

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ОРДЕНА
ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ ХИМИИ СИЛИКАТОВ
ИМ. И.В. ГРЕБЕНЩИКОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Бразовская Елена Юрьевна

**РАЗРАБОТКА МАГНИТОВОСПРИИМЧИВЫХ СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ
ЦЕОЛИТА ВЕТА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ**

Специальность 02.00.04 – физическая химии

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2020

Оглавление

Введение	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	12
1.1 Общая характеристика магнитных сорбентов	12
1.2 Основные способы получения и свойства наночастиц магнетита	13
1.3 Основные типы магнитовосприимчивых сорбентов со структурой	18
«ядро оболочка»	18
1.4 Магнитовосприимчивые сорбенты для адресной доставки лекарств	24
1.5 Магнитовосприимчивые сорбенты для очистки сточных вод	33
1.7 Кинетические модели десорбции (высвобождения)	45
из пористых матриц	45
1.8 Выводы по аналитическому обзору	49
ГЛАВА 2. ПРИБОРЫ И МЕТОДЫ	51
2.1 Синтез наночастиц магнетита	51
2.2 Синтез цеолита Beta	52
2.3 Синтез нанокompозита Beta-Fe ₃ O ₄	52
2.4 Декатионирование методом выщелачивания	53
2.5 Методы исследования физико-химических и пористо текстурных	53
характеристик образцов	53
2.6 Исследование гемолитической активности	55
2.7 Исследование биodeградации	56
2.8 Исследования сорбционных свойств	57
2.8.1 Методики кинетического эксперимента по адсорбции и десорбции	60
лекарственных препаратов	60

2.8.2 Методики кинетического эксперимента по адсорбции тяжелых металлов и метиленового голубого	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ	64
3.1 Синтез нанокompозита Beta-Fe ₃ O ₄	64
3.2 Исследование физико-химических и текстурных характеристик	74
3.3 Исследование сорбционных свойств	81
3.3.1 Исследование кинетики адсорбции и десорбции (высвобождения) тиамина гидрохлорида	81
3.3.2 Исследование кинетики адсорбции и десорбции (высвобождения) 5-фторурацила	85
3.3.3 Исследование кинетика адсорбции органического красителя — метиленового голубого	92
3.3.4 Исследование кинетика адсорбции тяжелых металлов	99
3.4 Исследование биodeградации	108
3.5 Исследование гемолитической активности	110
Выводы	112
Список сокращений	114
Список литературы	115

Введение

Актуальность темы исследования

В последнее время интенсивно ведутся работы по дизайну и синтезу магнитных сорбентов для решения задач экологии и медицины. Одним из основных преимуществ магнитовосприимчивых сорбентов по сравнению с обыкновенными (не магнитными) сорбентами является наличие магнетизма, с помощью которого ими можно управлять при наложении внешнего магнитного поля.

Одним из наиболее перспективных направлений использования магнитных сорбентов является разработка носителей для адресной доставки цитотоксических лекарственных препаратов посредством магнитного нацеливания, что позволит снизить дозировку и уменьшить побочные эффекты препаратов. Это особенно актуально при химиотерапии опухолей, поскольку цитостатические препараты обладают высокой токсичностью и повреждают практически все нормальные ткани организма в первую очередь клетки пищеварительного тракта и костного мозга.

Магнитное нацеливание лекарственных препаратов представляет собой метод, с помощью которого магнитные носители с инкапсулированным лекарственным препаратом вводят в организм парентерально, затем с помощью магнитного поля, концентрируют в заданной области. После чего лекарство начинает высвобождаться либо посредством ферментативной активности, либо путем изменения физиологических условий, таких как pH или температура, и затем поглощаться опухолевыми клетками.

Решение задач медицины накладывает на материалы целый ряд дополнительных требований, связанных с безопасностью их применения, что приводит к необходимости поиска нетоксичных, биоразлагаемых наноматериалов, обладающих магнитными свойствами.

Магнитные сорбенты все чаще используют для очистки сточных вод от неорганических и органических загрязнений. Сорбенты, позволяющие сочетать приемы магнитной сепарации и процесса адсорбции, широко используются для извлечения различных загрязняющих веществ из водных стоков. Так,

магнитоуправляемые сорбенты могут быть использованы для адсорбции тяжелых металлов неорганических и органических загрязнений. Сорбенты, позволяющие сочетать приемы магнитной сепарации и процесса адсорбции, широко используются для извлечения различных загрязняющих веществ из водных стоков. Так, магнитоуправляемые сорбенты могут быть использованы для адсорбции тяжелых металлов, красителей, сбора нефти с поверхности водоемов, а также очистки стоков фармацевтических производств от антибиотиков, витаминов, лекарственных средств и др. Использование таких материалов позволяет заменить стадию механического отделения, являющейся одной из самых трудоемких стадий этого процесса. Хотя производство магнитных сорбентов значительно дороже, чем обычных сорбентов, с учетом всех затрат в течение жизненного цикла они гораздо более конкурентоспособны, чем другие сорбенты.

Магнитовосприимчивые сорбенты могут быть получены на основе синтетических пористых алюмосиликатов — цеолитов. Особенностью архитектуры цеолитов является наличие системы регулярных каналов и сообщающихся полостей, способных удерживать ионы, атомы и молекулы, размер которых соответствует размеру свободного пространства. Максимальные размеры каналов и полостей в цеолитах могут достигать 1–1,5 нм, поэтому цеолиты идеально подходят для использования в качестве носителей для небольших молекул лекарственных веществ [1]. Развитая система пор и каналов цеолитов позволяет осуществлять эффективную адсорбцию, транспорт и высвобождение заключенных в них лекарственных веществ без дополнительной модификации поверхности различными функциональными группами [2]. А придание цеолитам магнитных свойств позволит получить новый класс нетоксичных высокоэффективных нанокомпозитов для решения целого ряда актуальных задач медицины и экологии.

Степень разработанности тематики

В работах, посвященных синтезу и исследованию магнитных цеолитов, наночастицы магнетита получают методом щелочного гидролиза солей железа в присутствии цеолитной матрицы. Данный метод приводит к получению

наночастиц магнетита как в поровом пространстве, так и на поверхности носителя. При этом происходит распределение наночастиц магнетита по размерам на поверхности матрицы, результат имеет низкую воспроизводимость, магнитные частицы подвергаются быстрому окислению и коррозии, что приводит к потере намагниченности в процессе эксплуатации. Частицы магнетита могут блокировать входные окна цеолитных матриц и тем самым снижать сорбционную способность по отношению к сорбируемым ионам и молекулам. Все эти возможные недостатки абсолютно не отражены в работах, представленных в литературе. Одним из способов решения данной проблемы может быть гидротермальный синтез цеолитов с магнитным ядром, который позволит получить материалы, обладающими магнитными свойствами и высокой адсорбционной способностью. При этом отпадает проблема окисления, коррозии и прочности закрепления магнетита на поверхности носителя [3]. Новыми являются подходы в данной работе по разработке композиционных материалов на основе цеолитов с магнитным ядром. Кроме того, вопрос безопасности и биосовместимости магнитных цеолитов в литературе мало освещён и требует тщательного изучения для успешного применения магнитных сорбентов в области медицины и экологии.

Цели и задачи

Целью работы является разработка магнитовосприимчивых сорбентов на основе цеолитов Beta и наночастиц магнетита (Fe_3O_4) для решения задач медицины и экологии, в частности, создания системы доставки лекарственных препаратов и очистки сточных вод от неорганических и органических загрязнителей. Высокоэффективные сорбенты, обладающие магнитными свойствами, должны отвечать конкретным требованиям. Материалы должны обладать достаточной удельной намагниченностью, высокой сорбционной способностью по отношению к лекарственным препаратам, неорганическим и органическим катионам, наличием возможности осуществлять пролонгированный выход адсорбированных лекарственных веществ в различных средах, включая среду организма, отсутствие токсичности, способность к биоразложению, заданная дисперсность в диапазоне от 100 до 200 нм.

Для достижения заданной цели поставлены следующие задачи:

- разработка методов получения магнитных композиционных материалов на основе синтетических наноразмерных цеолитов Beta и наночастиц магнетита со структурой «ядро-оболочка»;
- синтез магнитных нанокомпозитов в гидротермальных условиях;
- исследование физико-химических, текстурных и поверхностных характеристик магнитных нанокомпозитов;
- исследование сорбционной способности магнитных цеолитов по отношению к ионам тяжелых металлов, органическим молекулам и модельным лекарственным препаратам из растворов;
- исследование кинетики высвобождения лекарственных препаратов из системы доставки при условиях, имитирующих среду организма;
- исследование гемолитической активности магнитных нанокомпозитов;
- исследование способности к биodeградации магнитных нанокомпозитов.

Научная новизна

Впервые синтезированы композиционные материалы со структурой «ядро-оболочка» на основе цеолита Beta и наночастиц магнетита. В работе использован новый подход к получению магнитных композиционных материалов — гидротермальный синтез цеолита Beta с наночастицами магнетита в качестве магнитного ядра, который позволил получить материалы, сочетающие в себе магнитные свойства наночастиц магнетита и высокую адсорбционную емкость цеолитов. За счёт свободного пористого пространства отпадает проблема прочности закрепления наночастиц магнетита на поверхности цеолита и их окисления, а также упрощается технология получения магнитного цеолита за счет сокращения стадий технологического процесса.

Использование синтетических цеолитов с заданными размером частиц, физико-химическими и текстурными характеристиками позволяет установить основные закономерности взаимодействия магнитных наночастиц и цеолитной матрицы, выявить оптимальные соотношения компонентов композиционных

матриц и условия получения материалов с наиболее перспективным комплексом свойств (наличие магнитных свойств, высокая адсорбционная способность, отсутствие токсичности).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют установить условия получения магнитовосприимчивых сорбентов с оптимальным набором характеристик — наличием магнитных свойств, высокой сорбционной способности по отношению к модельным лекарственным веществам, неорганическим и органическим катионам, возможностью осуществления выхода адсорбированных веществ в различных средах, включая среду организма, отсутствием токсичности и способностью к биodeградации, а также высокой дисперсностью. Материалы, полностью отвечающие описанным выше требованиям, могут быть рассмотрены как перспективные материалы для разработки систем адресной доставки цитотоксических лекарственных препаратов, а также как эффективные сорбенты для очистки сточных вод от органических и неорганических загрязняющих веществ.

Положения, выносимые на защиту

1. Способ получения наночастиц магнетита оказывает влияние на кристаллизацию магнитных нанокомпозитов $\text{Beta-Fe}_3\text{O}_4$. Использование магнетита, поверхностно-модифицированного катионным полимером, позволяет синтезировать нанокомпозиты в более широком концентрационном диапазоне наночастиц магнетита, чем использование магнетита без поверхностной модификации.
2. Допирование цеолитных гелей модифицированными наночастицами магнетита позволяет получить нанокомпозиты со структурой «ядро-оболочка», обладающими оптимальными магнитными и сорбционными характеристиками.
3. Высвобождение 5-фторурацила из нанокомпозита в водной среде чувствительно к изменению pH среды. При изменении pH среды с 7,4 до 5,2

происходит ускоренное пролонгированное высвобождение 5-фторурацила из цеолитной матрицы.

4. Сорбционные характеристики магнитного нанокompозита по отношению к тяжелым металлам и катионным красителям превосходят сорбционные характеристики исходного цеолита Beta.

Степень достоверности результатов, полученных в диссертационной работе, обеспечивается применением совокупностью современных, взаимодополняющих физико-химических методов исследования, хорошей воспроизводимостью и сходимостью результатов параллельных опытов по синтезу и сорбции; проведённые исследования выполнены на современном аттестованном оборудовании. института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН (дифрактометр D8-Advance (Bruker), ИК-спектрометр с фурье-преобразованием модели «ФСМ 1202» фирмы Мониторинг в спектральном диапазоне от 400 до 4000 см⁻¹, УФ-спектрофотометр LEKI SS2109UV, анализатор размеров частиц и дзета-потенциала NaniBrook 90 PlusZeta (Brookehaven Instruments Corporation, США), атомно-адсорбционный спектрофотометр ICE-3000 SERIES), ресурсного центра наноматериалов СПбГУ (двулучевая рабочая станция со сфокусированным ионным и сканирующим электронным пучками (ФИП + СЭМ) Carl Zeiss Auriga Laser), ресурсного центра СПбГТИ(ТУ) (сканирующий электронный микроскоп VEGA3 TESCAN, термогравиметрический и дифференциальный-термический анализатор фирмы NETZSCH, STA 429, энергодисперсионный рентгенофлуоресцентный спектрометр Shimadzu EDX-8000), Института экспериментальной медицины (спектрофотометр SpectraMax 250 фирмы MolecularDevices).

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы представлены на 20 российских и международных конференциях: Региональная конференция-научная школа молодых ученых для научно-исследовательских институтов и высших учебных заведений “Инновационно-технологическое сотрудничество в области химии для развития Северо-Западного Региона России” INNO-TECH (Санкт-

Петербург, 2016), VII науднотехнудеская конференция студентуд, аспрантуд и молодуд ууденуд "Неделя науки" (Санкт-Петербург, 2017), X Международной конференции молодуд ууденуд по химии "Менделеев-2017" (Санкт-Петербург, 2017), Третий междисциплинарный молодежный научный форум с международным участием «Новые материалы» (Москва, 2017), XIV Российская еудегодная конференция молодуд научных сотрудуников и аспирантуд «Физико-химия и технология неорганических материалов», (Москва, 2017), IV Международная научно-техническая конференция (Санкт-Петербург, 2017), Пятая международная конференция «Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем «Золь-гель 2018» (Санкт-Петербург, 2018), XVII Всероссийская молодежная научная конференция с элементами научной школы – «Функциональные материалы: синтез, свойства, применение», посвященная 110-летию со дня рождения член.-корр. АН СССР Н. А. Торопова (Санкт-Петербург, 2018), Международный симпозиум «Нанодизика и Наноматериалы» (Санкт-Петербург, 2018), XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), XVII Молодежная научная конференция, школа молодуд ууденуд (Санкт-Петербург, 2019).

Список работ, опубликованных автором по материалам диссертации

По теме диссертации опубликовано 20 работ, среди которых 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в международные научные базы данных Web of science и Scopus (1 — Applied Clay Science; 2 — Нефтехимия; 4 — Физика и химия стекла).

Личный вклад соискателя состоял в постановке задач исследования, планировании и проведении работ по синтезу, анализу и интерпретации результатов исследований, подготовке и написании публикаций под руководством научного руководителя.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка используемой литературы, включающего 188 наименований. Работа изложена на 137 страницах и содержит 43 рисунком и 21 таблиц.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Общая характеристика магнитных сорбентов

Сорбенты — это материалы, которые имеют высокую площадь поверхности на единицу объема, развитую пористость, хорошо определенные свойства поверхности, регулируемые диаметры пор, высокую механическую и химическую прочность и термостойкость, что делает эти материалы подходящими для использования в таких процессах, как очистка сточных вод, десульфурация угля и переработка полезных ископаемых, катализ и разделение биологических клеток [4].

Магнитные наночастицы (МНЧ) используют в магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве контрастных агентов, в магнитной сепарации и системах доставки лекарств [5]. Применение магнитных наночастиц в медицине требует их стабильности в растворах, содержащих высокие концентрации белков и солей. Таким образом, ключевой проблемой, стоящей перед использованием МНЧ, является стабилизация и функционализация их поверхности. Магнитные наночастицы имеют тенденцию флокулировать из-за сил Ван-дер-Ваальса, а также магнитно притягиваться друг к другу и агломерировать, что снижает их терапевтическую эффективность [6]. Магнитные наночастицы, покрытые подходящей оболочкой, не агломерируют и, следовательно, обладают более высокой химической и коллоидной стабильностью, а также имеют более узкое распределение по размерам по сравнению с наночастицами без оболочки, что имеет решающее значение для биомедицинских применений [7].

Магнитные сорбенты представляют собой особый тип материалов с более высокой адсорбционной способностью, а также магнитными свойствами, которые позволяют управлять ими при наложении постоянного магнитного поля. Кроме того, инкапсуляция МНЧ в структуры сорбентов снижает их агрегацию, что делает магнитные нанокомпозиты подходящими носителями для различных лекарственных молекул. Суть получения магнитных материалов заключается во включении дискретной магнитной фазы в слабые или немагнитные носители для повышения их магнитной восприимчивости, предотвращении агломерации

МНЧ и извлечения магнитного нанокompозита из водной среды после его использования [8].

Сочетая свойства МНЧ и сорбентов, может быть получен новый класс высокоэффективных магнитных нанокompозитов. Эти гибридные материалы могут быть использованы в качестве сорбентов для адсорбции загрязняющих веществ из окружающей среды и носителей лекарственных веществ (ЛВ) для магнитного нацеливания.

Выбор оптимального сорбента с требуемыми текстурными, структурными и физико-химическими характеристиками может обеспечить сорбционные свойства необходимые для конкретных лекарственных препаратов и загрязнителей, а придание сорбентам магнитных свойств позволит осуществить адресную доставку ЛВ и повысить эффективность адсорбции ионов тяжелых металлов и органических красителей из сточных вод [1].

1.2 Основные способы получения и свойства наночастиц магнетита

Магнитные наночастицы в последние годы привлекают все большее внимание исследователей из различных областей химии, биологии и медицины [6, 9]. Интерес к этим материалам вызван рядом необычных физических и химических свойств, что связано с проявлением квантовых размерных эффектов. Достоинство МНЧ заключается в возможности дистанционного управления ими и композитами на их основе при наложении внешнего постоянного магнитного поля [10]. Существует большое разнообразие МНЧ, состоящих из таких элементов, как Fe, Co, Ni и их оксиды [11]. Наибольшее внимание получили именно наночастицы магнетита (НЧ Fe_3O_4) из-за своих уникальных свойств, таких как суперпарамагнетизм, низкая токсичность и биосовместимость [12].

Магнетит имеет кубическую структуру обратной шпинели с пространственной группой $Fd\bar{3}m$. Элементарная ячейка обладает интересными свойствами, поскольку наличие неэквивалентных катионов в двух валентных состояниях (Fe^{2+} и Fe^{3+}) в кристаллической структуре приводит к образованию уникальной магнитной структуры. Элементарная ячейка кристалла магнетита

имеет кубическую сингонию с гранецентрированной решеткой, состоящей из 32 анионов кислорода. Катионы Fe^{2+} и Fe^{3+} расположены в межузельных позициях решетки. Как правило, кристаллы Fe_3O_4 занимают промежуточные тетраэдрические и октаэдрические позиции (**рисунок 1**).

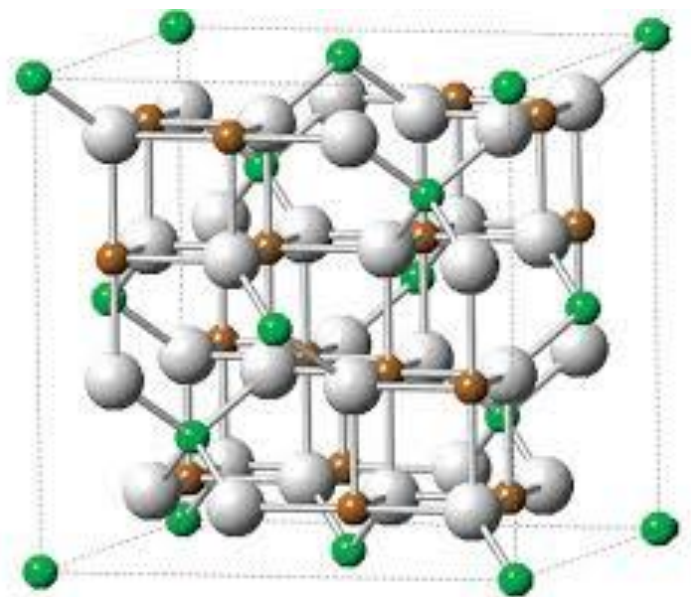


Рисунок 1. — Структура магнетита: зелёные атомы — Fe^{2+} , коричневые атомы — Fe^{3+} , серые атомы — O^{2-}

Наночастицы магнетита с размером частиц <10 нм демонстрируют квантовые размерные эффекты и большие площади поверхности, что приводит к очень интересному явлению, известному как суперпарамагнетизм (т.е. проявляют магнетизм только в присутствии внешнего магнитного поля) и, таким образом, перемещаются в определенное место в присутствии внешнего постоянного магнитного поля или нагреваются в присутствии внешнего переменного магнитного поля [13].

Наночастицы магнетита широко используются в медицине, так как являются биосовместимым материалом и не проявляют серьезных токсических эффектов *in vitro* или *in vivo*. В работе [14] было установлено, что наночастицы магнетита метаболизируются в печени и попадают в эндогенные запасы железа посредством гематопоеза. Установлено, что магнетит выводится из кровяного русла в течение 1–6 ч после внутривенного введения в организм [2].

На основе НЧ Fe_3O_4 разработаны уникальные материалы, которые могут быть использованы в катализе, для хранения данных, охраны окружающей среды, как контрастные агенты в МРТ [15–17]; для адресной доставки лекарственных препаратов химиотерапевтического действия [18–20]. Кроме того, НЧ Fe_3O_4 часто используются для лечения методом гипертермии [21–22], биосепарации [23–26], доставки генов [27–29]. В биомедицинских применение МНЧ имеют явное преимущество в том, что они могут накапливаться в желаемых областях посредством магнитно-направленной доставки, хотя эта методика все еще нуждается в дальнейшем развитии для достижения оптимальной доставки в опухоли.

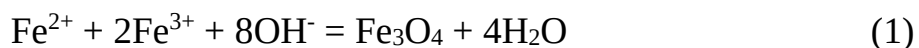
Наночастицы магнетита сами по себе могут быть использованы как сорбенты для извлечения загрязняющих веществ из сточных вод посредством магнитной сепарации. [30]. Однако несмотря на то, что НЧ Fe_3O_4 обладают большой площадью поверхности и высокой сорбционной способностью, а их поверхность покрыта гидроксогруппами из-за окисления и агломерации они не могут быть использованы в качестве магнитных сорбентов [11]. Кроме того, НЧ Fe_3O_4 сами по себе не обладают селективностью, что является одним из основных критериев эффективности сорбента. Также, если речь идёт о системе доставки ЛВ, НЧ Fe_3O_4 быстро покрываются белками плазмы путем опсонизации сразу после введения в кровотоки, что делает эти частицы узнаваемыми ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) и выводятся из плазмы крови [13]. Поэтому основным критерием применения НЧ Fe_3O_4 является его коллоидная стабильность, которая достигается поверхностной модификацией. Именно поэтому перспективным направлением суперпарамагнитных наночастиц стало использование их в качестве магнитного ядра для создания магнитовосприимчивых сорбентов со структурой типа «ядро-оболочка». Для использования в качестве оболочки подходят низкомолекулярные, полимерные и неорганические соединения, которые улучшают физико-химические свойства полученных композиционных материалов.

Разработка нанокомпозита, сочетающего в себе свойства магнитных наночастиц и пористых сорбентов, позволяет объединить в себе преимущества

обоих материалов: магнитные свойства, большую площадь поверхности, а также исключить недостатки, таких как агломерация и окисление магнитных наночастиц и, таким образом, получить высокоэффективные сорбенты с превосходными адсорбционными характеристиками и возможностью управления с помощью постоянного магнитного поля [31].

Существуют различные методы получения НЧ Fe_3O_4 , такие как химическое соосаждение [32], гидротермальный синтез [33], золь-гель метод [34] термическое разложение [35], микроволновой метод [36] и др.

Одним из самых распространённых, простых и эффективных методов получения НЧ Fe_3O_4 является метод соосаждения стехиометрической смеси солей железа (II) и (III) (метод Массара) в водной среде [11, 37]. Суть метода заключается в осаждении оксида железа путём смешения ионов трехвалентного и двухвалентного железа при молярном соотношении 1:2 в высокоосновных растворах с pH от 8 до 14 при комнатной или повышенной температурах. Образование НЧ Fe_3O_4 идёт согласно следующему уравнению:



Существуют различные вариации этого метода, которые отличаются типом использованных солей железа (например, хлоридов, сульфатов, нитратов, перхлоратов и т. д.) и осадителя, соотношением солей, температурой и продолжительностью синтеза. Варьирование того или иного параметра позволяет контролировать размер и морфологию наночастиц [11].

