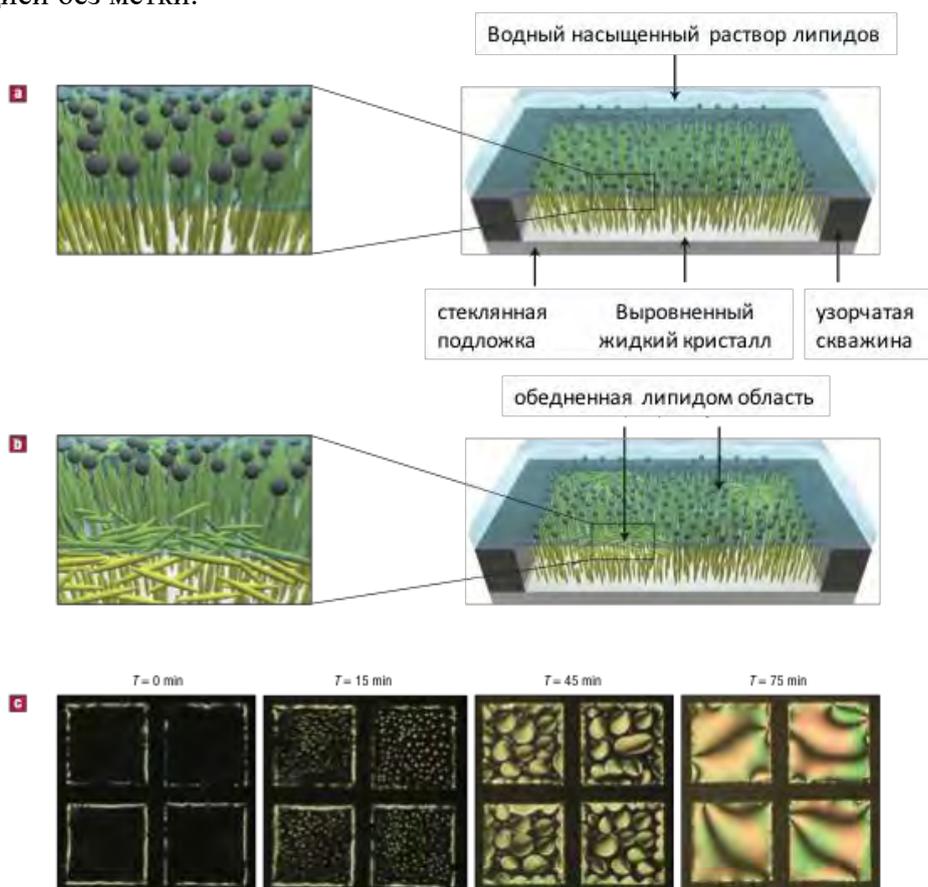


Рисунок 5.22 - Жидкокристаллические биосенсоры. а, б, в - жидкокристаллический оптический биосенсор (а) претерпевает изменения в оптическом появлении после того, как ферментативный процесс удаляет выравнивающий липидный материал (б). с, изображения оптической микроскопии показывают изменения в оптической текстуре такого биосенсора, подвергающегося ферментативной реакции [Scott J. Woltman // nature materials. 2007. V. 6 . P. 929-938].

- **Доставка лекарств / питательных веществ с помощью жидких кристаллических кубосом и гексосом или жидкокристаллических кремов**
ЖК имеют потенциал приложения в области фармакологии. Интерес к ним, в качестве источников для доставки лекарств имеет несколько причин. Во-первых, поскольку ядро частицы содержит примерно равное количество полярных и неполярных частей, частицы могут нести как гидрофильные, так и гидрофобные лекарства, даже одновременно. При использовании более простых классических липосом, лекарство может быть только гидрофильным. Второе важное преимущество заключается в том, что препараты защищаются в ядре частиц от химического или ферментативного разложения во время прохождения через пищеварительную систему к месту высвобождения. Непосредственно это связано с тем, что скорость высвобождения существенно медленнее, чем для простых липосом из-за более сложного строения. Медленное высвобождение и высокая способность к гидрофобной нагрузке делают жидкие кристаллические коллоидные частицы особенно интересными при лечении рака, поскольку цитотоксичность препаратов может быть значительно усилена.