Другим наиболее распространённым, но более сложным методом получения НЧ Fe_3O_4 , является гидротермальный синтез. Суть метода состоит в восстановлении солей железа многоатомными спиртами в присутствии различных солей при повышенных температурах и давлениях. Методика синтеза заключается в растворении соли железа (III) и ацетат натрия в этиленгликоле в водном растворе. Полученную суспензию помещают в автоклав и подвергают гидротермальной обработке при 200 °С при температуре от 4 до 18 ч. После

охлаждения автоклава продукт отделяют от маточного раствора. Несмотря на длительность и сложность синтеза, данный метод позволяет получать однородные по размерам частицы [11]. Изменяя условия синтеза (давление, температура, время реакции и используемые прекурсоры), можно контролировать процесс роста нанокристаллитов.

Одним из недостатков получения НЧ Fe_3O_4 методом химического соосаждения является агломерация частиц, вызванная процессом созревания Оствальда [30]. Стабильность МНЧ обеспечивается равновесием сил отталкивания и притяжения. На малых расстояниях основной вклад вносят силы Ван-дер-Ваальса и электростатическое взаимодействие [38]. Для стабилизации наночастиц магнетита можно менять некоторые параметры системы, влияющие на электростатическое или стерическое взаимодействие (**рисунок 2**). Чаще всего оказывает влияние на электростатическое отталкивание, которое зависит от диффузного потенциала, который имеет прямую взаимосвязь с дзета-потенциалом [38].

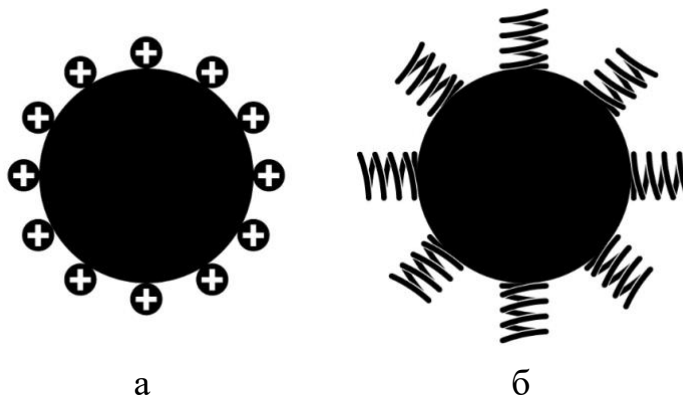


Рисунок 2. — Стабилизация частиц путем модификации поверхности: а — частицы, стабилизированные электростатическим взаимодействием; б — частицы, стабилизированные стерическим взаимодействием

Выбор стабилизатора является сложной задачей, которую можно решить только экспериментальным путём. Поэтому существует большой объём научных работ, посвященных данной теме. Правильно подобранный стабилизатора способен не только предотвратить агломерацию магнитных наночастиц, но и дать

возможность дальнейшей функционализации поверхности, которая позволит получить более сложные специфические структуры [30].

1.3 Основные типы магнитовосприимчивых сорбентов со структурой «ядро оболочка»

Магнитные сорбенты можно разделить на две группы. К первой группе относятся нанокompозиты со структурой типа «ядро–оболочка», где в качестве ядра используют НЧ Fe_3O_4 , а в качестве оболочки используют низкомолекулярные, полимерные и неорганические соединения, необходимые для стабилизации и защиты магнитного ядра. Ко второй группе относятся композитные материалы, содержащие инкапсулированные на поверхности НЧ Fe_3O_4 [11].

Синтез первой группы сорбентов может быть осуществлён с помощью двух подходов. Первый включает получение НЧ Fe_3O_4 методом щелочного гидролиза солей железа (II) и (III) из растворов в присутствии сорбента с последующим осаждением. Второй подход заключается в добавлении предварительно полученных НЧ Fe_3O_4 к матрице в водном растворе. В обоих подходах НЧ Fe_3O_4 закрепляются на поверхности сорбента посредством слабых сил межмолекулярного взаимодействия, таким образом, НЧ Fe_3O_4 не защищены оболочкой носителя, что приводит к распределению наночастиц по размерам, низкой воспроизводимости результатов, окислению, коррозии и как следствие потере намагниченности НЧ Fe_3O_4 , а также отделению плохо закрепленных НЧ от поверхности матрицы в ходе эксплуатации магнитного сорбента [3].

Получение магнитных сорбентов со структурой «ядро-оболочка» исключает все вышеупомянутые недостатки. Данный подход позволяет получить функциональный композит, объединяющий в себе преимущества обоих материалов, магнитные свойства НЧ Fe_3O_4 и высокую сорбционную емкость, селективность, стабильность оболочки и исключающий недостатки, такие как низкую прочность закрепления магнетита на поверхности носителя, агломерацию, окисление, коррозию и потерю намагниченности НЧ Fe_3O_4 .

Низкомолекулярные стабилизаторы. Среди низкомолекулярных стабилизаторов наночастиц магнетита наиболее часто используемыми являются соединения с карбоксильными, фосфатными и сульфатными функциональными группами [38]. Хорошо известна способность поверхности наночастиц магнетита сорбировать молекулы лимонной кислоты, что приводит к возникновению отрицательного заряда поверхности и увеличивает ее гидрофильность (рисунок 3) [39].



Рисунок 3. — Наночастицы магнетита, покрытые цитрат ионами

Полимерные покрытия. Водорастворимые полимерные покрытия также могут быть применены в качестве стабилизирующих агентов. Природные полисахариды, например, декстран, арабиногалактан, глюкозаминогликан и хитозан, или синтетические полимеры, такие как сульфопроизводные полистиролов, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, полуксамеры и полиоксамины описываются в литературе в качестве покрытий [38].

Наночастицы магнетита, стабилизированные полимерами, используются в МРТ как контрастные агенты для обнаружения патологических изменений в печени, селезенке, лимфатических узлах или мозге [6]. В клиническую практику уже вошли такие препараты, как «Резовист», «Эндотерм», «Синерем» «Комбидекс» или «Ферекс», состоящие из наночастиц магнетита и маггемита, покрытых декстраном. Однако тонкое полимерное покрытие не подходит для защиты очень активных НЧ- Fe_3O_4 . Кроме того, НЧ- Fe_3O_4 , стабилизированные одинарным или двойным слоями поверхностно-активных веществ или полимеров, являются

не стабильными на воздухе и легко выщелачиваются кислотными растворами, что приводит к потере их намагниченности [40]. Поэтому наиболее эффективной стратегией стабилизации НЧ- Fe_3O_4 является создание оболочки из неорганических пористых материалов.

Неорганические покрытия. Биохимическая активность инкапсулированного ЛВ в неорганической матрице существенно увеличивается по сравнению с полимерными материалами, используемыми в настоящее время. Физико-химические свойства носителей ЛВ оказывают существенное влияние на стабильность лекарственных молекул, поэтому важно изучить материалы, которые имеют четко определенную пористую структуру, большую доступную площадь поверхности на единицу объема, высокую механическую и химическую прочность, а также термостойкость. Кроме того, идеальное покрытие должно иметь регулируемую гидрофильную/гидрофобную поверхность и очень высокую стабильность для применений в биологических системах. Многие твердые сорбенты были тщательно исследованы для приготовления магнитных нанокomпозитов для решения проблем окисления и агломерации частиц. Например, композиты на основе цеолитов [41–43], углеродных нанотрубок [44], оксида графена [45], монтмориллонита [46], талька [47], бентонита [48], активированного угля [49], графена [50] и кремнезема [51].

Углеродные наноматериалы (УНМ) активно исследовали для медицинских применений, включая доставку лекарств [52], системы визуализации [53], диагностики и лечения рака [54–56]. Углеродные наноматериалы могут иметь разную морфологию, например, полые или заполненные сферы, пластинки, трубки и др. [30]. С точки зрения создания магнитовосприимчивых сорбентов наибольшее внимание привлекают углеродные пористые наносферы и углеродные нанотрубки (УНТ) [30, 57].

Наночастицы Fe_3O_4 -С со структурой «ядро-оболочка» обладают потенциалом для использования в медицине (**рисунок 4**) [58]. Материалы на основе углерода представляет интерес благодаря своей химической стабильности, биосовместимости и возможности дальнейшей функционализации

поверхности [30]. Магнитные УНМ с гидрофобным покрытием получают методом гидротермальной обработки в автоклаве наночастиц магнетита в водном растворе глюкозы при температуре около 200 °С [38, 59].

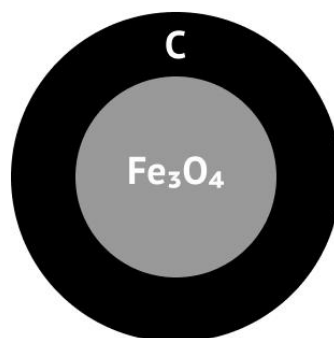


Рисунок 4. — Наночастицы магнетита, покрытые углеродными наночастицами

Для получения магнитных композитных материалов на основе УНТ, НЧ Fe_3O_4 используют в качестве активных центров роста УНТ в процессе гидротермального синтеза. В таком случае НЧ Fe_3O_4 оказываются внутри нанотрубок [60–62]. Исследования магнитных УНМ, загруженных доксорубицином (DOX), паклитакселом, цисплатином и другими лекарственными препаратами показали, что фармакологическая активность ЛВ сохранялась, а их токсичность по отношению к нормальным клеткам снижалась.

Проблема токсичности УНМ является одной из основных проблем, ограничивающих их применение [63]. Исследование токсичности УНТ [64] показало, что они обладают чрезвычайно высокой фагоцитарной активностью для клеток HL-60, а также обладают определенной генотоксичностью, которая влияет на механизм репарации ДНК. Кроме того, структура, диаметр и длина УНТ также являются важными факторами их токсичности. Чем длиннее УНТ, тем сильнее токсичность [65]. Сравнивая токсичность двух УНТ разной длины было обнаружено, что длинные УНТ имеют более высокую токсичность [66].

Мезопористый кремний имеет сотовую структуру пор с регулируемым диаметром пор от 2 до 50 нм, обладает высокой удельной площадью поверхности

и объемом пор, высокой сорбционной емкостью, биосовместимостью, а также термической и химической стабильностью. Кремнезем, нанесенный на НЧ Fe_3O_4 , представляет собой одно из наиболее часто используемых неорганических покрытий, так как он улучшает стабильность магнитных наночастиц, защищает их от окисления, а также снижает любые потенциальные токсические эффекты НЧ Fe_3O_4 (**рисунок 5**). Данное покрытие уменьшает агрегацию наночастиц, повышает их стабильность в жидкой среде, позволяет осуществлять поверхностную модификацию различными функциональными группами, снижает, цитотоксичность МНЧ [67, 68]. Наиболее распространённый способ получения сорбентов со структурой $\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$ является золь-гель метод (метод Штобера). Суть метода заключается в гидролизе и поликонденсации тетраэтоксисилана в этаноле в щелочных условиях [11].

Большое количество реакционноспособных силанольных групп, присутствующих на поверхности кремнезема, можно использовать для дальнейшей функционализации поверхности. Функционализированные МНЧ $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2$ находят широкое применение в области биомедицины и окружающей среды [69–74]. Например, «Ферумокситол» — известный перорально вводимый клинический контрастный агент для желудочно-кишечного тракта основан на частицах магнетита, покрытых силикагелем и функционализированных [3-(2-аминоэтиламино) пропил] триметоксисиланом [75].

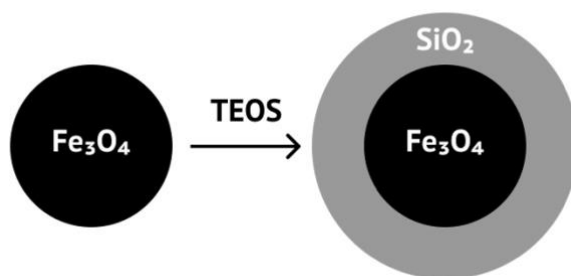


Рисунок 5. — Наночастицы магнетита, покрытые кремнеземом

В работе [76] разработаны флуоресцентные магнитные нанокомпозиты путем слияния оболочки мезопористого кремнезема с НЧ Fe_3O_4 и меченным

флуоресцеин-5-изотиоцианатом. При внутривенном введении мышам эти частицы накапливаются в печени и селезенке [77]. Авторы пришли к выводу, что эти новые материалы могут быть использованы для одновременного мониторинга МРТ печени или селезенки, а также адресной доставки лекарств с использованием внешнего магнитного поля [77].

Хотя наночастицы мезопористого кремния часто рассматриваются в качестве потенциальных носителей для доставки лекарств, данные о их безопасности и токсичности в различных литературных источниках неоднозначны и противоречивы. В работе [78] сообщали, что при подкожной инъекции у НЧ SiO_2 отсутствовала какая-либо токсичность и они обладали хорошей биосовместимостью. Напротив, внутривенные и внутривенные инъекции мышам в высоких дозах (30 мг на мышь) вызывали сильную системную токсичность и приводили к смерти мышей. В другой работе [79] при сравнении противоопухолевой активности кремнезема, загруженного противоопухолевым лекарственным препаратом доксорубицином, и свободных НЧ SiO_2 было обнаружено, что матрица увеличивала терапевтический эффект лекарственного препарата. Кроме того, одним из основных недостатков, ограничивающим применение мезопористого кремния, является необходимость модификации поверхности различными функциональными группами для связывания с лекарственными молекулами, так как на его поверхности находятся только силанольные группы.

Магнитовосприимчивые сорбенты могут быть получены на основе синтетических пористых алюмосиликатов — цеолитов. Алюмосиликатные наночастицы обладают высокоразвитой активной поверхностью с системой разветвленных каналов и сообщающихся полостей, способных инкапсулировать ионы, атомы и молекулы, чей размер сопоставим с размером входных окон цеолита. Максимальные размеры входных окон в цеолитах могут достигать 1–1,5 нм, поэтому цеолиты идеально подходят для использования в качестве носителя для небольших молекул ЛВ [1, 80–82]. Пористая структура позволяет контролировать загрузку лекарственных молекул и постепенно высвобождать его

с контролируемой скоростью, а развитая поверхность с большим разнообразием активных центров позволяет делать это без дополнительной модификации поверхности [2]. Кроме того, цеолиты обладают биосовместимостью и биодоступностью [83, 84]. Наряду с мезопористым кремнезёмом цеолиты также рассматривают как потенциальные материалы для использования в медицинских целях, например, для визуализации [85, 86], раневых покрытий [97] и доставки лекарств [88–91].

Одним из перспективных подходов получения магнитных композитов на основе цеолитов со структурой «ядро-оболочка» является гидротермальный синтез, в ходе которого кристаллический рост алюмосиликатов происходит вокруг НЧ Fe_3O_4 . Условия направленного гидротермального синтеза позволяют регулировать химический состав, дисперсность и пористо-текстурные характеристики алюмосиликатов, что дает возможность получить материалы с магнитными свойствами.

В ряде работ были получены структуры типа «ядро-оболочка» на основе цеолитов и наночастиц магнетита [92, 93] с размером частиц 600 нм и более, что подходит для использования этих материалов в качестве сорбентов для задач экологии, но ограничивает возможности их использования для задач медицины, в частности для разработки на их основе систем доставки лекарственных препаратов с парентеральным введением [3]. В [94] синтезирован магнитный цеолитный композит с высокой адсорбционной способностью для ионов свинца из водных растворов. В [95] сообщается об использовании магнитного цеолита для извлечения ионов тяжелых металлов Cu^{2+} и Pb^{2+} из сточных вод методом магнитной сепарации. Затем отработанный сорбент может быть извлечён из реакционной среды, регенерирован и использован повторно [96].

1.4 Магнитовосприимчивые сорбенты для адресной доставки лекарств

Одним из наиболее перспективных применений магнитоуправляемых сорбентов является использование их в качестве носителей для адресной доставки лекарственных средств [38, 97]. Суть адресной доставки заключается

в инкапсуляции ЛВ в магнитные нанокomпозиты для образования комплекса. Эти комплексы вводят внутривенно в кровоток, концентрируют и удерживают в патологической области при наложении магнитного поля для увеличения локальной концентрации ЛВ. Далее лекарство высвобождается либо посредством ферментативной активности, либо путем изменения физиологических условий, таких как pH, температура, магнитное поле и затем поглощаться опухолевыми клетками. Наиболее часто используемые способы инкапсуляции лекарств включают прямое инкапсулирование лекарств посредством физических взаимодействий между матрицей и лекарственными молекулами или химических реакций между поверхностными функциональными группами матрицы и лекарственными молекулами. Концентрация лекарств должна находиться в диапазоне между минимальной токсической и терапевтически эффективной. Кроме того, носители лекарств усиливают фармакокинетический эффект, защищают ЛВ от разложения ферментами и осуществляют их доставку в требуемую область. Система доставки лекарств должна иметь минимальную потерю активности и дозы в системе кровообращения, а также терапевтическая формула должна воздействовать только на нужные ткани, не причиняя вреда здоровым [98]. Таким образом, целевая доставка лекарств представляет собой подход в доставке терапевтических агентов в воспалительную область для повышения их эффективности и снижения токсичности [99].

Так, традиционная противоопухолевая химиотерапия имеет ряд недостатков, включая использование сильнодействующих лекарств, обладающих высокой токсичностью как для раковых, так и для здоровых клеток, плохую специфичность лекарственного средства в отношении патологического участка, которая снижает терапевтическую эффективность многих противоопухолевых препаратов, неспецифичное распределение лекарства по организму, приводящее к неблагоприятным побочным эффектам при воздействии препарата на здоровые клетки, необходимость большой дозы для достижения высокой локальной концентрации и токсичность [100, 101]. Увеличение селективности действия лекарственных веществ является важной задачей медицины. Большое значение

имеет поиск новых подходов к созданию лекарственных систем направленного действия. По мере развития нанотехнологий появилась идея о возможности контроля распределения и высвобождения ЛВ под действием различных факторов. Таким образом, одним из основных способов повышения эффективности ЛВ стало создание систем адресной доставки [102].

Для предотвращения химической деградации, вредных побочных эффектов, улучшения биодоступности и накопления лекарственного средства в требуемой области в настоящее время разрабатывают различные системы доставки и нацеливания лекарств. Носители для доставки лекарств могут быть медленно разлагающимися, реагировать на внешние условия, такие как pH, ионную силу, температуру, ультразвук, магнитное поле, свет, электричество и ферменты.

Нanomатериалы представляют собой перспективную платформу для адресной доставки противоопухолевых препаратов. Они проявляют уникальные физические и химические свойства благодаря своему размеру, который находится в том же диапазоне, что и антитела, рецепторы, нуклеиновые кислоты, белки и другие биологические макромолекулы. Множество различных противоопухолевых препаратов могут быть использованы с помощью систем адресной доставки на основе наноносителей [103]. Таким образом, ЛВ с высокоэффективным цитотоксическим потенциалом, которые не могли быть применены из-за их высокой системной токсичности, могут транспортироваться наночастицами и применяться *in vivo*. Для целей онкологии это означает максимальную концентрацию противоопухолевых препаратов в паталогической области и минимальную в остальных частях организма. Кроме того, матрицы, обладающие кристаллической структурой, уменьшают подвижность адсорбированных в них ЛВ за счёт своей твёрдой структуры, а также позволяют добиться контролируемого высвобождения лекарств [104].

Наноносители определяются как мелкие объекты с размером до 500 нм [104]. Существует много типов наноносителей, таких как полимеры, мицеллы, липосомы, дендримеры, наночастицы золота, УНМ, силикаты и алюмосиликаты различной морфологии. Лекарства, заключённые в оболочку из наночастиц, имеют ряд

преимуществ в области доставки лекарств по сравнению с обычными ЛВ благодаря их высокому соотношению площади поверхности к объему и способности изменять основные свойства лекарств. Улучшение фармакокинетики и биораспределения, снижение токсичности, улучшение растворимости и стабильности, контролируемое высвобождение и специфическая доставка терапевтических агентов — это лишь некоторые из преимуществ использования наноносителей. Основная цель использования наноносителей при доставке лекарств заключается в эффективном лечении заболеваний с минимальными побочными эффектами.

Материалы на основе наноносителей позволяют эффективно доставлять противоопухолевые препараты к месту опухоли, используя различные механизмы доставки. Наноносители могут быть разработаны так, чтобы доставлять ЛВ к тканям-мишеням посредством пассивного, активного и магнитного нацеливания [99]. Пассивное нацеливание использует физико-химические характеристики НЧ, такие как размер, форма и свойства поверхности для миграции и накопления НЧ в органе или ткани. Как правило, в опухолевой ткани образование новых кровеносных сосудов происходит слишком быстро, поэтому они не успевают сформироваться, что приводит к их высокой пористости с диаметром пор около 100–800 нм и проникновению НЧ из сосудистой сети в опухолевую ткань, и, таким образом, НЧ имеют тенденцию накапливаться в местах опухоли. Например, наночастицы оксида железа успешно использовались для визуализации опухолей путем пассивного нацеливания. Хотя пассивное нацеливание способствует эффективной локализации НЧ в месте опухоли, оно не может способствовать их поглощению раковыми клетками. В таких случаях накопление и клеточное поглощение НЧ в опухоли может быть достигнуто путем активного нацеливания, то есть путем поверхностной функционализации НЧ с помощью самонаводящихся фрагментов, таких как рецепторы или белки. В настоящее время все одобренные методы доставки наночастиц являются пассивными, однако активно ведутся исследования по разработке активного нацеливания МНЧ.

Магнитное нацеливание ЛВ представляет собой метод, с помощью которого магнитные носители в организме управляются внешними магнитными полями для достижения целевого участка (**рисунок 6**) [104]. Адресная доставка лекарственных молекул с помощью магнитных нанокомпозитов улучшает эффективность лечения путем биораспределения и защищает лекарства от микроокружения, повышает специфичность лекарств и позволяет использовать более низкие дозы для уменьшения токсичности химиотерапии. Выделяют три различных способа лечения опухоли с использованием магнитных наночастиц: (1) конъюгирование специфических антител к МНЧ, которые могут избирательно связываться с родственными рецепторами и ингибировать рост опухоли; (2) адресная доставка лекарств, то есть лекарства могут быть загружены в магнитные носители и с помощью магнитного поля доставлены к цели и (3) магнитная гипертермия.

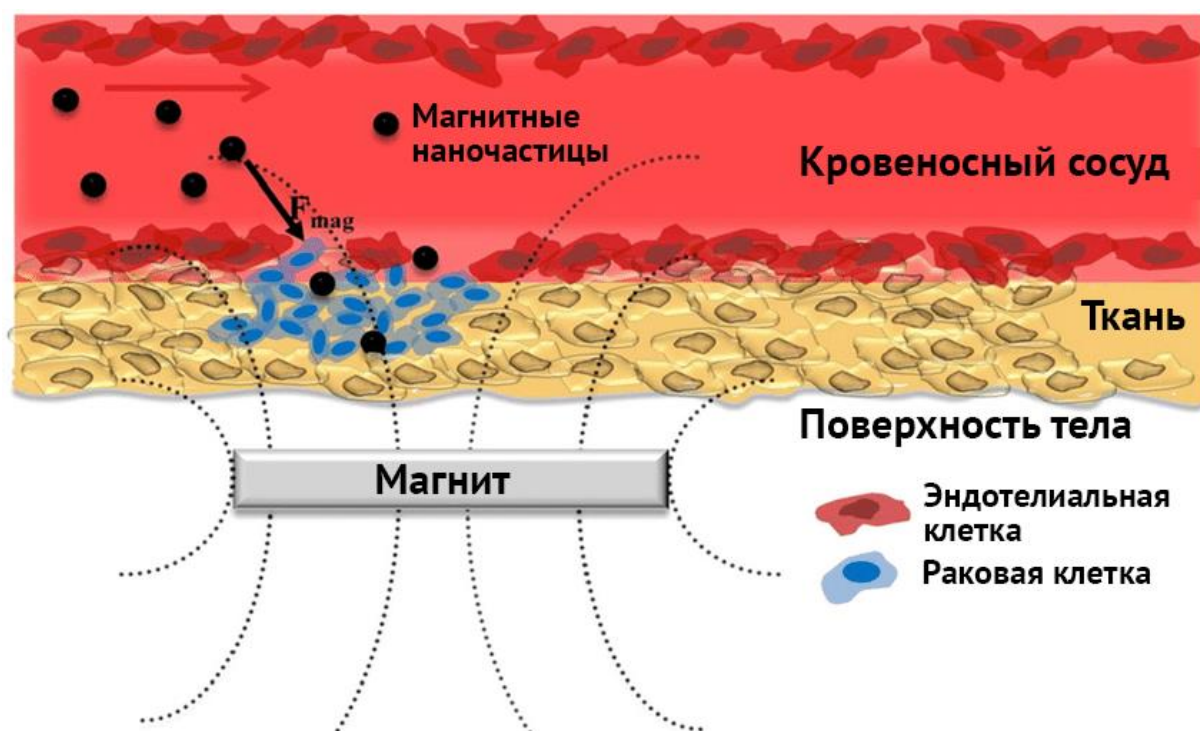


Рисунок 6. — Схематическое изображение магнитной системы доставки лекарств, работающей под действием внешнего магнитного поля

Как правило, магнитные носители состоят из неорганического магнитного ядра с биосовместимым поверхностным покрытием для обеспечения стабилизации

в физиологических условиях [105]. Ядро наночастиц состоит из материалов с высокой намагниченностью при комнатной температуре, таких как переходные металлы (например, Fe, Co, Ni, Mn), оксиды металлов (например, Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) и редкоземельные элементы. Среди различных типов МНЧ суперпарамагнитные наночастицы оксида железа, такие как магнетит являются наиболее часто используемыми для биомедицинских применений благодаря их магнитным свойствам, химической стабильности и биосовместимости.