Однако существенным недостатком инкапсулирования лекарств или питательных веществ внутри коллоидных жидких кристаллических частиц является то, что это довольно дорогостоящий процесс.

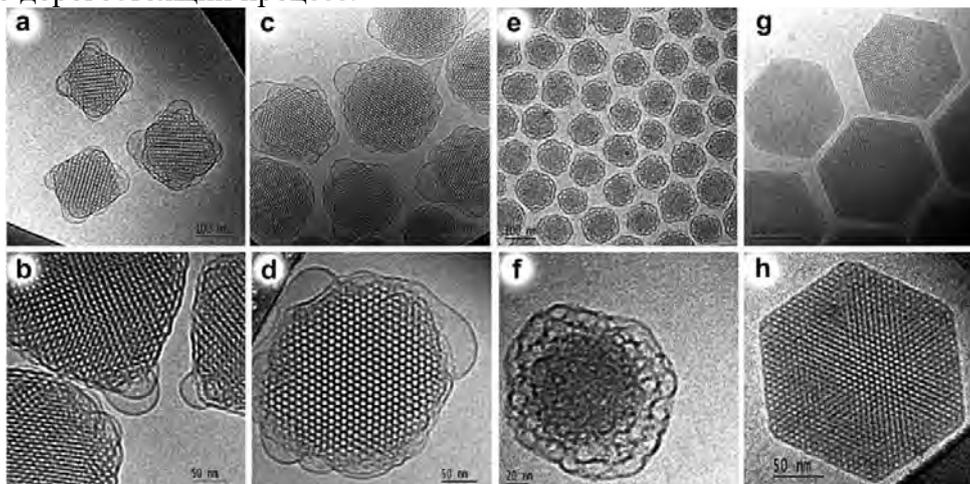


Рисунок 5.23 - Крио-ПЭМ-изображения мягких наночастиц, содержащих обращенные двухнепрерывные (a-d), губчатые (e-f) и обращенные гексагональные (g-h) лиотропные жидкокристаллические фазы [Lagerwall J.P.F. et.al./ Current Applied Physics 12 (2012) 1387-1412]

Высокая вязкость жидкокристаллической фазы способствует локализации лекарственных средств, например, на коже или подкожно (под кожей), внутримышечно или в полостях тела, таких как рот. Более того, переходы между различными жидкокристаллическими фазами, вызванные изменением температуры или концентрации, позволяют динамически настраивать такие свойства, как консистенция, стабильность формы и т. Д.

Например, крем для кожи может находиться в кубической / гексагональной фазе при комнатной температуре, но расплавляться до ламеллярного путем нагревания от трения, что позволяет быстро и просто вводить, но уменьшает липкость и смазанность после того, как кристаллическая упорядоченная фаза снова образуется при охлаждении. Эта стратегия имеет важное значение в косметологии.