Частицы магнетит должны обладать коллоидной стабильностью в физиологических средах. Стабилизация МНЧ в водных растворах может быть достигнута с использованием мономерных органических стабилизаторов, полимерных и неорганических покрытий.

Доклинические и клинические исследования доказали, что некоторые составы НЧ Fe_3O_4 являются безопасными и одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для клинического использования. Например, коммерческие продукты, такие как «Резовист», «Эндотерм», «Синерем» или «Комбдекс», которые состоят из НЧ Fe_3O_4 и маггемита, покрытых декстраном. Наночастицы оксида железа, покрытые органическими молекулами, используют в качестве контрастных агентов в МРТ для обнаружения патологических изменений в некоторых органах, например, в печени, селезенке, лимфатических узлах или мозге [3, 106]. Наночастицы Fe_3O_4 , стабилизированные одинарным или двойным слоями поверхностно-активных веществ или полимеров, являются нестабильными на воздухе и легко окисляются, что приводит к потере их намагниченности. Поэтому разработка других методов стабилизации магнитных наночастиц имеет большое значение.

Кремнезем, нанесенный на НЧ Fe_3O_4 , представляет собой одно из наиболее часто используемых неорганических покрытий, так как он улучшает стабильность, защищает от окисления, а также снижает любые потенциальные токсические эффекты НЧ Fe_3O_4 . Материалы из наночастиц мезопористого кремния (SiO_2) получили широкое применение в области биомедицины благодаря простоте синтеза и возможности массового производства. Мезопористый кремний имеет

особое значение для доставки лекарств, поскольку он обладает высокой сорбционной емкостью по отношению к лекарствам благодаря своей сотовой структуре с множеством пор.

Особенности архитектуры и свойств мезопористого кремния делают этот класс материалов подходящими для создания на их основе систем доставки ЛВ. Дополнительная модификация мезопористой структуры и нанометровый размер частиц позволяет им вмещать большое количество ЛВ и накапливаться в опухолевых тканях посредством пассивного нацеливания, а поверхностная функционализация мезопористого кремния различными агентами позволяет им нацеливаться на опухолевые ткани.

Углеродные нанотрубки обладают некоторыми отличительными физико-химическими и биологическими характеристиками, которые делают их привлекательными носителями для доставки лекарств. Некоторые из этих характеристик включают форму наноиголки, полую монокристаллическую структуру, высокую механическую прочность и их способность к модификации поверхности. Игольчатая форма УНТ позволяет им проходить через клеточную мембрану и проникать в клетку. Основные проблемы, связанные с использованием УНТ в качестве носителей ЛВ, заключаются в их плохой растворимости в воде и токсичности. Тем не менее поверхность УНТ может быть функционализирована для различных целей, например, чтобы сделать наночастицы водорастворимыми, биосовместимыми и менее токсичными [103].

Противоопухолевые препараты могут быть инкапсулированы либо во внутреннюю полость УНТ [6], либо прикреплены к внешней поверхности с помощью ковалентных или нековалентных связей [107]. Кроме того, модификация поверхности УНТ различными функциональными агентами позволяет осуществить целевую доставку противоопухолевого препарата в требуемую область.

Неорганические матрицы, такие как цеолиты, также используют для создания систем адресной доставки. Низкая токсичность, высокая площадь поверхности, стабильность и наличие развитой системы пор и каналов делают их

перспективными носителями для различных терапевтических агентов, например, противоопухолевых препаратов, таких как доксорубин (DOX), 5-фторурацил (5 ФУ), метотрексат и др.). Носители могут быть загружены различными терапевтическими агентами посредством инкапсуляции в поры или поверхностной адсорбции. Разработка систем доставки для эффективной адсорбции, хранения и транспортировки лекарств в целевые области критически важна для предотвращения вредных побочных эффектов на здоровые ткани организма. Наночастицы цеолита ZSM-5 с морфологией нанодисков, загруженные противоопухолевым препаратом DOX и покрытые хитозановой оболочкой для предотвращения преждевременного высвобождения ЛВ, использовали для лечения рака костей [108]. Высвобождение лекарства *in vitro* в фосфатном буфере при значениях pH 7,4 показало, что только 40 % лекарства высвобождается в течение 7 дней, тогда как высвобождение лекарства при значениях pH 6 и 5,5 увеличивается до 58,7 % и 71 % соответственно. Дело в том, что pH-чувствительность хитозана приводит к целенаправленной терапии рака, потому что pH микроокружения опухоли слегка кислее (pH 5,2) по сравнению с нормальной тканью (pH 7,4).

В другой работе [109] магнитный наноккомпозит на основе цеолита, загруженный противораковым препаратом 5-ФУ, демонстрировал пролонгированное высвобождение 5-ФУ из матрицы. В другом исследовании использовали три типа цеолитов (ZSM-5, цеолит А и фожазит NaX) для изготовления систем доставки, содержащих 5-ФУ, для лечения рака толстой кишки [110]. Высвобождение 5-ФУ из цеолита происходило в две стадии и усиливалось в кислой среде. Некоторые из наиболее важных систем доставки лекарств на основе цеолитов суммированы в **таблице 1**.

Таблица 1. — Наиболее важные исследования по применению наноплатформ на основе цеолита в системах доставки лекарств [111]

Тип носителя (размер)	Тип цеолита	модификация / добавка	Препарат	Основные выводы	Ссылка
НЧ (~187,5 нм)	цеолит Y	дубильная кислота	метронидазол	улучшенное высвобождение при кислотном pH;	[112]
NaX-FAU - 1.98 мкм; BEA: 140 нм	NaX-FAU, BEA	-	5-фторурацил	быстрое высвобождение (в течение 10 минут) из NaX-FAU по сравнению с пролонгированным высвобождением из BEA; отсутствие цитотоксических эффектов <i>in vitro</i> в отношении клеток Caco-2 (лучшая жизнеспособность клеток для BEA)	[113]
полый эллипсоид (300-400 нм)	мезопористый ZSM-5	Хитозан	доксорубин	биосовместимые композитные эллипсоиды; высокая эффективность загрузки (95,8%); ускоренное высвобождение лекарственного средства при кислотном pH;	[114]
(0,4–0,8 мкм)	ZSM-5, Y	-	5-фторурацил	более высокая лекарственная загрузка в кислотной форме (H-ZSM) по сравнению с натриевой формой (ZSM-5) и более высокая скорость высвобождения (в два раза) ZSM-5 по сравнению с цеолитом Y	[115]
слоистая структура	ZSM-5	β -циклодекстрин	куркумин	усиленное высвобождение лекарства в кислой среде; улучшенная стабильность и антипролиферативные и воспалительные эффекты по сравнению со свободным куркумином	[116]
дисковая структура (d ~350 нм; b ~165 нм)	ZSM-5	-	гентамицин	биосовместимость; высокая эффективность адсорбции лекарств и пролонгированное высвобождение;	[117]
нанодиски (d ~ 300 нм, b ~ 100 нм)	ZSM-5	хитозан	доксорубин	pH чувствительность для целевой терапии; внутриклеточный апоптоз, вызванный высвобождением DOX; накопление нанодисков в месте опухоли.	[108]
частицы (1 – 2 мкм)	NaX-FAU	-	даназол	высокая сорбционная емкость; длительная стабильность лекарственного средства; повышенное высвобождение в среде с pH 1,2 по сравнению с pH 5 и 6,5; повышенное проникновение ЛС через кишечный эпителий на крысиной модели	[118]
нановолокно (d _{cp} ~ 200–300 нм)	NaX	Fe ₃ O ₄ , PLA/хитозан	доксорубин	постепенное высвобождение ЛС в течение одного месяца; усиленное высвобождение в присутствии магнитного поля; максимальное уничтожение клеток H1355: 82% через 7 дней в присутствии магнитного поля	[119]
НЧ	ZSM-5	KIT-6/ SBA-15	верапамил, доксорубин	длительное высвобождение <i>in vitro</i>	[120]
H1355 – клеточная линия эпидермоидной карциномы легкого человека PLA – поли (молочная кислота) KIT-6/ SBA-15 – группы-(CH ₂) ₃ SO ₃ H /-(CH ₂) ₃ NHCO(CH ₂) ₂ COOH					

Эти результаты показывают, что носители на основе цеолитов представляют интерес для доставки различных терапевтических агентов. Для лучшего нацеливания на пораженные ткани или ухода от иммунной системы цеолиты нуждаются в дополнительной модификации, например, уменьшение размера цеолитов до наноразмера (для облегчения клеточного поглощения), а включение фотосенсибилизаторов (например, метиленовой голубой), магнитных материалов (например, наночастиц магнетита) может повысить применимость цеолитов с химиотерапевтическим действием при лечении рака.

1.5 Магнитовосприимчивые сорбенты для очистки сточных вод

Загрязнение окружающей среды является глобальной проблемой. Загрязнением называется присутствие нежелательных химических объектов, препятствующих естественному процессу или оказывающих неблагоприятное воздействие на живые организмы и окружающую среду. Индустриализация и рост населения, приводящие к росту урбанизации, вызывают увеличение уровня загрязнений с угрожающей скоростью, поскольку потребность в воде для антропогенной деятельности постоянно увеличивается. Улучшение качества воды, почвы и воздуха является главной задачей современной эпохи. Чистая вода становится дефицитом из-за индустриализации и мир сталкивается с ее нехваткой, особенно в развивающихся странах [121].

Из-за сопутствующих рисков требуется строгий и тщательный контроль за источниками загрязнения. К первичным источникам загрязнения воды относят сброс неочищенных и ядовитых промышленных отходов, промышленных сточных вод, а также стоков с аграрных полей. Значительное количество ядовитых веществ, таких как тяжелые металлы, фармацевтические препараты, пестициды, красители, поверхностно-активные вещества и другие загрязняют водные ресурсы и несут в себе экологическую опасность для всех живых организмов [122].

Наиболее опасным химическим соединением в промышленных сточных водах являются красители. Большинство промышленных красителей являются токсичными, канцерогенными и тератогенными и из-за сложной ароматической

структуры большинство из них стабильны к фотодеградации, биоразложению и окислению [123]. При этом концентрация красителя менее $1 \cdot 10^{-6}$ мг/мл уже придает заметную окраску воде [124, 125].

Красители можно классифицировать в соответствии с их химической структурой, цветом, применением и зарядом частиц в растворе (**рисунок 7**). Красители делят на натуральные и синтетические. Из-за развития промышленности натуральные красители больше не могли удовлетворить потребности людей, поэтому появились синтетические красители, которые постепенно вытеснили натуральные. Производство синтетических химических красителей стало крупным бизнесом, но производство и использование этих синтетических красителей является одной из самых загрязняющих отраслей в мире. Синтетические красители делятся на растворимые и нерастворимые в воде и на образующиеся на волокне.



Рисунок 7. — Классификация красителей

Катионные красители представляют собой соли окрашенных органических катионов с неокрашенными анионами минеральной или карбоновой кислоты [126]. Типичным представителем данной группы является метиленовый синий. Вдыхание этого соединения может вызвать респираторное расстройство, в то время как прямое воздействие на него может привести к необратимому повреждению глаз человека и животных, местным ожогам, тошноте и рвоте, усилению потоотделения и психическим расстройствам [127].

Синтетические красители, выбрасываемые в реки и водоемы, имеют сложные химические составы, содержащие некоторые очень токсичные для живых организмов вещества, такие как тяжелые металлы (свинец, ртуть, хром, цинк,

кобальт и медь). Присутствие любого тяжелого металла на экстремальном уровне опасно для всех живых организмов. В **таблице 2** описаны токсичные эффекты некоторых химикатов, обнаруженных в красителях.

Таблица 2. — Характеристики токсичных металлов, обнаруженных в цветных сточных водах [128]

Элемент	Действие на организм	ПДК в питьевой воде, мг/л
Hg ⁺	Повреждение печени, нервной системы, воздействие на иммунную, генетическую и ферментную системы.	0,002–0,005
Pb ²⁺	Необратимое повреждение мозга и центральной нервной системы, почек, желудочно-кишечные заболевания, рак, потеря зрения и слуха, галлюцинации, кома и смерть.	0,005–0,01
Cd ²⁺	Чрезвычайно токсичен для человека из-за ингибирования ферментных систем; повреждает почки, вызывает рак легких. Растения поглощают кадмий из почвы, поэтому он легко попадает в пищевую цепь.	0,001
Cr ⁶⁺	Рак дыхательных путей и желудка, поражение печени.	0,03–0,05
Zn ²⁺	Спазмы желудка, лихорадка, рвота, тошнота и диарея.	3–5
Cu ²⁺	Инттоксикация соединениями меди может вызвать психические расстройства и нарушение в работе почек и печени.	1

Токсичное воздействие тяжелых металлов заключается в том, что они не играют никакой биологической роли, однако они могут имитировать элемент тела и мешать метаболическим и другим биологическим процессам. Токсичность металла зависит от дозы, пути воздействия и времени контакта [129].

Тяжелые металлы, такие как свинец, кадмий, цинк, мышьяк, хром и ртуть не подвержены биологическому разложению, являются токсичными для многих форм жизни и представляют большую опасность для здоровья человека.

Таким образом проблема нехватки пресной питьевой воды сейчас остро стоит. Очистка воды имеет решающее значение, но даже, когда происходит очистка воды, токсичный осадок, который содержит тяжелые металлы и синтетические красители является побочным продуктом процесса. В настоящее время благодаря осознанию важности роли качества воды были усовершенствованы и разработаны многие методы очистки сточных вод.

Для очистки сточных вод от тяжелых металлов и красителей используют химические (химическое осаждение, коагуляция и флокуляция), физико-химические (ионный обмен, обратный осмос, мембранную фильтрацию, адсорбцию и электрохимические методы) и биологические методы (биосорбция) **(рисунок 8)**.

Многие физико-химические и биологические методы обработки неэффективны для удаления большинства красителей из-за их чрезвычайной стабильности, а химические методы производят токсичные и опасные осадки, которые приводят к вторичному загрязнению. Кроме того, обычные методы удаления загрязнений из сточных вод являются дорогостоящими и во многих случаях сложными.

Среди всех перечисленных методов процесс адсорбции считается наиболее экономичным, эффективным и селективным методом удаления широкого спектра загрязнителей из-за простоты в эксплуатации, низкой стоимости в реализации и производительности. Применяя метод адсорбции, можно достичь высокой эффективности и удалять из воды остаточные концентрации загрязнителей, пропуская большие объемы воды, что делает его предпочтительными в качестве метода доочистки на завершающих стадиях процесса водоочистки и водоподготовки.



Рисунок 8. — Методы очистки сточных вод

В качестве сорбентов обычно используют пористые материалы, обладающие большой удельной поверхностью на единицу его объема (активированный уголь, силикагель, алюмогели, цеолиты и глины).

Магнитовосприимчивые сорбенты представляют собой особый тип сорбентов с хорошей стабильностью, высокой адсорбционной способностью и возможностью повторного использования сорбентов по сравнению с немагнитными сорбентами. Хотя производство магнитных сорбентов значительно дороже, чем обычных сорбентов, с учетом всех затрат в течение жизненного цикла они гораздо более конкурентоспособны, чем кажется на первый взгляд.

Сорбенты, сочетающие технологию магнитной сепарации с процессом адсорбции, широко используются при очистке окружающей среды [130–132]. Применение технологии магнитного разделения сорбентов как эффективный, быстрый и экономичный метод для решения задач экологии является одним из методов, которому в последние годы уделяется значительное внимание

в текстильной промышленности, биологии и охране окружающей среды [133]. Магнитные сорбенты могут быть использованы для извлечения загрязняющих веществ из водных стоков и после отделены от водной среды с помощью магнитной сепарации. Основным преимуществом этой технологии является возможность очищать большие объёмы сточных вод в течение короткого периода времени без образование вторичных загрязнений, таких как флокулянты. Некоторыми примерами этой технологии являются использование частиц магнетита для ускорения коагуляции сточных вод [134]; магнетита, покрытого хитозаном для адсорбции ионов цинка [135]; магнитных частиц, покрытых полимером для ликвидации разливов нефти [136] и магнитные наночастицы, покрытые полиакриловой кислотой для адсорбции метиленового синего [137]. Недостатком этих материалов является небольшая адсорбционная емкость, которая ограничивает их применение.

В работах [138–140] были получены магнитные композиты на основе активированного угля, глины и коммерческого цеолита NaY простым методом осаждения наночастиц магнетита на поверхности сорбента. Эти материалы обладали большой площадью поверхности и высокой адсорбционной способностью по отношению к различным загрязняющим веществам [141]. При эксплуатации сорбентов, полученных данным методом, наночастицы магнетита начинают быстро окисляться и терять удельную намагниченность. В работе [142] нанокристаллы цеолита были объединены с суперпарамагнитными наночастицами магнетита в процессе гидротермального синтеза. В результате был синтезирован магнитный нанокомпозит со структурой «ядро-оболочка». Подобно исходным цеолитам, магнитные композиты демонстрируют высокую адсорбционную емкость и, как следствие, хорошие биокаталитические свойства наряду с возможностью управления или разделения их с помощью обычного магнита. В работе [143] гидротермальным синтезом был получен магнитный цеолит P со сферической структурой и размером частиц 1 мкм путём добавления наночастиц магнетита в смесь реагентов, который использовали для извлечения ионов калия из морской воды. Было показано, что добавление наночастиц магнетита не влияет

на адсорбционную способность цеолита Р. Таким же способом был синтезирован магнитный цеолит NaA с кубической морфологией и размером частиц 3 мкм с различным содержанием наночастиц магнетита для извлечения ионов Cu^{2+} и Pb^{2+} , чтобы исследовать влияние количества наночастиц магнетита на адсорбционную емкость по отношению к ионам тяжелых металлов. С увеличением содержания магнетита в цеолите увеличивается магнитная восприимчивость, при этом наблюдается незначительное уменьшение сорбционной ёмкости по отношению к ионам Cu^{2+} и Pb^{2+} . Сорбционная емкость магнитного цеолита NaA для ионов Cu^{2+} и Pb^{2+} составила 2,35 ммоль/г и 2,44 ммоль/г, соответственно [124]. Гидротермальным способом был также получен магнитный цеолит X с размером частиц около 1 мкм путём добавления наночастиц магнетита, диспергированных в водном растворе гидроксида тетраэтиламмония (TEAOH), в гель перед кристаллизацией. Магнитные композиты имеют кристаллическую структуру цеолита X с размером частиц около 1 мкм. Сорбционная емкость магнитных композитов по отношению к ионам Pb^{2+} составляет 196,8 мг/г [144].

В таблицах 3 и 4 собраны сорбционные характеристики различных адсорбентов по отношению к катионному красителю — метиленовому голубому и ионам свинца, представленные в литературе.

Таблица 3. — Максимальная адсорбционная емкость (q_m , мг/г) различных адсорбентов по отношению к метиленовому голубому

Адсорбент	q_m , мг/г	Ссылки
Активированный уголь	117	145
Углеродные нанотрубки- Fe_3O_4	16	146
Клиноптилолит	47	147
Монтмориллонит- Fe_3O_4	106	148
$\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$	106	149
Цеолит Beta	95	Данная работа
Цеолит Beta- Fe_3O_4	186	Данная работа

Таблица 4. — Максимальная адсорбционная емкость (q_m , мг/г) различных адсорбентов по отношению к ионам свинца

Адсорбент	q_m , мг/г	Ссылка
Клиноптилолит- Fe_3O_4	84	96
Клиноптилолит	67	96
Бентонит- Fe_3O_4	81	150
Цеолит X- Fe_3O_4	196,8	151
Каолинит- Fe_3O_4	106	152
SiO_2 - Fe_3O_4	127	153
NaA- Fe_3O_4	75	154
Цеолит Beta	77,1	Данная работа
Цеолит Beta- Fe_3O_4	112,1	Данная работа

1.6 Кинетические модели адсорбции на пористых матрицах

Адсорбция — поверхностное явление, посредством которого многокомпонентная смесь жидкости или газа притягивается к поверхности твердого адсорбента и образует соединения посредством физических или химических связей, признана наиболее эффективной, перспективной и широко используется в процессах очистки сточных вод из-за ее простоты и экономической выгоды [155]. Важность адсорбции для очистки сточных вод возрастает ввиду присутствия в водоемах новых типов загрязнителей, например, фармацевтических препаратов.

Исследование процесса адсорбции включает два основных аспекта: равновесные и кинетические исследования. Достижение адсорбционного равновесия (состояние динамического равновесия, при котором скорости адсорбции и десорбции равны) определяется термодинамикой. Скорость адсорбционного поглощения зависит от механизма адсорбции.

Изотермы равновесия являются важным инструментом для изучения поведения и механизмов адсорбции, описывают то, как загрязняющие вещества взаимодействуют с адсорбентами, и, таким образом, имеют решающее значение

для оптимизации механизмов адсорбции, а также эффективного проектирования систем адсорбции. Существует множество разнообразных изотерм для описания равновесного поглощения любого целевого адсорбционного вещества. Наиболее часто используемые из них — изотермы Ленгмюра, Фрейндлиха и Темкина. Три модели отличаются друг от друга в зависимости от того, как тепло адсорбции изменяется в зависимости от покрытия поверхности: изотерма Ленгмюра не предполагает снижения теплоты адсорбции при увеличении покрытия поверхности; Фрейндлих предполагает логарифмическое уменьшение, тогда как Темкин предполагает линейное уменьшение.

Модель адсорбции Ленгмюра зависит от предположения о наличии максимального предельного поглощения, связанного с образованием насыщенного монослоя молекул адсорбата на поверхности адсорбента [156]. В этой модели все центры адсорбции имеют одинаковую энергию активации [157].

Модель Ленгмюра может быть выражена уравнением:

$$\frac{C_p}{q_p} = \frac{1}{q_m} \times K_L + \frac{C_p}{q_m}, \quad (2)$$

где q_m — максимальная сорбционная емкость (мг/г), C_p — равновесная концентрация (мг/л), K_L — константа Ленгмюра, связанная со свободной энергией адсорбции (л/г).

Модель Ленгмюра может быть использована для оценки максимальной сорбционной ёмкости, соответствующей монослойному покрытию адсорбента [158].

Эффективность адсорбции можно оценить по безразмерной постоянной, называемой коэффициентом разделения R_L по уравнению:

$$R_L = 1 + K_L \times C_p, \quad (3)$$

где C_p — максимальная равновесная концентрация (мг/л). Величина R_L коэффициент, показывающий природу адсорбции: неблагоприятная ($R_L > 1$), линейная ($R_L = 1$), благоприятная ($0 < R_L < 1$) и необратимая ($R_L = 0$) [158].

Изотерма Фрейндлиха — классическая модель для многослойной адсорбции с неравномерным распределением теплоты адсорбции и с неоднородной поверхностью адсорбента [159]. Количество адсорбированного вещества увеличивается с концентрацией в соответствии с уравнением:

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \times \log C_p, \quad (4)$$

K_F — постоянная Фрейндлиха, связанная с емкостью адсорбента, $1/n$ — параметр неоднородности поверхности постоянная, указывающий на интенсивность процесса сорбции.

Значения $1/n > 1$ указывает на слабую адсорбционную связь между молекулами МГ и поверхностью адсорбента. Значения $1/n < 1$ предполагает прочную адсорбционную связь в результате сильного межмолекулярного притяжения.

Уравнение изотермы Темкина предполагает взаимодействие адсорбент-адсорбат, которое вызывает линейное уменьшение теплоты адсорбции всех молекул в слое с покрытием, и что адсорбция характеризуется равномерным распределением энергий связи вплоть до некоторой максимальной энергии связи [160]. Модель Темкина выражена уравнением:

$$q_p = B_T \times \ln A_T + B_T \times \ln C_p, \quad (5)$$

где B_T относится к теплоте адсорбции (л/г), а A_T — безразмерная постоянная изотермы Темкина.