Контрольные вопросы к разделу 5

1. Какие классификации дисперсных систем вы знаете?
2. Что из себя представляют свободнодисперсные системы и связнодисперсные системы?
3. Чем микроэмульсия отличается от наноэмульсии?
4. Что из себя представляет классификация Винзора микроэмульсий?
5. Что такое гидрофильно-липофильный баланс?
6. Назовите высокоэнергетические и низкоэнергетические способы получения микроэмульсий. Чем они различаются?
7. Назовите преимущества микроэмульсий над другими лекарственными формами.
8. Что такое нанореактор и как он работает?
9. Какими свойствами обладают наносuspензии?
10. Каковы основные применения наносuspензий в фармацевтике?
11. Что такое жидкий кристалл?
12. Какие классификации жидких кристаллов вы знаете?
13. Приведите примеры применения жидких кристаллов в медицине.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) **Наноструктуры в биомедицине** = Biomedical nanostructures; Biomedical nanjs rus ures / [А. Агравал [и др.]] ; под ред. К. Е. Гонсалвес [и др.] ; пер. с англ. канд. хим. наук С. А. Бусева, канд. хим. наук Т. П. Мосоловой, канд. физ.-мат. наук А. В. Хачояна .— М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, [2012] .— 519 с.
- 2) **Введение в нанотехнологию**: рек. УМО вузов РФ по образованию в обл. радиотехники, электроники, биомед. техники и автоматизации в качестве учебника для студентов вузов, обучающихся по направл. 211000 - "Конструирование и технология электрон. средств" / В. И. Марголин [и др.] .— СПб. : Издательство "Лань", 2012 .— 457 с. : ил., портр. — (Учебники для вузов. Специальная литература) .— Библиогр. в конце гл. — ISBN 978-5-8114-1318-8.
- 3) **Рогов В.А.** Технология конструкционных материалов. Нанотехнологии : Учебник / Рогов В.А. — 2-е изд., пер. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2017 .— 190 .— (Авторский учебник) .— ISBN 978-5-534-00528-8 : 68.18, 4.
- 4) **Гусев А.И.** Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев .— Изд. 2-е, испр. — М. : ФИЗМАТЛИТ, 2007 .— 416 с. : ил. — Библиогр. в конце гл. — Имен. указ.: с. 406-407 .— Предм. указ.: с. 408-414 .— ISBN 978-5-9221-0582-8.
- 5) **Пул-мл., Ч.** Нанотехнологии : рек. ИХФ РАН в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по направл. подготовки "Нанотехнологии" / Ч. Пул-мл., Ф. Оуэнс ; пер. с англ. под ред. Ю. И. Головина .— Изд. 4-е, испр. и доп. — М. : Техносфера, 2009 .— 335, [1] с. : ил. — (Мир материалов и технологий. VI - 23) .— Прил.: с. 311-318 .— Библиогр. в предисл.: с. 15-16.
- 6) **Рыжонков Д.И.** Наноматериалы: учебное пособие / Д. И. Рыжонков, В. В. Лёвина, Э. Л. Дзидзигури .— 2-е изд. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010 .— 365, [1] с. : ил. — (Нанотехнологии) .— Библиогр.: с. 363 .— ISBN 978-5-9963-0345-8 ((в пер.))
- 7) **Цао Гочжун.** Наноструктуры и наноматериалы. Синтез, свойства и применение = Nanostructures and Nanomaterials: Synthesis, Properties & Applications / Цао Гочжун, Ин Ван ; пер. с англ. 2-го изд. А. И. Ефимова, С. И. Каргова ; науч. ред. В. Б. Зайцев; [МГУ им. М. В. Ломоносова, НОЦ по нанотехнологиям] .— М. : Научный мир, 2012 .— 515, [2] с. : ил. — (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки) .— Парал. тит. л англ. — Библиогр. в конце гл. — Предм. указ.: с. 500-515 .— ISBN 978-5-91522-224-2.

Миссия университета – генерация передовых знаний, внедрение инновационных разработок и подготовка элитных кадров, способных действовать в условиях быстро меняющегося мира и обеспечивать опережающее развитие науки, технологий и других областей для содействия решению актуальных задач.

КАФЕДРА ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ТОПЛИВНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА

Кафедра химии входила в состав первых 14 кафедр ЛИТМО, сформированных в 1930 году. В 1930–1960 годах кафедра работала в рамках факультета Точной механики; в период деятельности Инженерно-физического факультета (ИФФ) с 1946 года по 1954 год кафедра входила в состав ИФФ. С 1933 года – кафедрой возглавлял известный специалист в области оптического стекла профессор В.Г. Воано, позже – известный русский ученый-химик профессор С.А. Щукарев. С 1954 по 1972 год кафедрой возглавлял доцент Г.С. Кошурников.

С момента второго рождения инженерно-физического факультета в 1976 г. кафедра химии вошла в его состав. В это время на кафедре стали развиваться, в основном, три научно-технологических направления: создание новых композиционных оптических материалов; разработка химических сенсоров; технология оптического волокна.

В последующие годы сотрудники кафедры, прежде всего, профессора Новиков А.Ф. и Успенская М.В., существенно переработали методику преподавания курса химии, адаптировав ее к активно внедрявшейся тогда в Университете системе дистанционного обучения. В результате, преподавание курса химии в Университете ИТМО вышло на новый более высокий уровень.

В дальнейшем на кафедре под руководством профессора М.В. Успенской активно развивалось научно-техническое направление в области химии и физики сорбирующих полимерных материалов и нанокompозитов. В частности, на основе акриловых супервлагоабсорбентов разработан ряд новых материалов многофункционального назначения: сенсоры, жидкие линзы, раневые повязки, искусственные почвы для сельского хозяйства, огнестойкие конструкционные элементы и др.

В связи с этим в 2011 году данная кафедра (исторически – кафедра химии) позиционировала себя как отдельное структурное подразделение Национального исследовательского университета ИТМО в качестве кафедры “Информационных технологий топливно-энергетического комплекса”.

С переходом отечественных предприятий на международные стандарты продукции, повышением требований к охране окружающей среды и внедрением сложных аналитических автоматизированных систем контроля качества и мониторинга, с 2008 года в рамках направления «Техническая физика» кафедра

проводит подготовку магистров и бакалавров по профилю «Физико-технические аспекты аналитического приборостроения».

Подготовка включает в себя следующие разделы:

- Компьютерные комплексы для автоматизированного контроля физических, химических, механических, термических, реологических и некоторых других свойств нефтяного сырья и продуктов нефтепереработки;
- Встроенные микропроцессорные комплексы для управления технологическими процессами и измерением широкого круга параметров энергетических установок и систем энергоснабжения;
- Физико-математическое моделирование технологических процессов нефтепереработки и топливно-энергетического комплекса;
- Информационно-аналитические системы и комплексы различного профиля, адаптированные под специфические условия работы на предприятиях ТЭК.

Уникальная программа обучения сочетает фундаментальную подготовку в области информационных систем, физической оптики, молекулярной спектроскопии, аналитической и физической химии, компьютерной метрологии, общехимической технологии и автоматики.

В рамках специальных дисциплин изучаются приборы и методы контроля качества продукции и принципы построения автоматизированных анализаторных систем для предприятий ТЭК, нефтяной и химической промышленности.

Такие системы как основа информационных технологий контроля качества и мониторинга безопасности могут успешно применяться практически на всех предприятиях и лабораториях химического и нефтехимического профиля, а также в металлургической, пищевой и фармацевтической промышленности.

Выпускники кафедры имеют широкие перспективы трудоустройства в современных крупных компаниях ТЭК, таких как Роснефть, ПТК, Газпром, Киришинефтеоргсинтез, Лукойл, ТНК-ВР, а также на предприятиях и лабораториях пищевой, фармацевтической и других отраслях промышленности.

Практика эксплуатации предприятий ТЭК подтверждает необходимость создания и применения эффективных систем контроля за безопасностью и систем экологического мониторинга.

В связи с этим с 2011 года были разработаны и открыты бакалаврская и магистерская программы по направлению подготовки 241000 " Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии ". Основной целью образовательной магистерской программы "Информационные ресурсосберегающие технологии и экологические аспекты на предприятиях ТЭК" является подготовка высококвалифицированных специалистов, соответствующих современным требованиям к выпускникам вуза, с учетом потребностей рынка труда Санкт-Петербурга и регионов России. Будущие магистры будут способны использовать информационные технологии и математическое моделирование для описания различных физических и физико-химических процессов, для контроля качества продукции нефтепереработки, работать на современном оборудовании в научных, научно-

производственных и производственных лабораториях по исследованию выпускаемой продукции и т.д.