Применимость модели Темкина указывает на химическую адсорбцию адсорбата на сорбенте.

Для описания кинетики адсорбции применяют адсорбционные и диффузионные кинетические модели. Адсорбционные модели описывают весь процесс, а диффузионные модели описывают последовательно стадии процесса [161].

Исследования кинетики адсорбции материалов служат лишь дополнением к оценке сорбентов. Параметры модели являются просто эмпирическими константами, которые не имеют четкого теоретического значения.

Основой для изучения кинетики адсорбции является кинетическая изотерма — график зависимости поглощения от времени. Правильно подобранная кинетическая модель должна позволить определить рабочие условия с минимальным торможением из-за массопереноса и прогнозировать эффективность адсорбента.

Самыми распространёнными математическими моделями для описания процессов адсорбции в системе “раствор-твёрдое тело” являются модели псевдопервого (ППП), псевдовторого (ПВП) порядков, а также уравнение Еловича.

Нелинейная форма уравнения ППП выражена уравнением [161]:

$$q_t = q_p \times (1 - e^{-kt}), \quad (6)$$

где q_t и q_e — сорбционная ёмкость в момент времени t и в состоянии равновесия, k_1 — константа скорости реакции ППП, мин^{-1} .

Нелинейная форма уравнения ПВП имеет вид уравнение:

$$q_t = \frac{q_p^2 \times k_2 t}{1 + k_2 \times q_p} t, \quad (7)$$

где q_t и q_p — сорбционная ёмкость в момент времени t и в состоянии равновесия, k_2 — константа скорости реакции ПВП, $\text{г}/(\text{мг} \cdot \text{мин})$.

Критериями для оценки точности и достоверности ППП и ПВП являются сравнение значений сорбционной ёмкости в состоянии равновесия q_p ,

рассчитанные по уравнениям **14** с экспериментальными значениями сорбционной ёмкости $q_{\text{экс}}$, а также высокие значения коэффициента корреляции R^2 .

В большинстве работ в современной литературе, посвященных кинетике адсорбции веществ, модель ПВП обеспечивает лучшую корреляцию с экспериментом, чем модель ППП. Часто это связано с тем, что используемые экспериментальные значения сорбционной ёмкости находятся в равновесии или близки к нему, что является проблемой при статистической обработке, так как на графике ПВП зависимость $t/q(t)$ от t имеет прямую линию с коэффициентом корреляции R^2 близким к 1. В случае ППП, когда используют экспериментальные данные в равновесии и близким к нему, это снижает точность соответствия с моделью ППП. Результатом данной ошибки является тенденция систематически отдавать предпочтение модели ПВП и пренебрегать ППП.

Две модели должны сравниваться в оригинальной шкале, а не в преобразованной. То есть нет смысла сравнивать значения R^2 для двух разных функций: $f(x) = \ln(q_p - q_t)$ для ППП и $f(x) = \frac{t}{q_t}$ для ПВП. Вместо этого следует определить коэффициент детерминации R^2 для одной и той же функции $f(x) = q_t$ для ППП и ПВП, чтобы получить достоверную оценку для сравнения этих двух моделей [161].

Диффузионные модели описывают процессы массопереноса адсорбата, которые состоят из следующих стадий [162]:

- 1) пленочная диффузия (внешняя диффузия), которая является переносом молекул адсорбата из объема на внешнюю поверхность адсорбента;
- 2) диффузия пор (внутричастичная диффузия), которая является переносом молекул адсорбата с внешней поверхности в поры;
- 3) поверхностная реакция, которая заключается в адсорбции молекул адсорбата к внутренней поверхности сорбента.

Общая скорость процесса может контролироваться одной из стадий или комбинацией нескольких стадий. Третий этап, как правило, очень быстрый по сравнению с первым и вторым, и поэтому не лимитирует общую скорость

процесса. Поэтому основной вклад в торможение процесса адсорбции вносят внешняя и/или внутренняя диффузии.

В модели внутречастичной диффузии, разработанной Вебером и Моррисом, Маккеем и Поутсом, начальная скорость внутречастичной диффузии рассчитывается с помощью линейного уравнения [163, 164]:

$$q_t = k_i \times t^{0,5} + C_i, \quad (8)$$

где C_i — (мг/г) константа, связанная с толщиной пограничного слоя (большие значения C_i говорят о высоком эффекте пограничного слоя), а k_i — константа скорости диффузии внутри частиц (мг/г·мин^{1/2}).

Согласно этой модели, график зависимости сорбционной ёмкости (q_t) от квадратного корня времени ($t^{1/2}$) должен быть линейным, если внутречастичная диффузия участвует в процессе адсорбции и если график проходит через начало координат, то внутречастичная диффузия — лимитирующая стадия процесса. Это означает, что диффузия внутри частиц является единственным механизмом, контролирующим процесс сорбции. С другой стороны, если получены мультилинейные графики, то это указывает на то, что внутречастичная диффузия не единственная стадия регулирующая скорость.

Значения k_i для внутречастичной диффузии получают по наклону прямых участков графика зависимости q_t от $t^{1/2}$ для различных температур раствора. Если график имеет два прямолинейных участка, то диффузия характеризуется двумя константами скорости k_1 , и k_2 . Если значения k_1 выше, чем значения k_2 , то говорит об ограничении доступных свободных мест для диффузии молекул и закупорки пор.

1.7 Кинетические модели десорбции (высвобождения) из пористых матриц

Высвобождение лекарственного средства является важным свойством терапевтической системы, целью которой является поддержание требуемой

концентрации терапевтического агента в крови или тканях-мишенях, обеспечивая контроль над скоростью и продолжительностью высвобождения лекарственного средства. Система с контролируемым высвобождением может вначале высвободить часть дозы, чтобы быстро достичь эффективной терапевтической концентрации лекарственного средства (импульсное высвобождение). После этого четко определенное поведение кинетики высвобождения лекарственного средства может обеспечить поддержание эффективного уровня концентрации лекарственного средства.

Математические модели являются важным инструментом для оценки процессов высвобождения лекарств *in vitro* и *in vivo* и для разработки оптимального дизайна для новых систем [165].

Математические уравнения позволяют количественно интерпретировать значения, полученные в результате анализа высвобождения лекарственного средства. Таким образом, математическая оценка кинетики высвобождения лекарств повышает ценность, обеспечивая понимание механизмов высвобождения посредством экспериментальной проверки.

Описание кинетики высвобождения 5-фторурацила из пористых матриц проводили с помощью моделей кинетики нулевого и первого порядков, моделей Хигучи и Корсмеера-Пеппаса.

Модель нулевого порядка в соответствии с принципами фармакокинетики высвобождение лекарственного средства из матрицы может быть представлена уравнением [166]:

$$C_t = C_0 + K_0 t, \quad (9)$$

где C_t — количество лекарства, высвободившееся за время t , C_0 — исходная концентрация лекарственного препарата, K_0 — константа скорости нулевого порядка.

Для кинетики нулевого порядка высвобождение активного агента является только функцией времени, и процесс протекает с постоянной скоростью, не зависящей от концентрации активного агента.

Из наклона графика зависимости высвободившегося лекарственного средства от времени получают константу скорости нулевого порядка, а коэффициент корреляции дает информацию о том, следует ли высвобождение лекарственного средства по кинетике нулевого порядка или нет.

Кинетическая модель первого порядка, которой подчиняется высвобождение ЛС из матрицы может быть представлена уравнением [166]:

$$\log C_t = \log C_0 - \frac{K_1 t}{2,303}, \quad (10)$$

где C_t — количество высвободившегося ЛС за время t , C_0 — начальная концентрация ЛВ, K_1 — константа скорости высвобождения первого порядка, выраженная в t^{-1} .

В данном процессе скорость высвобождения ЛС из пористых матриц прямо пропорциональна концентрации ЛС, то есть чем больше концентрация ЛС, тем быстрее скорость высвобождения.

Для изучения кинетики высвобождения лекарственного средства строят график зависимости десятичного логарифма количества ЛВ, оставшегося в матрице, от времени ($\log C_t$ от t). Константу скорости первого порядка определяют по углу наклона прямой.

Механизм процесса высвобождения ЛВ в модели Хигучи из пористой матрицы контролируется замедленной диффузией Фика. [162]. Хигучи разработал математическую модель высвобождения растворимых и малорастворимых ЛВ из жестких и мягких матриц с различной геометрией (**таблица 4**). В общем случае уравнение Хигучи можно представить в упрощенном виде уравнения:

$$Q = K_H \times t^{1/2}, \quad (11)$$

где K_H - константа растворения Хигучи.

Если наклон прямой равен K_H , то процесс контролируется диффузией. Если коэффициент корреляции выше для приведенного графика, то основным механизмом высвобождения ЛВ является диффузия.

Модель Корсмеера-Пеппаса выражается уравнением [162]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n, \quad (12)$$

где M_t/M_∞ — количество лекарственного вещества, высвободившегося за время t , K — константа, учитывающая структурные и геометрические характеристики матрицы, n — экспонента, указывающая на механизм высвобождения ЛВ [162].

Расчёт механизма высвобождения ЛВ из сферических матриц проводят при количестве высвободившегося ЛВ около 60 %. При значении экспоненты $n \leq 0,45$ высвобождение ЛВ идёт по закону Фика. При значениях экспоненты $0,45 < n < 0,89$ высвобождение идёт по аномальной диффузии, то есть равный вклад в десорбцию ЛВ вносят процесс диффузии и эрозия матрицы. При значениях экспоненты $n \leq 0,89$ лимитирующей стадией в процессе высвобождения ЛВ является эрозия (случай I и суперслучай II) (таблица 5) [162].

Таблица 5. — Различные механизмы высвобождения [162]

Диффузионная экспонента, n	Механизм высвобождения ЛВ	Скорость, как функция от времени
0,45	Диффузия Фика	$t^{-0,5}$
$0,45 < n < 0,89$	Нефиковская (аномальная диффузия)	t^{n-1}
0,89	Случай I	Нулевой порядок реакции
$> 0,89$	Суперслучай II	t^{n-1}

1.8 Выводы по аналитическому обзору

Современные исследования в области наноматериалов свидетельствуют о больших перспективах в использовании магнитных сорбентов в области медицины и экологии. Важным свойством магнитных нанокомпозитов является возможность управлять ими под действием внешнего магнитного поля.

Основными проблемами при получении магнитовосприимчивых композитов на основе магнетита являются предотвращение их агломерации и окисления, поэтому усилия ученых направлены на создание устойчивого магнитного композиционного сорбента.

Разработка композиционных материалов на основе пористых алюмосиликатных матриц — цеолитов позволит решить проблему стабилизации наночастиц магнетита с узким распределением частиц по размеру, а также получить материалы с высокой адсорбционной способностью за счет высоко развитой пористой структуры алюмосиликатов, способные к биodeградации и потенциально обладающие собственной противоопухолевой активностью.

Существует достаточно большое число работ, освещающих медицинское применение цеолитов в качестве раневых покрытий и энтеросорбентов. На основе имеющиеся в литературе научных данных можно предположить, что цеолиты имеют потенциал для разработки систем адресной доставки с контролируемым выходом лекарственных веществ посредством магнитного нацеливания.

В работах, посвященных синтезу и исследованию магнитных цеолитов, наночастицы магнетита получают методом щелочного гидролиза солей железа в присутствии цеолитной матрицы. Данный метод приводит к получению наночастиц магнетита в поровом пространстве и на поверхности носителя. При этом наночастицы магнетита распределяются по поверхности матрицы по размерам, результат имеет низкую степень воспроизводимости, магнитные частицы подвергаются быстрому окислению и коррозии, что приводит к потере их намагниченности. Частицы магнетита могут забивать поры цеолита и тем самым снижать сорбционную способность по отношению к сорбируемым ионам. Все эти возможные недостатки не отражены в работах, представленных в литературе.

Одним из перспективных подходов может быть гидротермальный синтез цеолитов с магнитным ядром, что позволит получить материалы, обладающими магнитными свойствами и высокой адсорбционной способностью, при этом отпадает проблема прочности закрепления магнетита на алюмосиликатном носителе и его окисления [3].

Таким образом, анализ научной литературы показал перспективность предлагаемого исследования по разработке магнитовосприимчивых сорбентов на основе пористых алюмосиликатов. При этом анализ литературы показывает, что, несмотря на наличие данных, посвященных синтезу и исследованию таких материалов, данные эти разрозненные, сама проблема требует более тщательного и систематического подхода, сравнения различных методов получения таких материалов, исследования их свойств и выбора оптимальных подходов к их синтезу с целью достижения наилучшего сочетания практически важных характеристик. Использование алюмосиликатов с заданными размерными, пористо-текстурными и физико-химическими характеристиками позволит установить основные закономерности взаимодействия магнитных наночастиц и алюмосиликатных матриц, выявить оптимальные соотношения компонентов композиционных матриц и условия получения материалов с наиболее перспективным комплексом свойств (наличие магнитных свойств, высокая адсорбционная способность, отсутствие токсичности и способности к биodeградации), а также разработать экономически выгодные технологии их получения.

ГЛАВА 2. ПРИБОРЫ И МЕТОДЫ

2.1 Синтез наночастиц магнетита

Метод I. Химическое соосаждение. Синтез наночастиц магнетита проводили по методике, описанной в [167]. Для получения наночастиц магнетита готовили раствор объемом 25 мл, содержащий 50 ммоль гексагидрата хлорида железа (III) и 98 ммоль гептагидрата сульфата железа (II). Добавляли раствор гидроксида натрия с концентрацией 1 моль и доводили pH до значений 10. Полученный раствор нагревали до 75 °C и перемешивали в течение 1 ч.

Метод II. Гидротермальный синтез. Синтез наночастиц магнетита проводили по методике, описанной в [168]. В данном методе для синтеза наночастиц магнетита 1 г гексагидрата хлорида железа (III) растворяли в 20 мл этиленгликоля, после чего добавляли 3 г ацетата натрия и 10 мл 1,2-этилендиамина. Смесь перемешивали 30 мин при температуре 22 °C, после чего помещали в автоклав с тефлоновым вкладышем. Гидротермальный синтез проводили при температуре 200 °C в течение 8 ч.

Наночастицы Fe_3O_4 , полученные двумя методами, промывали дистиллированной водой 3 раза, собирали с помощью магнита и сушили в термостате при 60 °C в течении 24 ч [3].

Поверхностная модификация наночастиц магнетита. Поверхность НЧ Fe_3O_4 была обработана катионным полимером полидиаллидиметиламмонием хлоридом (PDDAC). Для этого в ходе щелочного гидролиза (Метод I) к исходному раствору солей железа в соответствующих концентрациях добавляли 10 г PDDAC, после чего придерживались описанного ранее метода I. По каплям добавляли раствор NaOH с концентрацией 1 моль и доводили pH до значений 10. Полученный раствор перемешивали при 75 °C в течение 1 ч. Модификацию поверхности НЧ Fe_3O_4 , полученных гидротермальным синтезом (метод II), осуществляли следующим образом. К 30 мл NH_4OH добавляли 0,23 г готовых НЧ Fe_3O_4 и 5 мл PDDAC, после чего суспензию перемешивание в течение 24 ч. Затем НЧ Fe_3O_4 -PDDAC промывали дистиллированной водой, собирали с помощью магнита и сушили в термостате при 60 °C в течение 24 ч [3].

2.2 Синтез цеолита Beta

Синтез цеолитов проводили из геля состава: $1.97 \text{ Na}_2\text{O}:1.00 \text{ K}_2\text{O}:12.5 (\text{TEA})_2\text{O}:\text{Al}_2\text{O}_3:50\text{SiO}_2:750 \text{ H}_2\text{O}$ по методике, описанной в [169]. Для приготовления исходного цеолитного геля смешивали 51,2 г гидроксида тетраэтиламмония с 1,14 г воды, добавляли 0,27 г хлорида натрия и 0,72 г хлорида калия. Раствор перемешивали до полного растворения солей в течение 5–10 мин. К полученному раствору при перемешивании добавляли 36,9 г диоксида кремния и продолжали перемешивать в течение 10 мин до гомогенизации геля.

Отдельно готовили раствор, состоящий из 0,33 г гидроксида натрия, 0,90 г алюмината натрия и 9,83 г воды. Раствор перемешивали до полного растворения соли, а затем добавляли в гель и перемешивали пластиковой палочкой до получения гомогенного геля в течении 10 мин [1].

Перед кристаллизацией приготовленный гель подвергали старению в течении 2 ч при температуре 22 °С. После старения гель помещали в тефлоновый вкладыш с коэффициентом заполнения $f=0,7$, который в свою очередь помещали в стальной автоклав. Синтез цеолитов проводили в гидротермальных условиях в течении 48 ч при температуре 140 °С [169].

По завершению синтеза автоклавы постепенно охлаждали до комнатной температуры. Полученный кристаллический продукт отделяли от маточного раствора центрифугированием, а затем промывали дистиллированной водой на воронке Бюхнера с использованием водоструйного насоса и высушивали в термостате при 100 °С [169].

2.3 Синтез нанокompозита Beta-Fe₃O₄

Для получения магнитного нанокompозита проводили допирование исходного цеолитного геля НЧ Fe₃O₄. Для этого к приготовленному гелю перед этапом старения добавляли определенное количество НЧ Fe₃O₄ двух типов: НЧ Fe₃O₄ без поверхностной модификации катионным полимером PDDAC или НЧ Fe₃O₄ обработанные PDDAC, полученных по методу I и II в количестве от 0,1 до 1 г, перемешивали до однородности, после чего осуществляли кристаллизацию

полученных гелей в стальных автоклавах объемом 16 мл и коэффициентом заполнения 0,7 при температуре 140 °С в течение 48 ч [2]

2.4 Декатионирование методом выщелачивания

Процесс декатионирования заключается в обмене щелочных внекаркасных катионов на ионы H^+ . Степень ионного обмена контролируется временем контакта и температурой раствора. Ионный обмен проводят путем обработки цеолита раствором соли соответствующего металла или неорганическими кислотами [169].

Чем выше силикатный модуль (отношение атомов кремния к алюминию), тем большей кислотостойкостью обладает цеолит, что дает возможность использовать его в кислой среде. Цеолит Beta является высококремнистым цеолитом, поэтому была разработана методика, заключающаяся в обработке цеолита в растворе соляной кислоты. Предварительно, с целью удаления остатков органических молекул цеолит подвергали термообработке при 500 °С в течение 2 ч со скоростью нагрева 2 °С/мин. Наноккомпозит Beta- Fe_3O_4 прокаливали при 200 и 450 °С с выдержкой в течение 2 ч на каждой ступени и скоростью нагрева 2 °С /мин. Затем 1 г прокаленного цеолита обрабатывали в 20 мл 0,5 М раствора HCl при перемешивании в течение 10 мин без нагрева. После ионного обмена цеолит промывали дистиллированной водой на воронке Бюхнера с использованием водоструйного насоса и высушивали в термостате при 100 °С [169].

Все реагенты были использованы без дополнительной очистки. Для проведения экспериментов применяли деионизированную воду с удельной проводимостью не более 0,2 мкСм/см, прошедшую обработку в системе «Водолей» (НПП Химэлектроника) [2].

2.5 Методы исследования физико-химических и пористо текстурных характеристик образцов

Качественный состав синтезированных образцов контролировали методом рентгеновского анализа с использованием порошкового дифрактометра D8-Advance (Bruker) ($CuK\alpha$ излучение). Съемку проводили в интервале углов 2θ от 5

до 55° , со скоростью $5^\circ/\text{мин}$, напряжение в рентгеновской трубке составляло 40 кВ. Фазовый анализ проведен с использованием международной базы данных ICDD-2006 [1].

Морфологию синтезированных образцов исследовали методом сканирующей (СЭМ) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Исследование методом СЭМ проводили на приборе VEGA3 TESCAN. Образцы готовили с использованием метода напыления углеродных пленок. Исследования методом ПЭМ проводили на электронном микроскопе ЭМ-125, $U_{\text{уск}}=75$ кВ. Образцы готовили с использованием метода углеродных реплик [3]. Также применялась дуолучевая рабочая станция со сфокусированным ионным и сканирующим электронными пучками (ФИП + СЭМ) Carl Zeiss Auriga Laser с полевым эмиссионным катодом, колонной электронной оптики GEMINI и безмасляной вакуумной системой. Диапазон токов пучка 400 пА. Используемое ускоряющее напряжение 1,5–4 кВ. Порошки высаживали непосредственно на проводящий углеродный скотч без дополнительной обработки.

Для исследования синтезированных образцов использовали ИК-спектрометр с фурье-преобразованием модели «ФСМ 1202» фирмы Мониторинг в спектральном диапазоне от 400 до 4000 см^{-1} . Образцы для измерений были изготовлены путем прессования в прозрачные таблетки исследуемых порошков с KBr под вакуумом.

Термогравиметрический и дифференциальный-термический анализы осуществляли на приборе NETZSCH, STA 429 с использованием метода дифференциальной сканирующей калориметрии. Навеску исследуемого материала массой около 20 мг подвергали прокаливанию в токе воздуха со скоростью подъема температуры $20^\circ\text{C}/\text{мин}$ на воздухе [169].

Исследование элементного состава образцов было проведено на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре Shimadzu EDX-8000, оснащенным рентгеновской трубкой с родиевым анодом (напряжение 15–50 кВ, ток 20–1000 мкА) в атмосфере вакуума. Диаметр коллиматора — 5 мм. Анализ был осуществлен с применением метода фундаментальных параметров,

обеспечиваемого программным сопровождением прибора, с использованием каналов измерений [Al-U], [C-Sc].

Дзета-потенциал образцов определяли с использованием анализатора размеров частиц и дзета-потенциала NaniBrook 90 PlusZeta (Brookehaven Instruments Corporation, США). Предварительно готовили суспензию, диспергируя 2,5 мг образца в 50 мл деионизированной воды, и подвергали полученную суспензию ультразвуковой обработке мощностью 50 Вт в течение 2 мин на ультразвуковом процессоре UP50H. Для приготовления суспензии использовали деионизированную воду, полученную на установке «Водолей» (НПП Химэлектроника), с удельной проводимостью не более 0,2 мкСм/см [3].

Содержание магнетита в образцах определяли с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии. Измерения проводили в воздушно-ацетиленовом пламени при длине волны 248,4 нм с помощью атомно-адсорбционного спектрофотометра ICE-3000 SERIES [2].

Кривые намагниченности были получены молодым ЯМР в проточной жидкости по методике, подробно описанной в работе [170].

2.6 Исследование гемолитической активности

Гемолитическая активность синтезированных образцов в отношении эритроцитов крови человека была исследована с использованием методики [171, 172]. Измерения были выполнены сотрудниками ФГБУН Института экспериментальной медицины, отдела общей патологии и патологической физиологии под руководством чл.-корр. РАН д.б.н. О.В. Шамовой.

Кровь, полученную от здоровых доноров и стабилизированную гепарином, центрифугировали при 300 g при температуре 4 °С в течение 10 мин [173]. К осадку добавляли ФСБР и центрифугировали в тех же условиях. Процедуру отмывания эритроцитов повторяли три раза. Из полученного осадка эритроцитов отбирали 280 мкл, доводили объем суспензии до 10 мл охлажденным ФСБР. К серийным разведениям исследуемых препаратов в ФСБР добавляли суспензию эритроцитов (90 мкл суспензии на 10 мкл препарата). Для получения положительного (100 %

лизис эритроцитов) и отрицательного (0 % лизис эритроцитов) контролей в пробы вместо исследуемых препаратов вносили 10 % TritonX-100 или ФСБР, соответственно. По окончании инкубации реакцию останавливали добавлением охлажденного ФСБР, пробы центрифугировали при 3000 g в течение 4 мин. Супернатант отбирали и вносили в ячейки 96-луночного планшета (Costar, CorningInc). Измерение оптической плотности проб при длине волны 540 нм (OD540) производили на спектрофотометре SpectraMax 250 фирмы MolecularDevices. Процент гемолиза подсчитывали по формуле:

$$\text{Гемолиз (\%)} = \frac{D_{540}(\text{образца}) - OD_{540}(0\% \text{ лизис})}{OD(100\% \text{ лизис}) - OD(0\% \text{ лизис})} * 100\% \quad (13)$$

Концентрация препаратов алюмосиликатов в инкубируемых пробах составляла 10, 1 и 0,1 мг/мл [1].

2.7 Исследование биодеградации

Магнитный нанокомпозит Beta-Fe₃O₄ с содержанием магнетита 18,2 масс. % исследовали на способность к биодеградации в синтетической биологической жидкости (СБЖ), имитирующей условия среды организма. Эксперимент проводили в термостате при температуре 37 °С в течение четырёх недель. Качественный состав образца оценивали с помощью рентгенофазового анализа.

Методика приготовления СБЖ. Синтетическую биологическую жидкость готовили растворением соответствующего количества химических веществ (таблица 6) в деионизированной воде в соответствие с методикой [174]. Каждый реагент добавляли по одному после того, как предыдущий полностью растворится в 700 мл воды, в порядке, указанном в таблице 3. Отдельно готовили 40 мл 1 М раствора HCl для корректировки pH в процессе приготовления 1 л растворов СБЖ. 15 мл этого раствора кислоты добавляли непосредственно перед добавлением шестого реагента (CaCl₂). В противном случае раствор мог бы проявлять небольшую мутность. Оставшуюся часть раствора HCl использовали

для последующего титрования. После добавления восьмого реагента трис(гидроксиметил)аминометана, температуру раствора повышали до 37 °С. Затем этот раствор титровали 1 М HCl до pH 7,4. Во время процесса титрования раствор также непрерывно разбавляли последовательными добавлениями деионизированной воды, чтобы сделать конечный объем равным 1 л.

Таблица 6. — Химический состав раствора СБЖ

№	Реагент	Масса, г
1	NaCl	6,547
2	NaHCO ₃	2,268
3	KCl	0,373
4	Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	0,794
5	MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,305
6	CaCl ₂	0,210
7	Na ₂ SO ₄	0,071
8	(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂	6,057

2.8 Исследования сорбционных свойств

Исследование сорбционных свойств синтезированных образцов проводили с использованием метода, описанного в [175], в растворах тиамин гидрохлорида, 5-фторурацила, метиленового голубого, а также растворах солей свинца и меди [1]. Тиамин гидрохлорид — водорастворимый витамин (витамин B1) использован для определения сорбционной емкости синтезированных образцов в качестве модельного лекарственного препарата (**рисунок 9**). Данное исследование позволяет сделать выводы о возможности использования магнитных сорбентов в качестве носителей лекарственных препаратов [1].

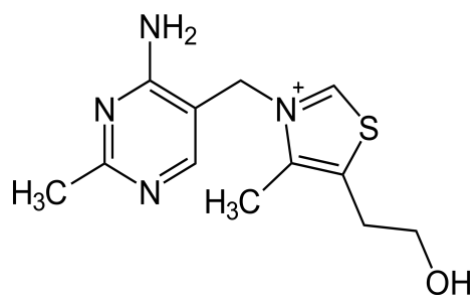


Рисунок 9. — Структура тиамина гидрохлорида

Фторурацил — противоопухолевое средство, которое используется в химиотерапии. Как следует из литературы, 5-ФУ может находиться в нейтральной форме ($NaC_4H_3FN_2O_2$) или в виде аниона ($C_4H_3FN_2O_2^-$), обладает плохой всасываемостью и периодом полувыведения при парентеральном введении от 8 до 20 мин [176]. Фторурацил является подходящим веществом для адсорбции микропористыми цеолитами из-за его относительно небольшого молекулярного размера (размеры молекул $4,9 \times 5,3 \text{ \AA}$) (**рисунок 10**).

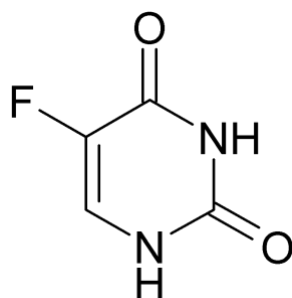


Рисунок 10. — Структура 5-фторурацила

Для сравнения диаметр входных окон цеолита Beta составляет $5,6 \times 5,6 \text{ \AA}$ и $7,7 \times 6,6 \text{ \AA}$ (**рисунок 11**), что позволяет рассматривать магнитные нанокomпозиты на основе цеолита Beta как подходящие носители для создания системы адресной доставки 5-ФУ (**рисунок 12**) [177].

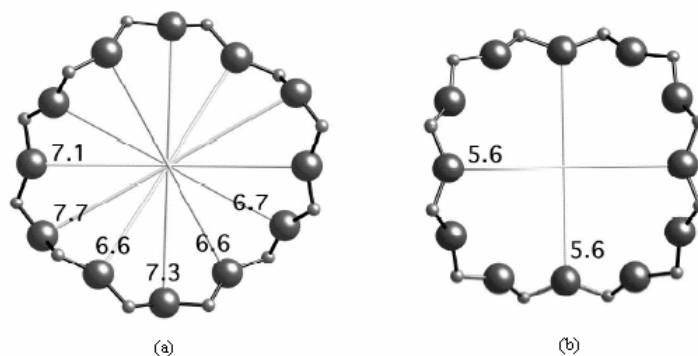


Рисунок 11. 12-членное кольцо вдоль оси; (а) [100],
(б) [001] цеолита Beta [169, 178]

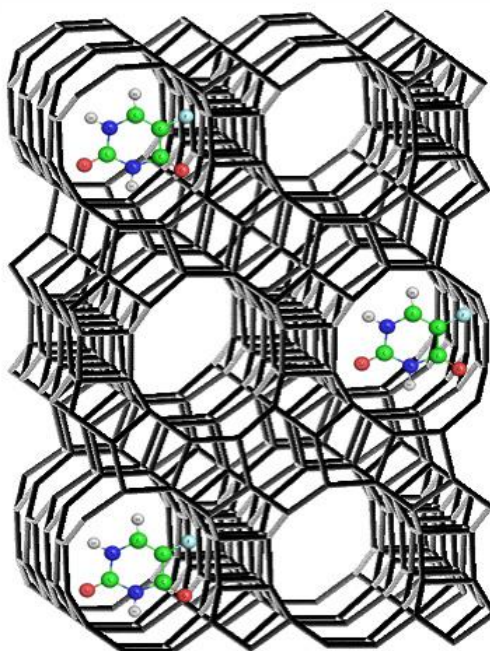


Рисунок 12. Каркасная структура цеолита Beta с молекулами 5-ФУ

В качестве модельных загрязнителей сточных вод использовали метиленовый голубой (МГ) (**рисунок 13**), который является распространённым катионным красителем, используемым в текстильной промышленности, а также модельные растворы солей свинца ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, 99 %, Sigma Aldrich) и меди ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Sigma Aldrich). Радиусы ионов Pb^{2+} и Cu^{2+} равны 0,076 и 0,119 нм. При этом диаметр входных окон цеолита Beta равен $0,56 \times 0,56$ нм и $0,77 \times 0,66$ нм.

Таким образом, цеолит Beta и магнитный наноккомпозит на его основе Beta-Fe₃O₄ могут удалять сразу два вида тяжелых металлов [124].

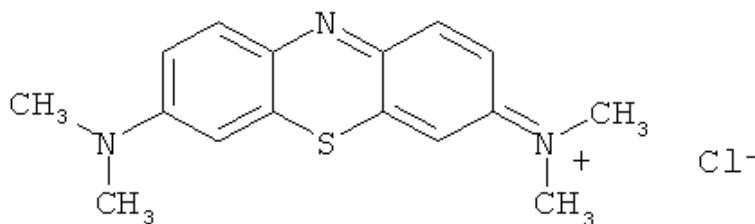


Рисунок 13. Структура метиленового голубого

2.8.1 Методики кинетического эксперимента по адсорбции и десорбции лекарственных препаратов

Перед проведением процесса сорбции образцы были высушены при 100 °С в течение 8 ч с целью удаления молекулярной воды из пор цеолитов [2]. Кинетические эксперименты по адсорбции проводили в статическом режиме при 50±0,5 °С и перемешивании. Навеску цеолита и наноккомпозита перемешивали в растворе тиамин гидрохлорида или 5-ФУ с заданной концентрацией и объемом. Через определенные промежутки времени из растворов отбирали пробы аликвотного объема (2 мл), центрифугировали в течение 5 мин при 5000 об/мин, спектрофотометрически определяли оптическую плотность, а затем рассчитывали концентрацию определяемых ионов в надосадочном растворе, используя калибровочный график [179]. Оптическую плотность снимали на спектрофотометре LEKI SS2109UV, используя 5 мм кварцевые кюветы.

Количество и степень адсорбированных ионов в момент времени t (q_t) рассчитывали по уравнению 14 и 15 соответственно:

$$q_t = \frac{(C_0 - C_t)}{m} \times V, \quad (14)$$

где C_0 и C_t — концентрации определяемых ионов в растворе при $t = 0$ и в момент времени t , V — объем раствора, m — масса сорбента.

$$R(\%) = \frac{(C_0 - C_t)}{C_t} \times 100\% \quad (15)$$

Модельный раствор данной концентрации готовили весовым методом. Начальная концентрация рассчитывалась по формуле:

$$C_0 = \frac{m}{M.м.} \times V \quad (16)$$

где m — навеска препарата, V — объем раствора, $M.м.$ — молекулярная масса препарата.

Исследование кинетики сорбции тиамина гидрохлорида на синтезированных образцах проводили в растворах с концентрацией 0,6 мг/мл и рН 7. Навеска сорбента составляла 0,1 г. Время эксперимента составляло 24 ч. Положение максимума полосы поглощения в УФ-спектре тиамина гидрохлорида при $\lambda_{\text{макс}}=242$ нм

Положение максимума полосы поглощения в УФ-спектре 5-ФУ определяли в средах с разным рН. Для этого готовили водные растворы 5-ФУ рН 5, 7 и 11 путём добавления к деионизированной воде кислоты (HCl) или щелочи (NaOH). В приготовленные растворы добавляли навеску 5-ФУ и перемешивали до полного растворения соли. Затем для каждого раствора снимали оптический спектр в диапазоне от 200 до 350 нм и определяли положение максимума поглощения.

Адсорбцию 5-ФУ на образцах изучали в средах с рН 5, 7 и 11 с концентрацией раствора 5 мг/г, навеской образцов 0,05 г, временем эксперимента 24 ч.

Десорбцию 5-ФУ из образца проводили в синтетической биологической жидкости, представляющей собой буферный раствор, имитирующий плазму крови человека с рН 7,4 (нормальная среда) и 5,2, (среда воспалительного процесса в тканях). Кинетическая изотерма десорбции (высвобождения) была получена экспериментально при температуре $37 \pm 0,5$ °C. Навеску образца, насыщенную тиамином гидрохлоридом или 5-ФУ (100 мг) помещали в диализный мешок с 20 мл буферного раствора, который в свою очередь помещали в стеклянный стакан

с 80 мл буферного раствора. Через определенные промежутки времени из раствора отбирали пробы аликвотного объема (2 мл), центрифугировали в течение 5 мин при 5000 об/мин [181]. Концентрацию ионов в надосадочном растворе за время t (C_t) определяли спектрофотометрически по максимуму поглощения. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре LEKI SS2109UV, используя 5 мм кварцевые кюветы. После измерения проба (2 мл) возвращалась в исходный раствор. Количество десорбированных (высвободившихся) ионов за время t (q_t) рассчитывали по уравнению 14.

2.8.2 Методики кинетического эксперимента по адсорбции тяжелых металлов и метиленового голубого

Исследование адсорбции МГ на образцах проводили в статическом режиме в закрытых стеклянных бюксах объемом 50 мл. Сорбент массой 0,05 г перемешивали в 20 мл раствора МГ на магнитной мешалке в течение заданного времени и температуры.

Исследование кинетики адсорбции МГ проводили в растворе МГ с концентрацией 250 мг/г с регулярным забором проб (2 мл) через определенные интервалы времени. После центрифугирования пробы в течение 5 мин при 5000 об/мин концентрацию МГ в надосадочном растворе определяли спектрофотометрически по максимуму поглощения, используя калибровочный график.

Исследование равновесной адсорбции проводили при начальной концентрации МГ в интервале от 10 до 600 мг/л. Оптическую плотность снимали на спектрофотометре LEKI SS2109UV, используя 5 мм кварцевые кюветы. Положение максимума полосы поглощения в УФ-спектре МГ при $\lambda_{\text{макс}}=246$ нм. Количество адсорбированного МГ исследуемыми образцами рассчитывали по уравнению 15.

Растворы тяжелых металлов заданной концентрации получали методом разбавления исходных растворов с концентрацией 1 г/л, которые получали растворением соответствующих солей $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ и $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

в деионизированной воде. Точную концентрацию растворов определяли методом пламенной фотометрии на атомно-абсорбционном спектрометре iCE3000.

Определение сорбционных свойств образцов Beta и Beta-Fe₃O₄ в отношении ионов свинца и меди проводили в статических условиях. Для этого в 20 мл раствора с концентрацией Pb(NO₃)₂ 400 мг/г и Cu(NO₃)₂·2H₂O 200 мг/г добавляли навеску Beta или Beta-Fe₃O₄ в количестве 0,05 г. Контакт жидкой и твёрдой фаз происходил в течение 15 мин при постоянном перемешивании. Затем сорбент отделяли на бумажном фильтре «синяя лента» и определяли содержание соответствующего металла в маточном растворе методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Далее рассчитывали равновесную сорбционную емкость (q_r , мг/г) сорбента и степень извлечения ионов (R, %) по уравнениям **14** и **15** соответственно.

Равновесная адсорбция. Навеску образца (50 мг) помещали в стеклянные бюксы с заданным объемом (20 мл) раствора Pb(NO₃)₂ с разными исходными концентрациями (C_0 , мг/л) и перемешивали при комнатной температуре (22 °C) в течение 15 мин до достижения равновесия. Начальная концентрация ионов Pb²⁺ составляла от 200 до 600 мг/л. По окончании сорбции сорбент отделяли фильтрованием и определяли содержание Pb²⁺ в фильтрате методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Полученные изотермы адсорбции анализировали с помощью изотерм адсорбции Ленгмюра, Фрейндлиха и Темкина.

Кинетика адсорбции. Проведена серия опытов. В стеклянные бюксы помещали одинаковые навески образцов по 50 мг, добавляли 20 мл водного раствора Pb(NO₃)₂ с концентрацией 400 мг/л для Beta и 500 мг/л для Beta-Fe₃O₄ и перемешивали в течение 5, 10, 15, 30 и 45 мин. После сорбции суспензию фильтровали и определяли концентрацию ионов свинца в растворе методом пламенной фотометрии. Сорбционную емкость образцов и степень адсорбции рассчитывали по уравнениям **14** и **15** соответственно. Кинетические данные по сорбции ионов Pb²⁺ анализировали с помощью кинетических моделей псевдо-первого и псевдо-второго порядков.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

3.1 Синтез нанокompозита Beta-Fe₃O₄

Синтез наночастиц магнетита проводили методами гидротермального синтеза и щелочного гидролиза солей железа с последующей модификацией поверхности катионный полимером PDDAC по методикам, описанным в разделе 2.1.

На **рисунке 14** представлены рентгеновские дифрактограммы образцов наночастиц магнетита, полученных в различных условиях, модифицированных и немодифицированных катионным полимером PDDAC [3].

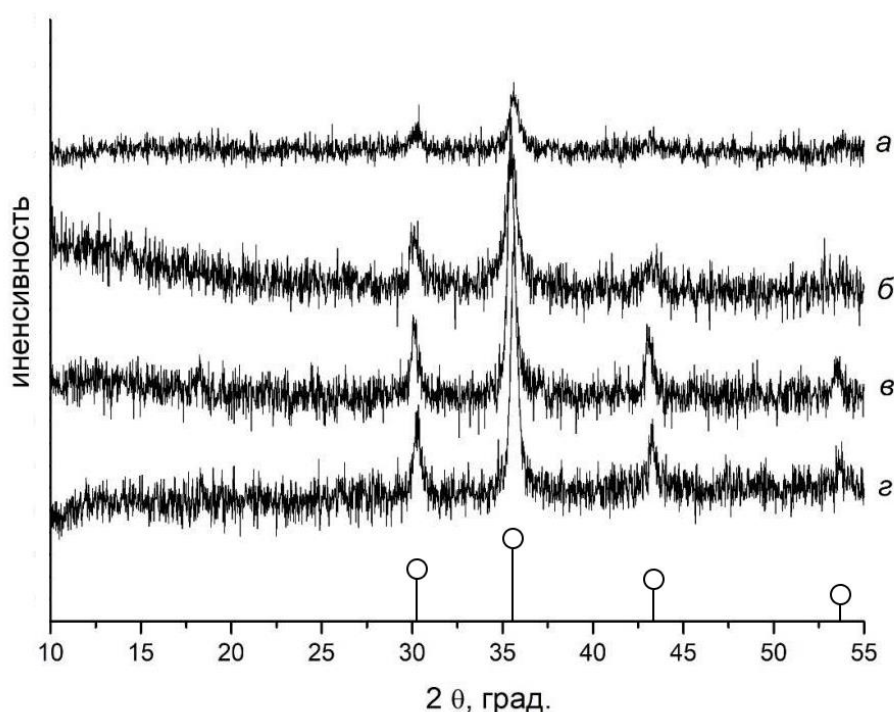


Рисунок 14. — Рентгеновские дифрактограммы образцов магнетита, полученных в различных условиях: а — метод I, б — метод I PDDAC, в — метод II, г — метод II-PDDAC [3]

Положение рефлексов на дифрактограммах свидетельствует о том, что все образцы представляют собой однофазный магнетит. Различие в интенсивности пиков может быть связано с разным размером частиц, что подтверждается данными электронной микроскопии, представленных в **таблице 7** и на **рисунке 15** [3].

Таблица 7. — Основные характеристики наночастиц магнетита, полученных различными методами, цеолита Beta и магнитных нанокompозитов [3]

Метод получения образца	Средний размер частиц, нм	ζ -потенциал поверхности, мВ
Метод I	10 $\pm$ 3	-13,1 $\pm$ 0,4
Метод II	20 $\pm$ 2	-21,8 $\pm$ 0,5
Метод I-PDDAC	12 $\pm$ 3	31,3 $\pm$ 1,7
Метод II-PDDAC	22 $\pm$ 3	44,9 $\pm$ 0,5
Beta	300 $\pm$ 50	-32,2 $\pm$ 1,8
Beta-Fe ₃ O ₄	200 $\pm$ 20	-52,7 $\pm$ 2,0

Все образцы имеют сферическую форму частиц. Средний диаметр модифицированных и немодифицированных катионный полимером наночастиц магнетита, полученных методом щелочного гидролиза, составляет 10 нм, а частиц, полученных гидротермальным синтезом — 20 нм. При этом эффективность модификации поверхности магнетита PDDAC может быть подтверждена результатами исследования дзета-потенциала поверхности образцов (таблица 6). Поверхность не модифицированных образцов магнетита характеризуется наличием отрицательного заряда поверхности — от -13 до -20 мВ в зависимости от условий получения. Модификация поверхности катионным полимером PDDAC приводит к изменению заряда поверхности с отрицательного на положительный и составляет от 30 до 40 мВ. При этом дзета-потенциал поверхности цеолита Beta является отрицательным и составляет -33 мВ [3].

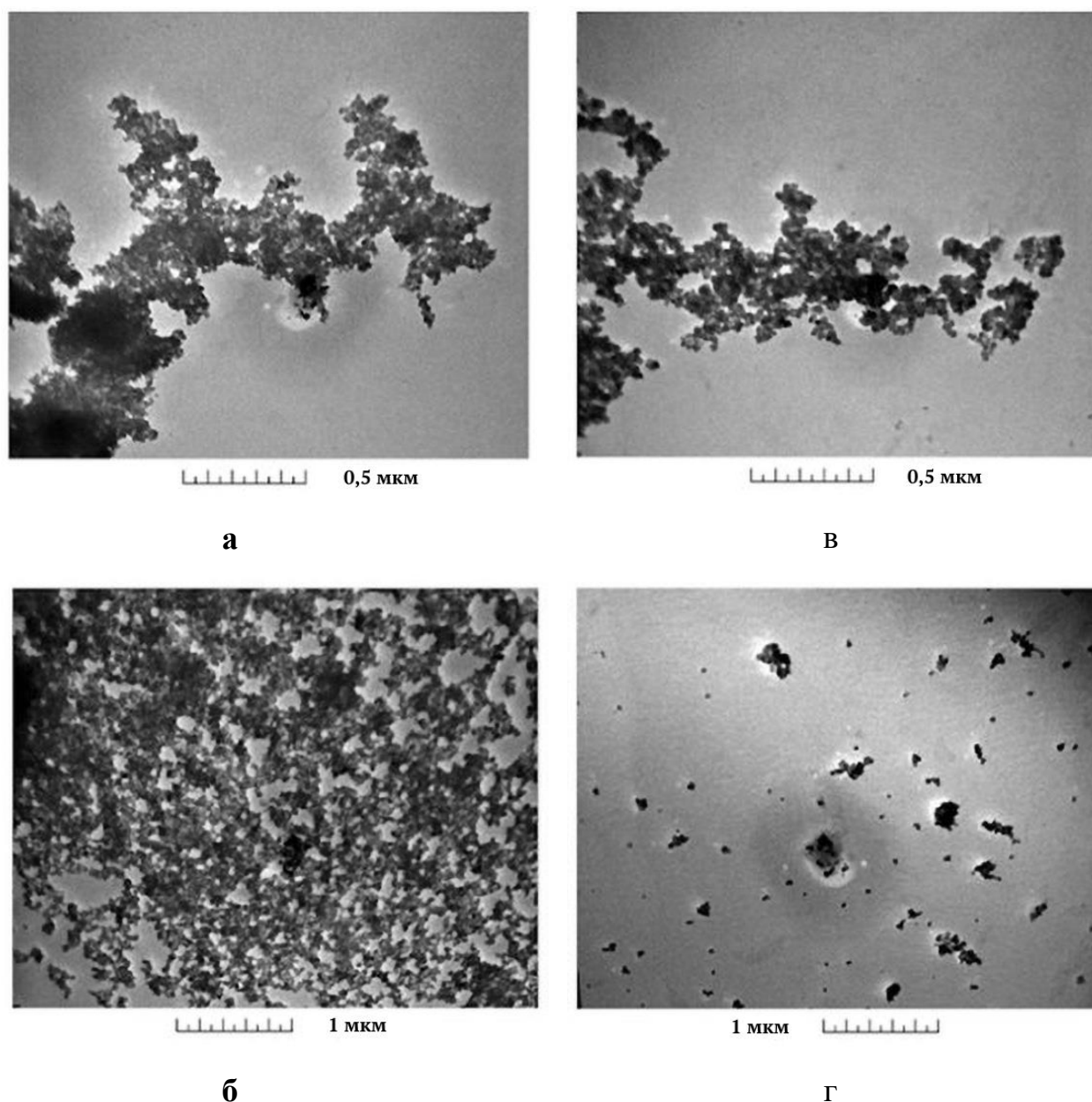


Рисунок 15. — Результаты исследования образцов магнетита методом просвечивающей электронной микроскопии: а — метод I, б — метод I-DDAC, в — метод II, г — метод II-PDDAC [3]

Все образцы имеют сферическую форму частиц. Средний диаметр модифицированных и немодифицированных катионный полимером наночастиц магнетита, полученных методом щелочного гидролиза, составляет 10 нм, а частиц, полученных гидротермальным синтезом — 20 нм. При этом эффективность модификации поверхности магнетита PDDAC может быть подтверждена результатами исследования дзета-потенциала поверхности образцов (**таблица 6**). Поверхность немодифицированных образцов магнетита характеризуется наличием

отрицательного заряда поверхности — от -13 до -20 мВ в зависимости от условий получения. Модификация поверхности катионным полимером PDDAC приводит к изменению заряда поверхности с отрицательного на положительный и составляет от 30 до 40 мВ. При этом дзета-потенциал поверхности цеолита Beta является отрицательным и составляет -33 мВ [3].

Полученные наночастицы магнетита были использованы для синтеза магнитных нанокомпозитов на основе цеолита Beta по методике, описанной в пунктах 2.2 и 2.3. На **рисунке 16** представлены рентгеновские дифрактограммы образцов, полученные в результате гидротермальной кристаллизации исходного геля, допированного различным количеством наночастиц магнетита с модифицированной и не модифицированной поверхностью, а также результаты исследования полученных материалов методом ПЭМ (рисунок 18–20) [3].