Основными направлениями научной деятельности в рамках магистерской программы являются:

- Создание приборов и датчиков физических величин и физико-химических параметров углеводородного сырья и продуктов (в том числе на основе нанотехнологий);
- Разработка приборов для измерения параметров качества нефтепродуктов и пищевых продуктов на основе компьютерных технологий;
- Создание эффективных информационных систем контроля качества продукции и коммерческого учета на предприятиях ТЭК на основе приборов и устройств различного назначения;
- Создание эффективных информационных систем мониторинга безопасности эксплуатации объектов ТЭК.

Подготовка магистров ведется с участием ряда промышленных предприятий, научно-производственных объединений, научно-исследовательских институтов и вузов Санкт-Петербурга, что дает возможность получить отличные знания и неоценимый опыт в различных сферах деятельности: производственной, научно-исследовательской, административной и т.д.

Биотехнология и биоинженерия являются приоритетными направлениями современной науки и промышленного производства. Продукты биотехнологии и биоинженерии востребованы в медицине, фармацевтике, биологии, и других высокотехнологичных отраслях народного хозяйства. Разработка новых источников энергии, создание биосовместимых материалов и синтез биологически активных веществ – главные составляющие этих двух наук и отраслей производства. В частности, интенсивно развивается производство и применение ферментов в переработке различных видов сырья и в получении биопрепаратов. Ферментные технологии имеют преимущества с экономической, технологической и экологической точек зрения, поэтому годовой оборот ферментных препаратов составляет десятки миллионов долларов США и он непрерывно растёт. По объёму производства ферментные препараты занимают третье место после аминокислот и антибиотиков. Ферментативные процессы, применяемые в технологиях, аналогичны природным, но они более безопасны и для здоровья человека и для окружающей среды.

Развитие этих отраслей сдерживается недостатком специалистов высшего уровня, подготовленных в области информационного обеспечения и средств измерения живых систем и биологических структур.

Для решения проблемы подготовки магистров на стыке информационных технологий, биологии и инженерии объединены усилия двух кафедр: Кафедра химии и молекулярной биологии ИХиБТ и кафедра ИТТЭК, имеющих опыт подготовки специалистов бакалавров и магистров в информационных технологиях и биотехнологии.

В учебный план предлагаемой программы включены, наряду с общеобразовательными, дисциплины по информационной, биологической,

химической, технологической подготовке и ряду других отраслей знаний, необходимых в подготовке специалистов заявленного уровня.

В настоящее время на каф. ИТТЭК под руководством проф. Успенской М.В., ведутся работы по направлениям, связанных с созданием материалов для фармакологии и регенеративной медицины, предметов санитарно-гигиенического назначения, а также биосовместимых и биodeградируемых материалов.

Также на кафедре под руководством проф. Неелова И.М. активно развивается моделирование полимеров и биополимеров, начиная от структуры веществ и физико-химических процессов, протекающих в живых организмах до физико-механических и эксплуатационных характеристик материалов и биосистем.

Профессорско-преподавательский состав на кафедре насчитывает 18 человек, из них 6 профессоров и докторов наук.

В настоящее время на базе кафедр НИУ ИТМО создан Международный научно-исследовательский институт биоинженерии, возглавляемый проф. М.В. Успенской, что значительно расширяет экспериментальную базу и научный потенциал кафедр и способствует повышению уровня подготовки кадров высшей категории.

В настоящее время на кафедре трудятся 18 преподавателей, шестеро из них являются докторами наук, профессорами, признанными на международном уровне, членами ученых советов в России и за рубежом.

Ситникова Вера Евгеньевна
Успенская Майя Валерьевна

Наночастицы в медицине и биотехнологии

Учебное пособие

В авторской редакции

Редакционно-издательский отдел Университета ИТМО

Зав. РИО

Н.Ф. Гусарова

Подписано к печати

Заказ №

Тираж

Отпечатано на ризографе

Редакционно-издательский отдел
Университета ИТМО
197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49