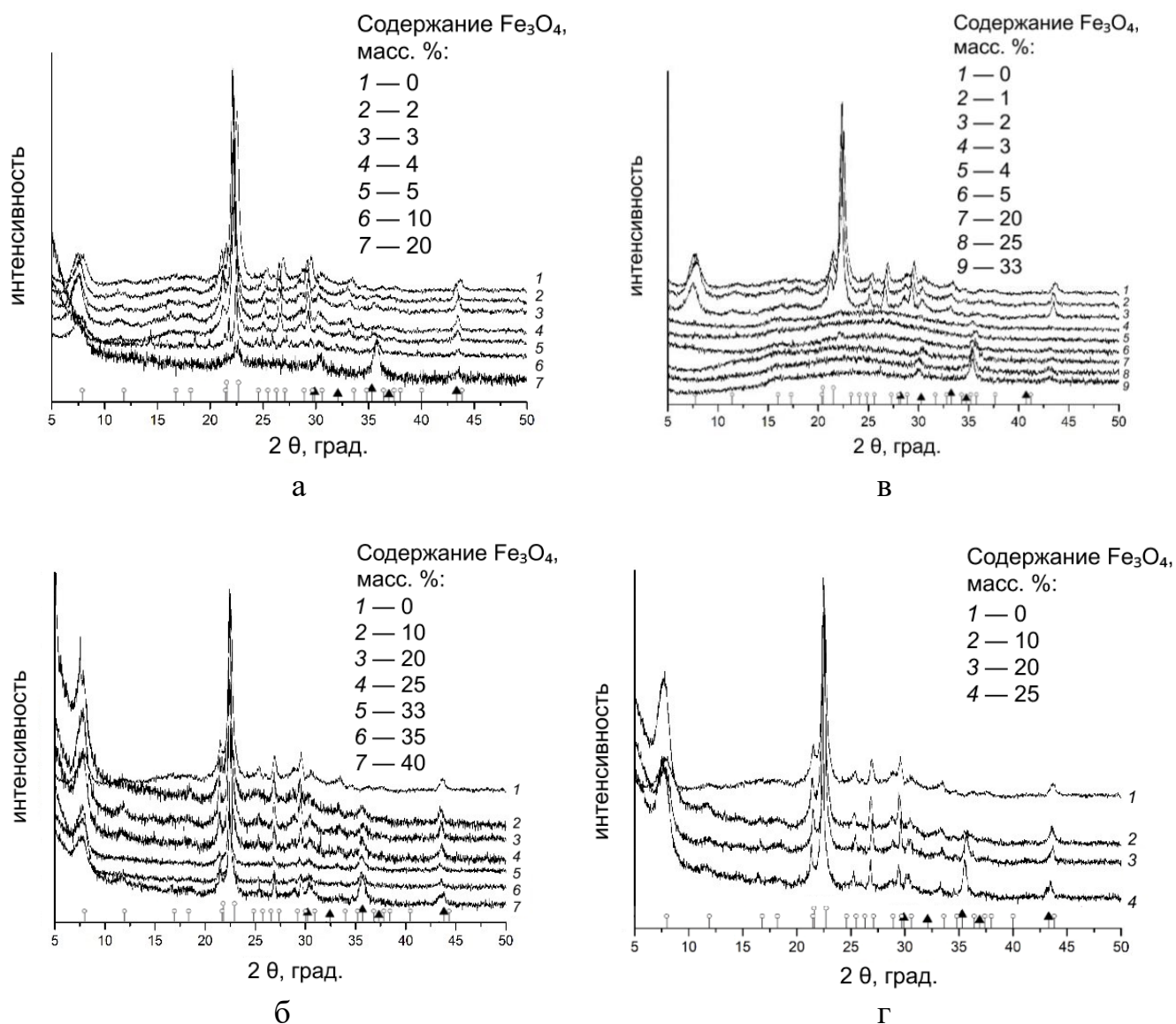


Рисунок 16. — Рентгеновские дифрактограммы образцов цеолитов Beta, допированных наночастицами магнетита, полученных различными методами: а — метод I, б — метод I-PDDAC, в — метод II, г — метод II-PDDAC

▲ — штрих-диаграмма стандарта Beta, ○ — штрих-диаграмма стандарта Fe_3O_4 . Содержание Fe_3O_4 приведено в масс. % по синтезу [3]

Представленные результаты свидетельствуют о том, что способ получения магнетита оказывает влияние на кристаллизацию цеолитов. При допировании исходного геля немодифицированными наночастицами магнетита, кристаллизация цеолита наблюдалась в ограниченном диапазоне концентраций наночастиц магнетита. Для магнетита, полученного методом II — это концентрация от 0 до 2 масс. %. Для метода I — этот диапазон шире и составляет от 0 до 10 масс. %.

При концентрациях, превышающих вышеуказанные, кристаллизация цеолита не происходит. Это может быть связано с отрицательным дзета-потенциалом поверхности наночастиц магнетита, препятствующим кристаллизации отрицательно заряженных частиц цеолита. Увеличение диапазона концентраций магнетита, позволяющих кристаллизацию цеолита, для частиц, полученных методом I, может быть связано с меньшим размером частиц (10 нм) относительно частиц, полученных методом II, а также более высокими значениями дзета-потенциала поверхности. Образцы наночастиц магнетита, полученные методом II, имеют значительные величины отрицательного дзета-потенциала поверхности (-21 мВ), сопоставимые с отрицательным дзета-потенциалом поверхности цеолитов. Это, вероятно, приводит к дополнительному отталкиванию зародышей цеолитной фазы в процессе кристаллизации от частиц магнетита, следствием чего является затрудненная кристаллизация цеолита. При допировании исходного геля магнетитом, полученным методом II, в количестве 3 масс. % и выше, единственной присутствующей фазой в образцах, фиксируемой методом рентгеновской дифракции, является магнетит [3]. Все образцы цеолитов, полученные с использованием немодифицированных наночастиц магнетита, визуально представляли собой двухфазные образцы, имеющие явно выраженную границу раздела. Это подтверждается результатами исследования образцов методом ПЭМ, представленных на **рисунке 17**, на котором видно, что образец состоит из частиц цеолита, покрытых большим количеством отдельных наночастиц магнетита [3].

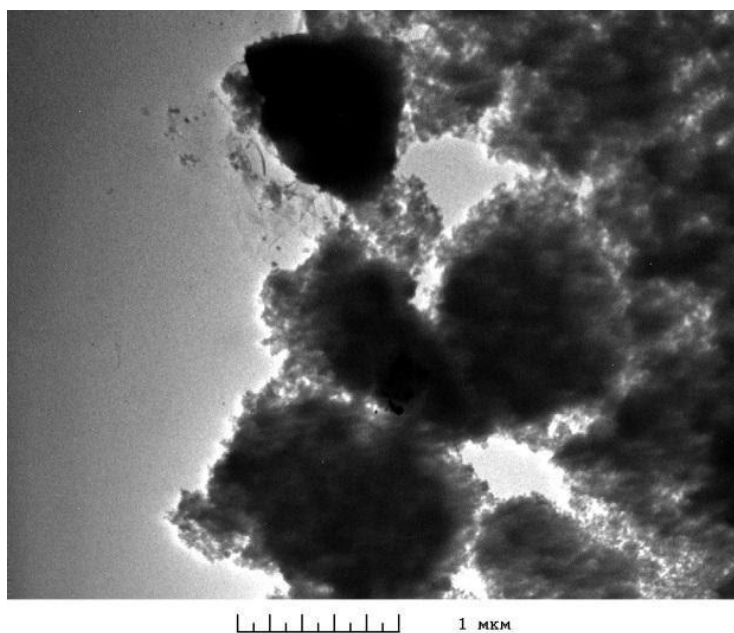


Рисунок 17. — Электронная микрофотография образца цеолита Beta, допированного немодифицированными наночастицами магнетита (метод II) [3]

Использование поверхностно-модифицированного магнетита позволяет существенно расширить область кристаллизации цеолитов из гелей, допированных наночастицами. Кроме того, результаты анализа морфологии и текстуры образцов по данным метода электронной микроскопии (**рисунок 18**) позволяет предполагать, что наночастицы магнетита частично или полностью находятся внутри цеолита [3].

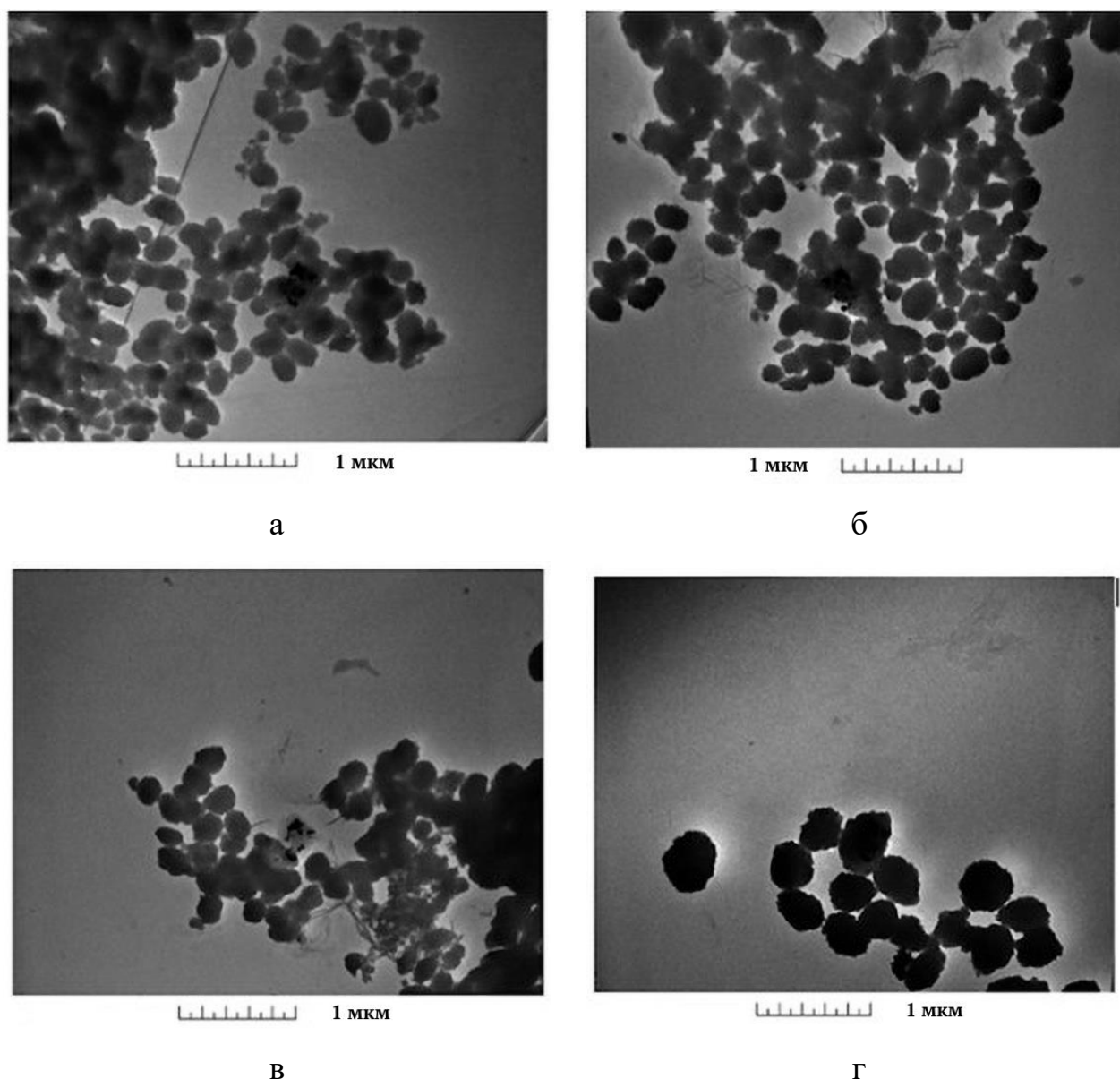


Рисунок 18. — Электронные микрофотографии образцов Beta, допированных поверхностно-модифицированными наночастицами магнетита: а, в, г — метод I-PDDAC в количестве 10, 25 и 40 масс. % (по синтезу) соответственно, б — метод II-PDDAC в количестве 10 масс. % [3]

Это подтверждается исследованиями с применением двухлучевой рабочей станцией со сфокусированными ионными и сканирующими электронными пучками (**рисунок 19**). На фотографии изображён образец Beta-Fe₃O₄ с размером частиц 1 мкм в разрезе, где можно наблюдать НЧ Fe₃O₄ внутри сферической частицы.

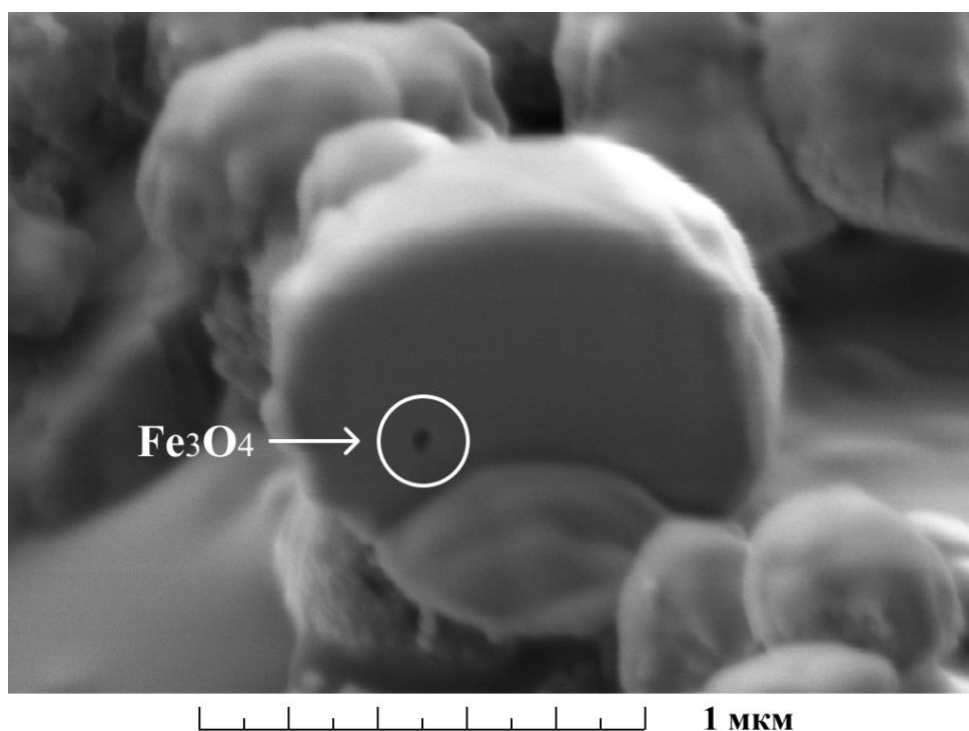


Рисунок 19. — Электронная микрофотография образца Beta-Fe₃O₄ в разрезе

Сравнение электронных микрофотографий образцов цеолитов, полученных с использованием немодифицированных (**рисунок 17**) и модифицированных наночастиц магнетита (**рисунок 18**) показывает, что в последнем случае образцы представляют собой сферические частицы, характерные для цеолитов Beta (**рисунок 20**) [3].

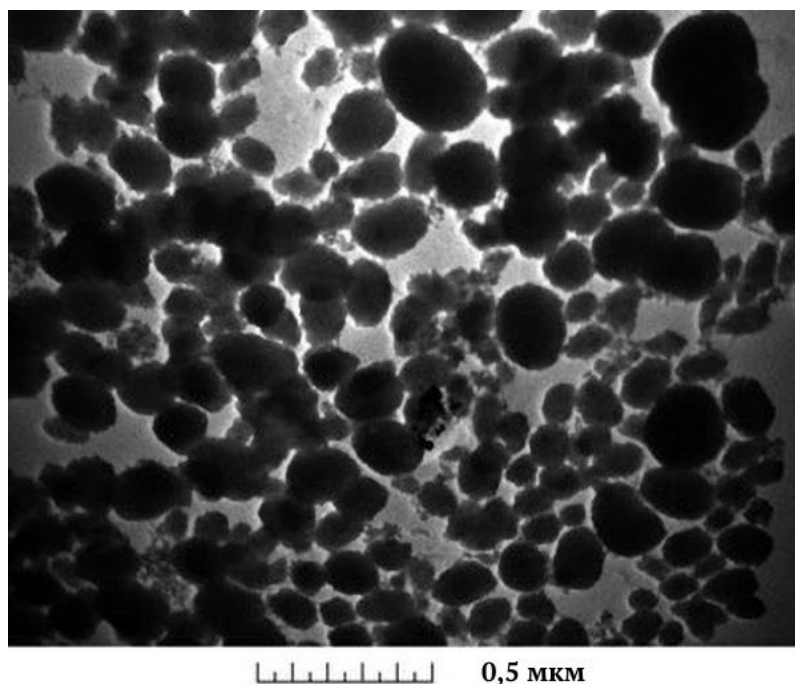


Рисунок 20. — Электронная микрофотография, полученная методом ПЭМ, образца цеолита Beta [3]

При этом на электронных микрофотографиях образцов цеолитов с содержанием наночастиц до 20 масс. % не наблюдаются отдельные частицы магнетита. В образцах с высоким содержанием магнетита — 25–30 масс. % вероятно присутствие отдельных частиц магнетита на поверхности частиц цеолита [3].

С целью оценки прочности закрепления модифицированных наночастиц магнетита на поверхности и внутри частиц цеолита было проведено центрифугирование суспензий исследуемых образцов в течение 5 мин при 5000 g. После центрифугирования образцы представляли собой равномерно окрашенный серый однородный порошок без признаков расслоения.

Следует отметить, что добавление магнетита, полученного всеми рассматриваемыми методами, способствовало кристаллизации наноцеолитов с размерами частиц в диапазоне от 100 до 400 нм. Допирование исходных гелей модифицированными наночастицами магнетита в количестве от 1 до 20 масс. % привело к кристаллизации цеолитов с размерами частиц 100–200 нм (**рисунок 18 а, в**) [3].

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что наиболее оптимальным методом синтеза является допирование геля цеолита модифицированным PDDAC магнетитом, полученными по методу I [3].

3.2 Исследование физико-химических и текстурных характеристик

По выбранной методике было получено 6 образцов с различным содержанием наночастиц магнетита. Результаты химического анализа (таблица 8) показали, что нанокомпозиты содержат наночастицы Fe_3O_4 в диапазоне от 10 до 32 масс. % [2].

Таблица 8. — Содержание магнетита в исследуемых образцах [2]

Обозначения образцов	Масса Fe_3O_4 в исходном геле, г	Содержание Fe_3O_4 в образцах по данным химического анализа, масс. %
№ 1	0,1	10,4
№ 2	0,2	12,8
№ 3	0,3	18,2
№ 4	0,4	25,6
№ 5	0,5	29,4
№ 6	0,6	31,6

На рисунке 21 представлены рентгеновские дифрактограммы образцов нанокомпозитов Beta- Fe_3O_4 с различным содержанием магнетита. С увеличением содержания магнетита положение основных рефлексов, характерных для цеолита Beta, сохраняется, что свидетельствует о том, что кристаллическая структура остается неизменной. При этом с увеличением содержания Fe_3O_4 на дифрактограммах наблюдается ожидаемое снижение интенсивности пиков отражения цеолита [2].

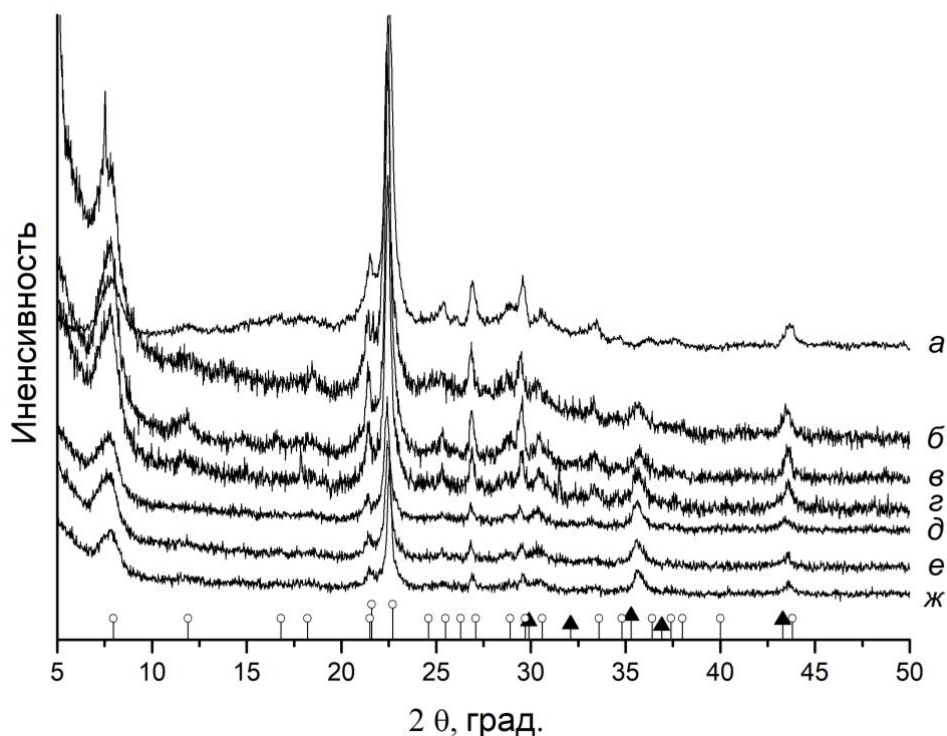


Рисунок 21. — Рентгеновские дифрактограммы синтезированных образцов с различным содержанием магнетита, масс. %: а — 0, б — 10,4, в — 12,8, г — 18,2, д — 25,6, е — 29,4, ж — 31,6 [2]
○, ▲ — штрих-диаграммы стандартов Beta и Fe_3O_4 соответственно

На **рисунке 22** представлены результаты энерго-дисперсионного анализа образца Beta- Fe_3O_4 № 6 с содержанием магнетита 31,6 масс. % по данным атомно-адсорбционной микроскопии (**таблица 8**). По данным анализа (**таблица 9**) на поверхности образца обнаружено около 0,8 масс. % железа, что соответствует содержанию магнетита приблизительно 1,9 масс. %. Таким образом, можно сделать вывод о том, что основная часть магнетита находится внутри цеолитной матрицы [2].

С увеличением содержания магнетита положение основных рефлексов, характерных для цеолита Beta, сохраняется, что свидетельствует о том, что кристаллическая структура остается неизменной. При этом для образца с содержанием Fe_3O_4 32 масс. %, наблюдается заметное снижение интенсивности рефлексов цеолита, что связано со значительным содержанием фазы магнетита в образце [2].

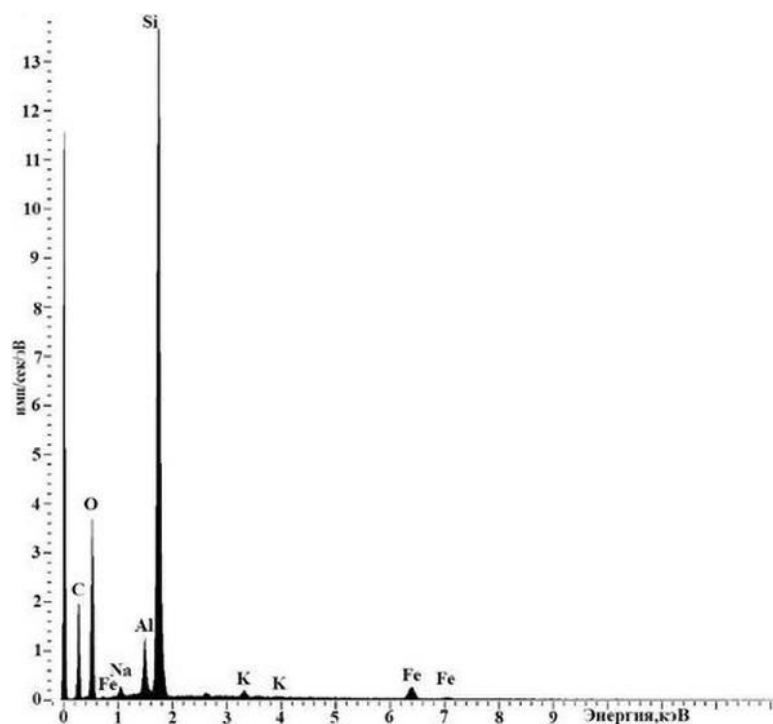


Рисунок 22. — ЭДА-спектр образца Beta-Fe₃O₄ № 6 [14]

Таблица 9. — Результаты энергодисперсионного анализа образца Beta-Fe₃O₄ с содержанием магнетита 31,6 масс. % [2]

Элемент	Вес. %	σ
C	42,2	0,5
O	41,1	0,4
Si	14,0	0,1
Al	1,3	0,0
Fe	0,8	0,0
Na	0,5	0,0
K	0,2	0,0

На **рисунке 23** представлены ИК-спектры исследуемых образцов Beta-Fe₃O₄. В спектрах образцов присутствуют характерные для цеолитов полосы поглощения в ИК-спектре, которые находятся в диапазоне от 200 до 1300 см⁻¹ и отвечают колебаниям тетраэдров TO₄ (Т = Si⁴⁺, Al³⁺) в каркасе цеолита [180]. Полоса поглощения в области 1250 см⁻¹ обусловлена валентными колебаниями Т-О. Следующая по интенсивности полоса 400–500 см⁻¹ может быть отнесена

к деформационным колебаниям первичных структурных единиц (TO_4). В образцах ярко выражена полоса с максимумом $545\text{--}550\text{ см}^{-1}$, что соответствует спектрам цеолитов, в каркас структур которых входят сдвоенные 4- и 6-членные кольца [181, 182]. Валентным колебаниям с участием тетраэдров TO_4 отвечают полосы поглощения в области $650\text{--}820\text{ см}^{-1}$ [2].

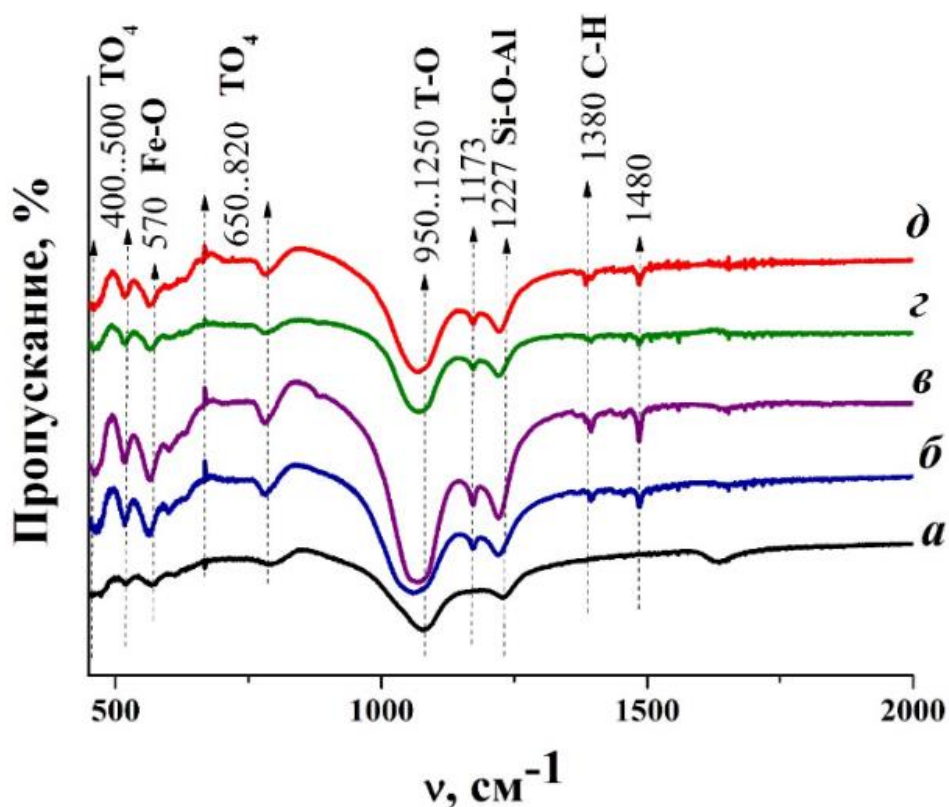


Рисунок 23. — ИК-спектры образцов $\text{Beta-Fe}_3\text{O}_4$ с различным содержанием магнетита, масс. %: а — 0, б — 12,8, в — 18,2, г — 25,6, д — 31,6 [2]

На спектре присутствует характерная только для магнетита полоса с максимумом поглощения в области 570 см^{-1} и отсутствуют другие фазы оксида железа, такие как маггемит, гетит и другие. Отличительной особенностью спектров поглощения образцов $\text{Beta-Fe}_3\text{O}_4$ является наличие у них трех полос, не присутствующих в спектре исходного цеолита Beta с максимумами поглощения в областях 1173 , 1380 и 1480 см^{-1} . Полоса с максимумом поглощения в области 1380 см^{-1} характерна и для спектра поглощения образцов $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PDDAC}$ (рисунок 24) и соответствует деформационным колебаниям связи C-H [181], обусловленной

модификацией поверхности магнетита катионным полимером PDDAC, так как для спектров не модифицированного магнетита она не характерна [2, 18].

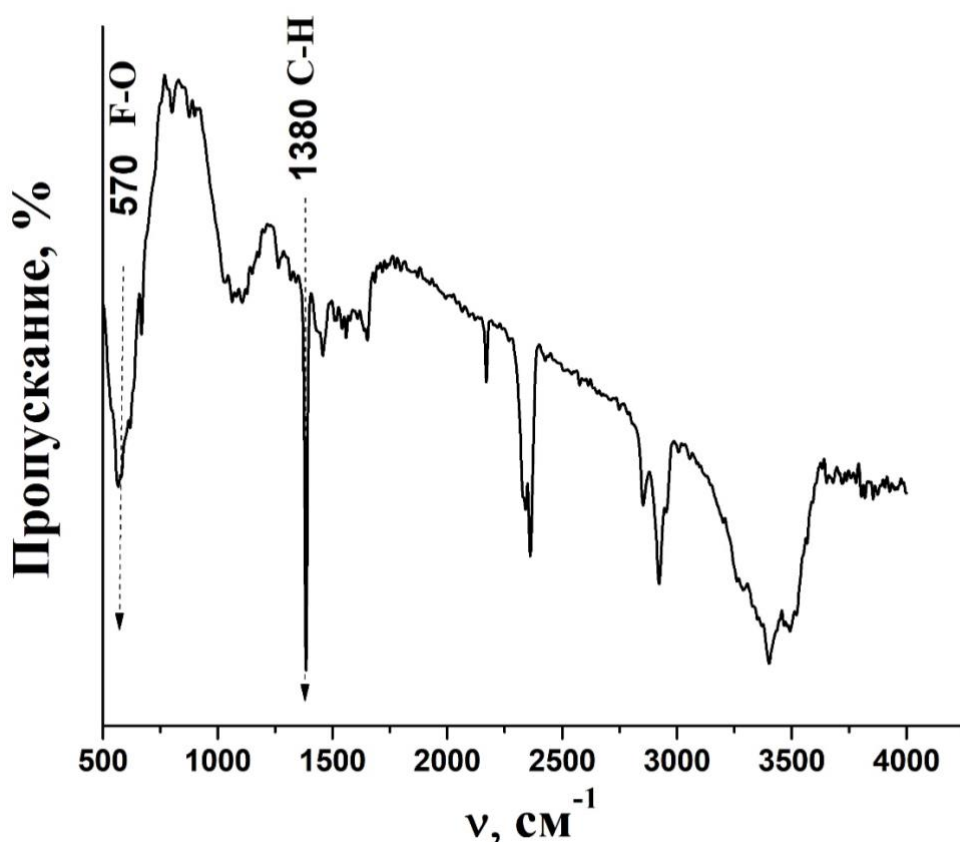
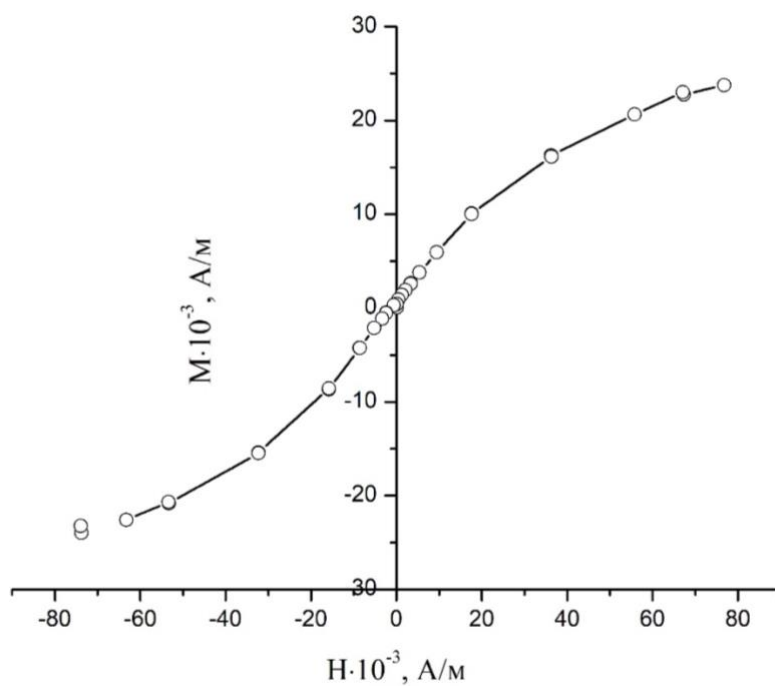


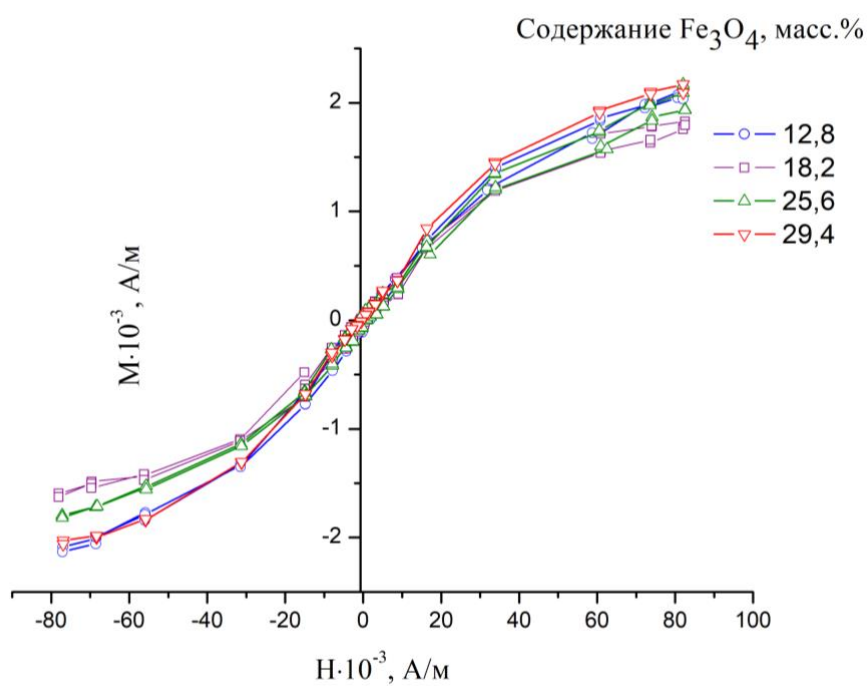
Рисунок 24. — ИК-спектр образца $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PDDAC}$ [2]

Наличие полос с максимумами поглощения в области 1173 и 1480 см^{-1} , не характерных ни для спектра исходного цеолита, ни для спектра магнетита, может свидетельствовать об образовании химической связи между модифицированным магнетитом и цеолитом, либо об изменении валентных колебаний связи Т-О вследствие присутствия магнетита в структуре цеолита. Кроме того, наличие полосы поглощения в области 1385 см^{-1} в спектрах образцов Beta- Fe_3O_4 свидетельствует о том, что органический модификатор не был удален после термической обработки образцов при 450 °C , что, косвенно, также подтверждает предположение о возникновении химических связей между PDDAC, НЧ- Fe_3O_4 и цеолитом [2].

На **рисунке 25** представлены результаты исследования магнитных свойств образцов Beta- Fe_3O_4 с различным содержанием магнетита [2].



а



б

Рисунок 25. — Намагниченность образцов: а — Fe_3O_4 , б — Beta- Fe_3O_4 с разным содержанием наночастиц Fe_3O_4 [2]

Результаты исследования показали, что значения намагниченности (M) магнетита (**рисунок 25 а**) значительно больше, чем у образцов Beta-Fe₃O₄ (**рисунок 25 б**). Снижение уровня намагниченности вблизи насыщения у образцов Beta-Fe₃O₄ по сравнению с магнетитом достигает 10 раз. При этом введение большего количества магнетита в цеолитную матрицу нецелесообразно, так как по данным ранее проведенного исследования, увеличение содержания магнетита, вводимого методом допирования исходных цеолитных гелей, выше 25 % приводит к возрастанию количества отдельных частиц магнетита в конечном продукте [2].

Исходя из принципа аддитивности, снижение величины намагниченности у образцов с высоким содержанием магнетита не должно быть настолько значительным. Наблюдаемое снижение намагниченности может быть обусловлено возникновением химических связей между магнетитом и цеолитом и, как результат, нарушением обменного взаимодействия между спинами магнетита [2].

Это предположение подтверждается результатами исследования магнитных свойств образцов, полученных механическим смешением наночастиц магнетита и цеолита (**рисунок 26**). Были получены три образца с содержанием Fe₃O₄ 20, 40 и 50 масс. %. Как показывают результаты исследования, величина намагниченности таких образцов значительно выше, чем у образцов нанокompозитов Beta-Fe₃O₄, полученных гидротермальной обработкой [2].

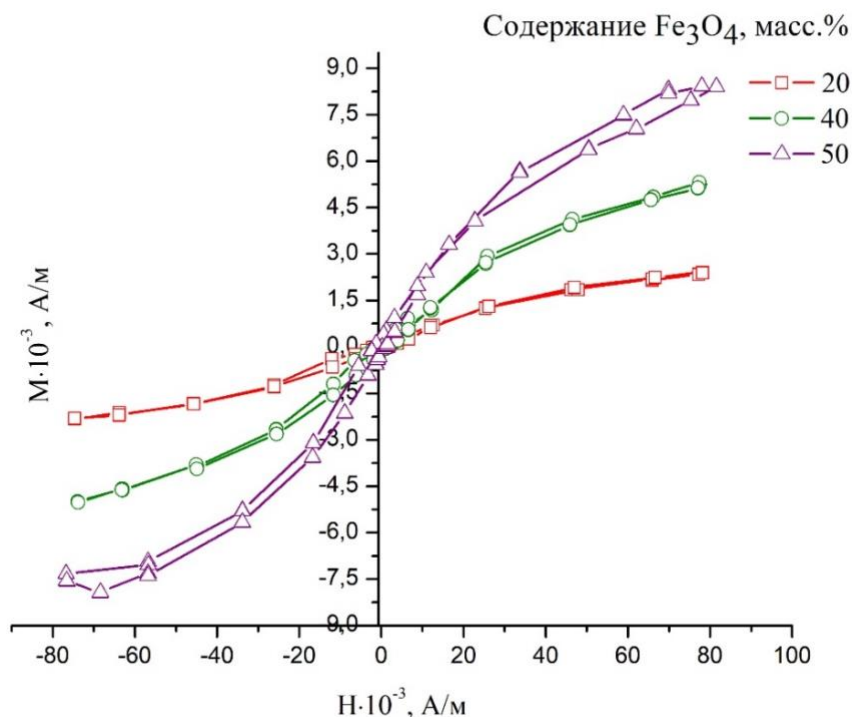


Рисунок 26. — Зависимость намагниченности образцов, полученных механическим смешением наночастиц магнетита и цеолита Beta от напряженности поля [2]

Как показали исследования магнитных свойств, намагниченность у образцов Beta- Fe_3O_4 практически не изменяется от содержания в них магнетита в отличие от механической смеси цеолита и магнетита, намагниченность которой линейно возрастает в диапазоне от 20 до 50 масс. % магнетита. При этом сорбционная способность полученных образцов, также находится приблизительно на одном уровне. Из чего можно сделать вывод, что увеличение содержания магнетита выше 10–12 масс. % нецелесообразно [2].

3.3 Исследование сорбционных свойств

3.3.1 Исследование кинетики адсорбции и десорбции (высвобождения) тиаминa гидрохлорида

На **рисунке 27** представлены результаты исследования кинетики адсорбции тиаминa гидрохлорида синтезированными образцами.

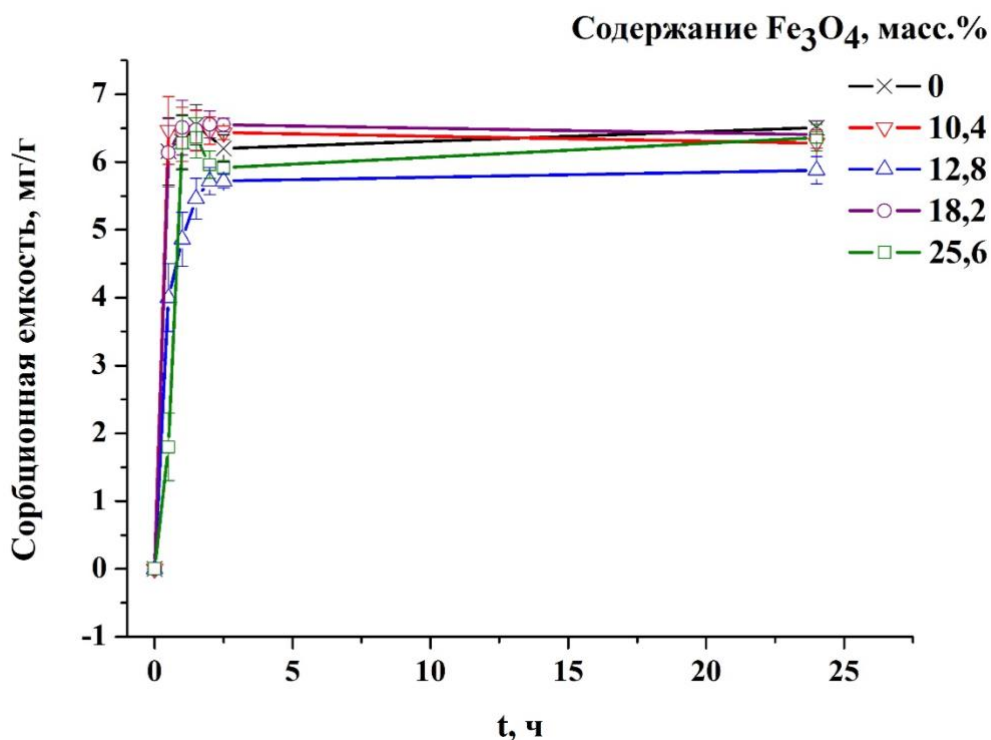


Рисунок 27. — Кинетические кривые адсорбции тиамин-гидрохлорида образцами Beta и Beta- Fe_3O_4 [2]

Максимальная сорбционная емкость цеолита Beta составляет 6,5 мг/г и достигается за 1 ч обработки. Сорбционная емкость образцов с различным содержанием магнетита совпадает со значениями сорбционной емкости для цеолита Beta в пределах погрешности, что свидетельствует о том, что модификация цеолита Beta наночастицами магнетита не приводит к снижению его сорбционной способности [2].

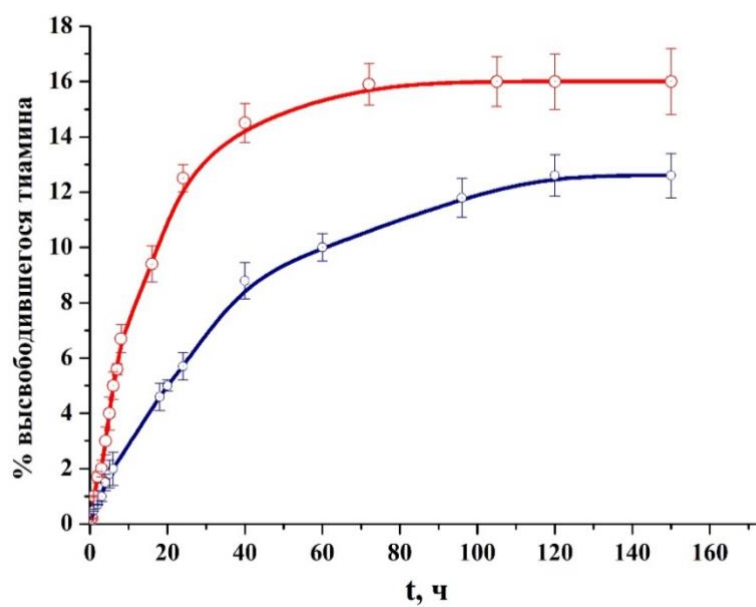
Как показали исследования магнитных свойств, намагниченность у всех композитов Beta- Fe_3O_4 одинаковая, не зависимо от содержания в них магнетита, при этом сорбционная способность полученных образцов также находится приблизительно на одном уровне, можно сделать вывод о том, что увеличение содержания магнетита выше 10–12 масс. % нецелесообразно [2].

На **рисунке 28** показаны профили высвобождения из исходного цеолита Beta и нанокомпозита Beta- Fe_3O_4 , загруженных модельным лекарственным препаратом

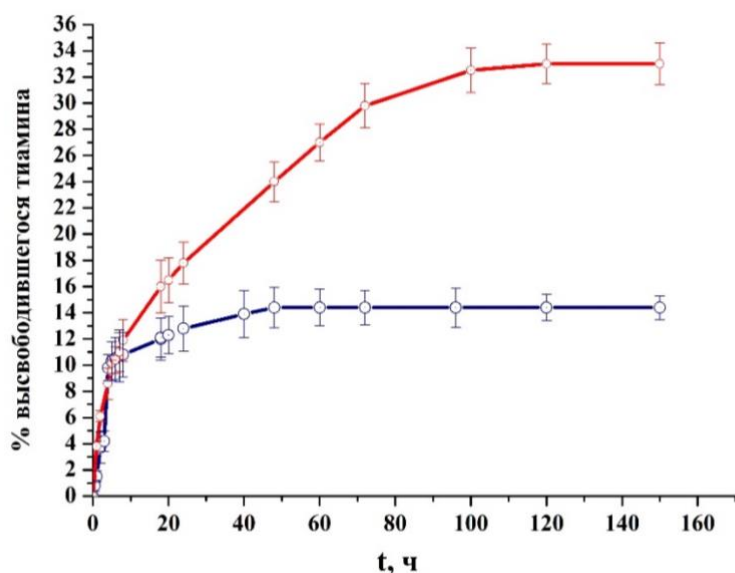
тиамином гидрохлоридом в синтетической биологической жидкости с различным рН.

Данные **рисунка 28** свидетельствуют о том, что происходит пролонгированный выход тиамин из цеолита Beta. При значениях рН 5,2 высвобождается 11 % адсорбированного вещества, в то время как при значениях рН 7,4 десорбируется 16 %. Равновесие в обеих средах достигается в течение 5 часов.

Как видно из **рисунка 28**, профили высвобождения имеют две стадии. Первая стадия относится к быстрому процессу массопереноса тиамин. На **рисунке 2 а** в течение первых 60 мин из Beta удаляется 8 % адсорбированного вещества при рН 5,2 и 10 % при рН 7,4. Затем кривая плавно переходит во вторую стадию, на которой происходит пролонгированное высвобождение лекарственного вещества. Процент высвободившегося тиамин достигает максимального значения — 12 % при рН 5,2 и 16 % при рН 7,4 и сохраняется в течение длительного времени. Адсорбционное равновесие достигается в течение 5 ч для двух сред.



а



б

Рисунок 28. — Кинетические кривые десорбции тиамина гидрохлорида биологической среде с рН 7,4 и 5,2 образцами: а — Beta; б — Beta-Fe₃O₄
— — рН 5,2; — — рН 7,4

На **рисунке 28 б** первая стадия массопереноса протекает в 20 раз быстрее и тот же процент высвобождения тиамина (10 %) и образца Beta-Fe₃O₄ достигается в течение первых 5 мин при рН 7,4 и 5,2. Затем кривая плавно переходит во вторую стадию, на которой происходит пролонгированное высвобождение лекарственного вещества. Процент высвободившегося тиамина достигает максимального значения — 14,5 % при рН 7,4 и 35 % при рН 5,2 и сохраняется в течение длительного времени. Адсорбционное равновесие при рН 7,4 достигается в течение 100 мин и при рН 5,2 за 190 мин. 100 % выход адсорбированного тиамина не достигается, вероятно, вследствие наличия у композита извилистой системы каналов.

Обычно, в месте воспалительного процесса кислотность окружающей ткани (рН) увеличивается и держится в области 5,2. Поэтому многие матрицы, например, мезопористый диоксид кремния, модифицируют функциональными группами, обладающими чувствительностью к изменению рН среды. Уникальной особенностью цеолитов является их поверхность, на которой находится большое

количество Льюисовских и Бренстедовских кислотных и основных центров различной силы, благодаря которым поверхность цеолитов не требует дополнительной функционализации. А изменяя условия обработки можно настроить свойства поверхности под определенную задачу.

3.3.2 Исследование кинетики адсорбции и десорбции (высвобождения)

5-фторурацила

В работе [184] было обнаружено, что в водных растворах, в зависимости от значений pH среды, могут образовываться различные таутомерные формы фторурацила, характеризующиеся различными положениями максимума поглощения в УФ-диапазоне. В водных растворах, в зависимости от pH среды, могут образовываться различные таутомерные формы фторурацила, которые характеризуются различным положением максимума поглощения в УФ-диапазонах [184].

На **рисунке 29** показаны УФ-спектры препарата 5-ФУ в растворах с различным значением pH среды (5, 7, 11). В кислой среде (pH 5) максимум поглощения 5-ФУ соответствует длине волны 264 нм, в нейтральной (pH 7) — 266 нм, в щелочной (pH 11) пик поглощения смещается на 276 нм (**таблица 10**).

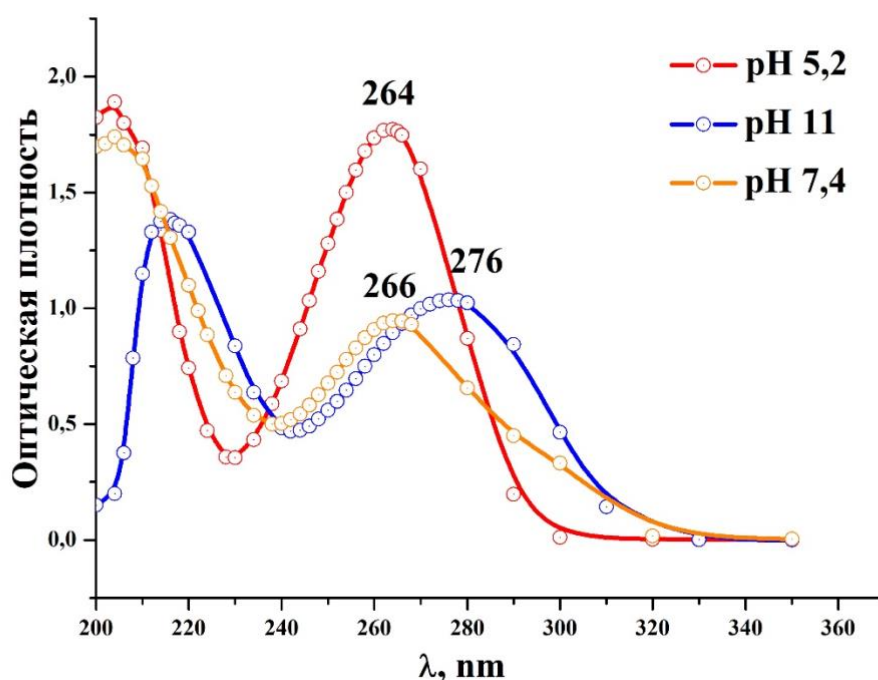


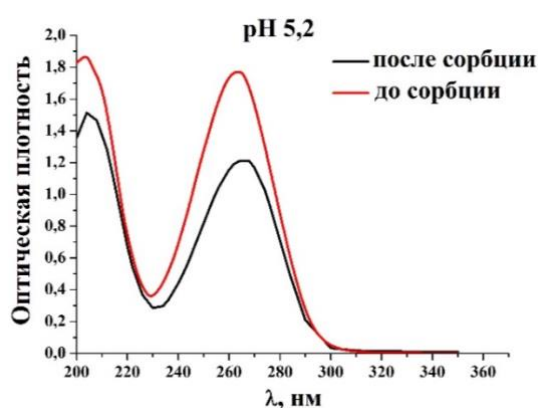
Рисунок 29. — Уф-спектры препарата 5-ФУ в кислой, нейтральной и щелочной среде

Таблица 10. — Значения максимальной оптической плотности 5-ФУ

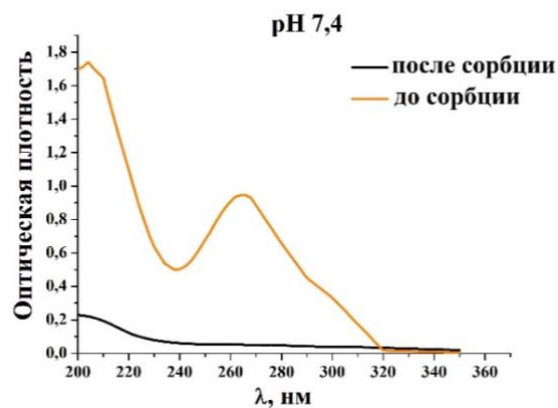
Среда (pH)	Длина волны, нм
5,2	264
7,4	266
11,0	276

В исследовании была оценена сорбционная способность цеолита Beta по отношению к лекарственному веществу 5-ФУ в средах с различной кислотностью. По методике, описанной в пункте **2.8.1** цеолит Beta был обработан кислым, нейтральным и щелочным растворами 5-ФУ. На **рисунке 30** изображены УФ-спектры растворов 5-ФУ до и после сорбции на цеолите H-Beta. Максимальная адсорбция 5-ФУ происходит в нейтральной среде при pH 7 (17,3 мг/г). В кислой среде адсорбируется меньшее количество 5-ФУ (11,2 мг/г), что может быть связано с диссоциацией нейтральной молекулы 5-ФУ и отталкиванием анионной формы от отрицательно заряженной поверхности нанокompозита. В щелочной среде

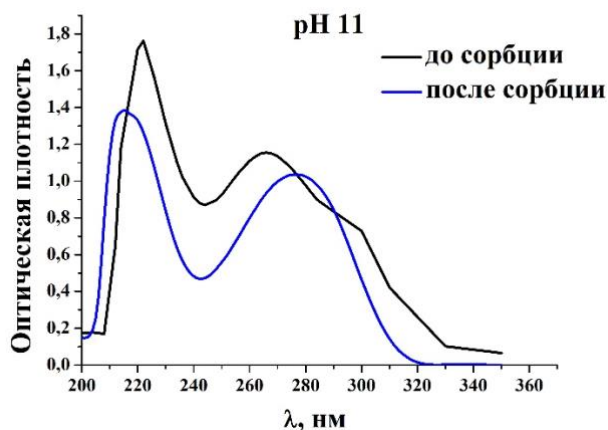
становится невозможным определить количество адсорбированного препарата, поскольку при длине волны 276 нм, соответствующей максимуму поглощению 5-ФУ при рН 11 (**рисунок 30**), количество 5-ФУ в растворе после сорбции увеличивается по сравнению количеством 5-ФУ в растворе до сорбции (**рисунок 30 в**). Следовательно, можно сделать вывод, что наиболее подходящей средой для сорбции 5-ФУ является нейтральная среда с рН 7, в данном случае, в качестве растворителя была использована деионизированная вода.



а



б



в

Рисунок 30. — УФ-спектры растворов 5-ФУ до и после сорбции цеолитом Beta: а) кислая среда — рН 5; б) нейтральная среда — рН 7; щелочная среда — рН 11

Для исследования процесса десорбции 5-ФУ из матрицы Beta-Fe₃O₄, систему Beta-Fe₃O₄-5-ФУ инкубировали в растворах среды организма с pH 7,4 и 5,2 при 37 °C (**рисунок 31**). Количество высвободившегося 5-ФУ оценивали с помощью спектофотометрии в УФ диапазоне. В течение 250 мин около 45 % 5-ФУ высвободилось из нанокompозита Beta-Fe₃O₄ при pH 5,2, в то время как около 34 % 5-ФУ высвободилось из раствора с pH 7,4. Эти результаты показывают, что высвобождение 5-ФУ из нанокompозитов Beta-Fe₃O₄ является чувствительным к pH, и когда pH снижается, наблюдается ускоренное высвобождение. Причиной увеличения высвобождения лекарства в кислой среде может быть изменение водородного связывания между нанокompозитом и 5-ФУ. Можно предположить, что это замедленное высвобождение 5-ФУ будет поддерживать длительное воздействие ЛВ на раковые клетки, что приведет к усилению противоопухолевого действия ЛВ.

На **рисунках 31–34** представлены профили высвобождения 5-ФУ из наночастиц исходного цеолита Beta и магнитного нанокompозитота Beta-Fe₃O₄ в различных средах. На рисунке 25 показан график, обобщающий данные о высвобождении 5-ФУ из Beta и Beta-Fe₃O₄ в средах с pH 5,2 и 7,4. В обоих образцах максимальный выход 5-ФУ происходи при значениях pH 5,2.

Для анализа данных о высвобождении 5-ФУ и образцов были использованы наиболее часто используемые в литературе модели доставки лекарств: нулевого порядка, первого порядка, Хигучи и Кросмеер-Пеппа. Наилучшая линейность была обнаружена в уравнении Хигучи (**рисунок 33, таблица 11**), что указывает на то, что механизм высвобождения лекарственного средства из этих образцов контролируется диффузией. Все профили высвобождения имеют значения R² больше 0,92. Для анализа механизма высвобождения 5-ФУ и матриц результаты были подогнаны к уравнению Корсмейера-Пеппаса (**рисунок 34, таблица 11**). Табличные данные показывают, что величина показателя высвобождения «n» находятся в диапазоне от 0,12 до 0,32. Это означает, что диффузия Фика является доминирующим механизмом высвобождения лекарственного вещества. Значения n и R² для двух образцов в разных средах приведены в **таблице 11**.

Это исследование направлено на то, чтобы понять, как различные значения pH растворителя влияют на адсорбцию и десорбцию 5-ФУ в исходном цеолите Beta и цеолите Beta, допированном наночастицами Fe_3O_4 . Эти результаты показывают, что pH среды влияет не только на адсорбционную способность материала, но и на процент высвобождения 5-ФУ, загруженного в образец. По данным УФ-спектрофотометрии самая высокая адсорбция наблюдалась в нейтральной среде (pH 7,4), за которой следует кислая среда. В щелочной среде оказалось невозможным определить с помощью УФ-спектрофотометрии количество адсорбированного 5-ФУ.

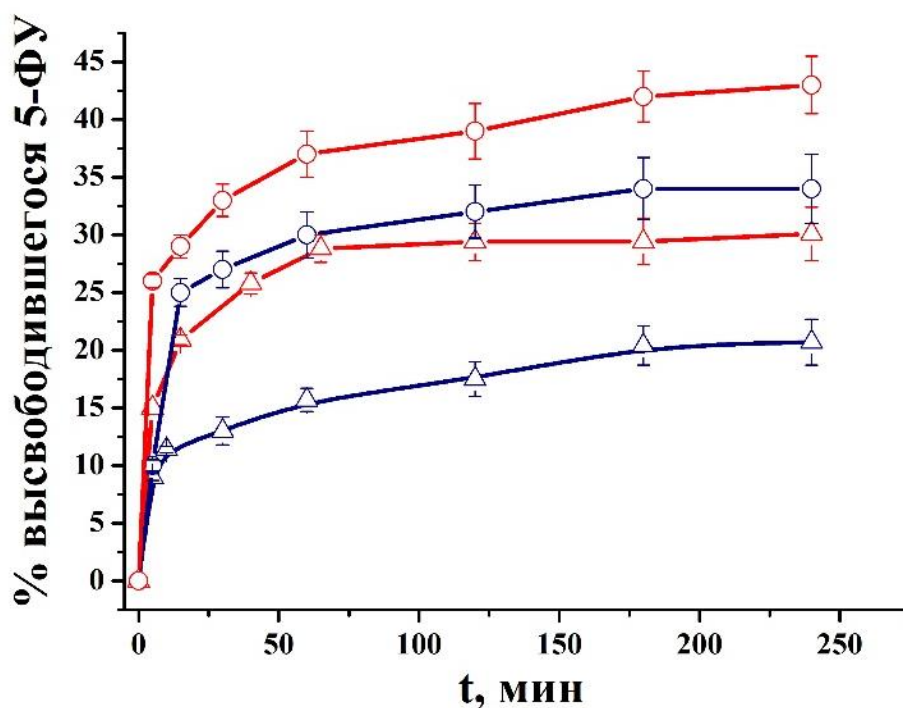


Рисунок 31. — Нулевой порядок реакции: $\circ$ — Beta- Fe_3O_4 (pH 5,2); $\circ$ — Beta- Fe_3O_4 (pH 7,4); Δ — Beta (pH 5,2); Δ — Beta (pH 7,4)

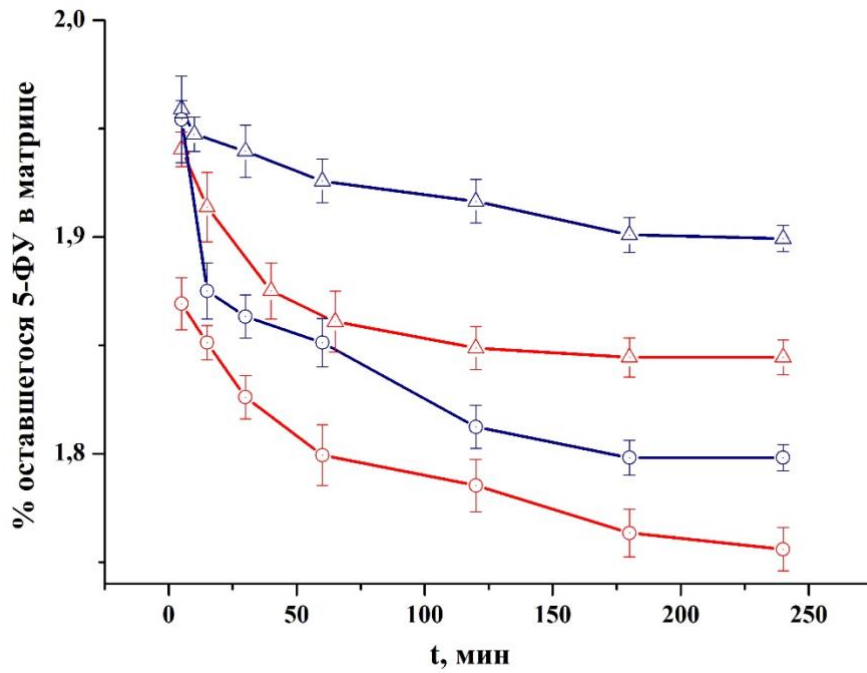


Рисунок 32. — Первый порядок реакции: $\circ$ — Beta-Fe₃O₄ (pH 5,2);
 $\circ$ — Beta-Fe₃O₄ (pH 7,4); Δ — Beta (pH 5,2); Δ — Beta (pH 7,4)

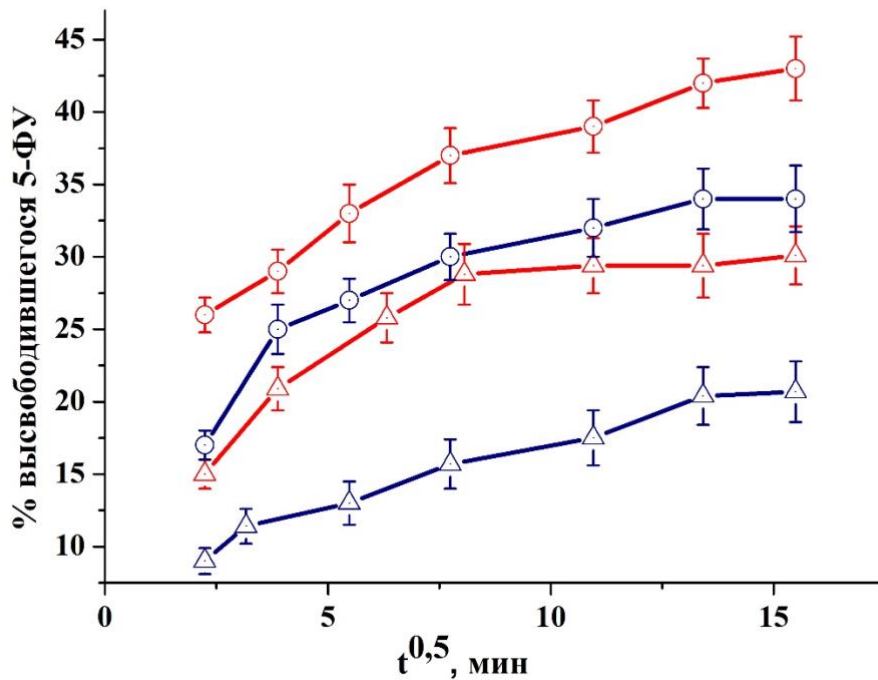


Рисунок 33. — Модель Хигучи: $\circ$ — Fe₃O₄ (pH 5,2); $\circ$ — Beta-Fe₃O₄ (pH 7,4);
 Δ — Beta (pH 5,2); Δ — Beta (pH 7,4)

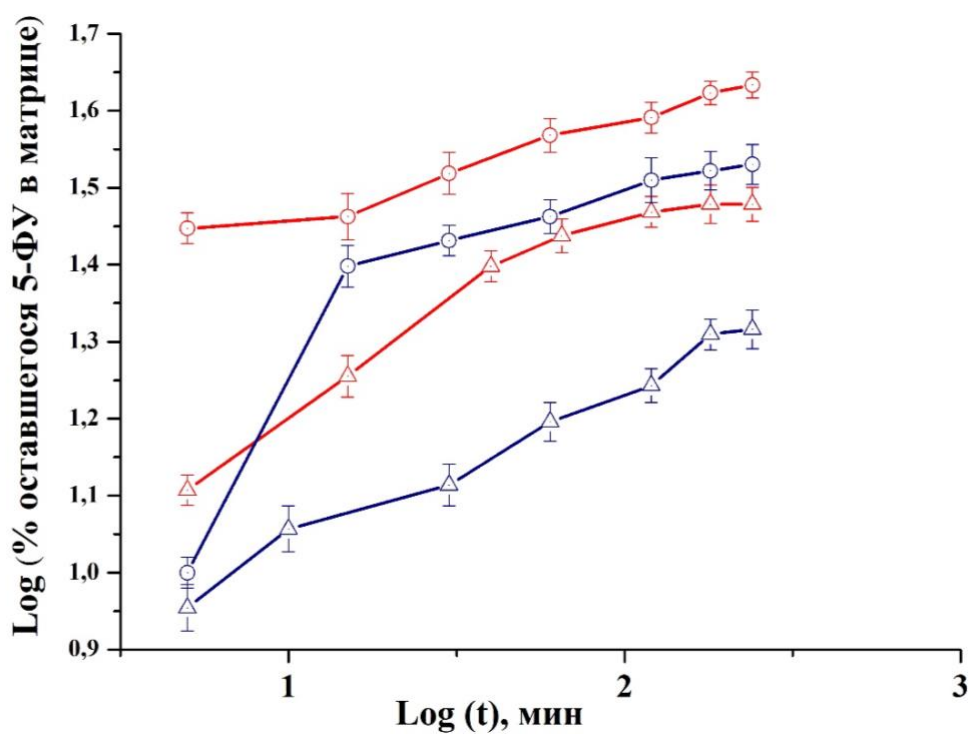


Рисунок 34. — Модель Корсмеер-Пеппа: ○ — Beta-Fe₃O₄ (pH 5,2);
○ — Beta-Fe₃O₄ (pH 7,4); △ — Beta (pH 5,2); △ — Beta (pH 7,4)

Таблица 11. — Исследование кинетики высвобождения из Beta и Beta-Fe₃O₄

Образец	pH	Нулевой порядок		Первый порядок		Модель Хигучи		Модель Корсмеера-Пеппа		
		K ₀ , мин ⁻¹	R ²	K ₁ ·10 ⁻³ , мин ⁻¹	R ²	K _h , мин ^{1/2}	R ²	n	K ⁿ , мин ⁻ⁿ	R ²
Beta	7,4	0,047	0,89	-0,2	0,90	0,865	0,97	0,21	0,82	0,99
Beta	5,2	0,061	0,63	-0,3	0,65	1,00	0,96	0,23	0,99	0,93
Beta-Fe ₃ O ₄	7,4	0,101	0,71	-0,6	0,76	1,68	0,92	0,32	0,90	0,90
Beta-Fe ₃ O ₄	5,2	0,062	0,87	-0,4	0,86	1,265	0,95	0,12	1,35	0,97

3.3.3 Исследование кинетика адсорбции органического красителя — метиленового голубого

Условия проведения экспериментов по сорбции метиленового голубого на цеолите Beta и нанокompозите Beta-Fe₃O₄ представлены в разделе 2.8.2. Экспериментальные данные представлены в таблицах 12, 13

Таблица 12. — Сорбция ионов метиленового голубого цеолитом Beta

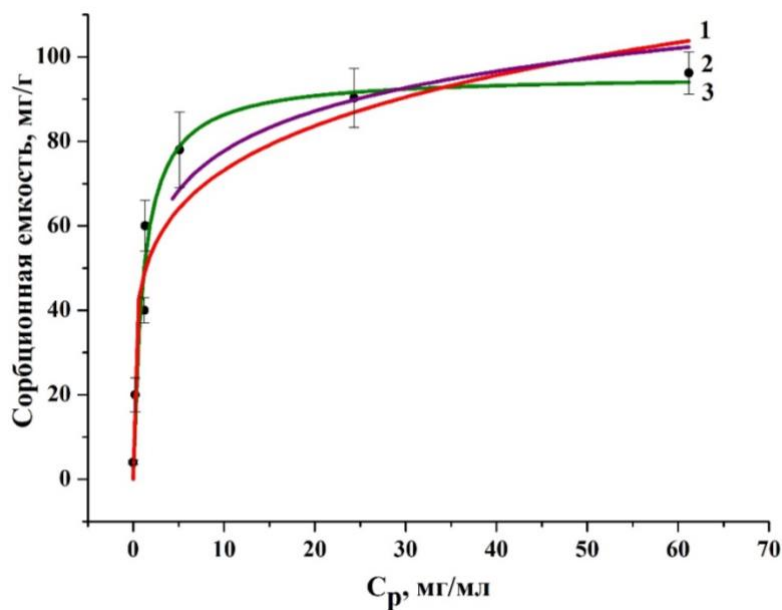
№	Исходная концентрация в растворе, мг/л	Равновесная концентрация в жидкой фазе, мг/л	Сорбционная емкость, мг/г	R ² , %
1	10	0,01	4,0	99,9
2	50	0,2	19,9	99,6
3	100	1,2	39,5	99,8
4	150	1,3	59,5	99,1
5	200	5,1	68,0	97,5
6	250	24,3	90,3	90,3
7	300	62,0	95,2	79,4

Таблица 13. — Сорбция ионов метиленового голубого образцом Beta-Fe₃O₄

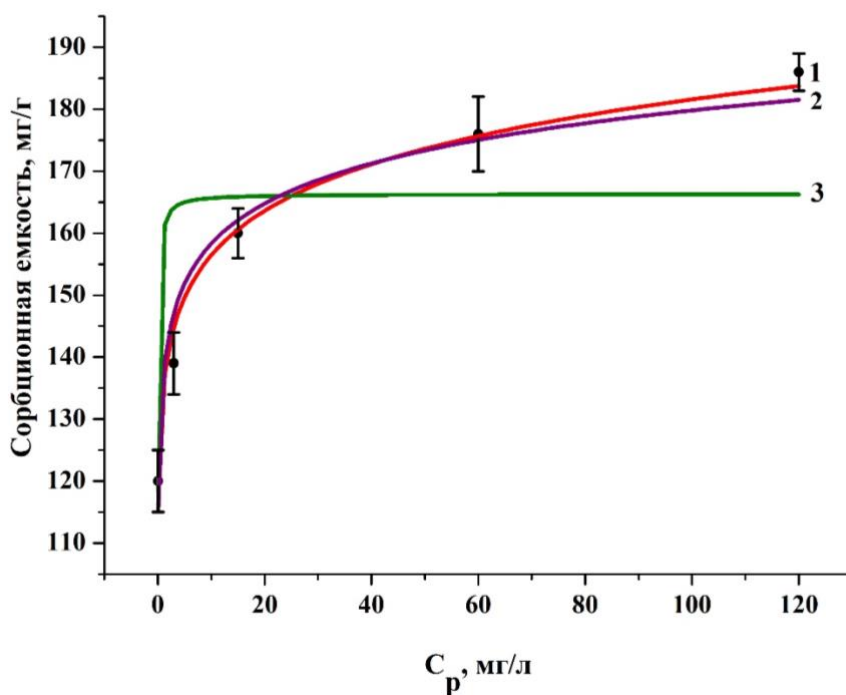
№	Исходная концентрация в растворе, мг/л	Равновесная концентрация в жидкой фазе, мг/л	Сорбционная емкость, мг/г	R ² , %
1	300	0,1	120	100,0
2	350	3,2	139	99,9
3	400	15,7	160	96,1
4	450	60,3	176	86,6
5	500	120,1	186	76,0

Построены равновесные изотермы адсорбции метиленового голубого цеолитом Beta и нанокompозитом Beta-Fe₃O₄ (**рисунок 35**). Предел насыщения для цеолита Beta достигается при исходной концентрации раствора МГ 300 мг/л (**рисунок 35 а**), а для Beta-Fe₃O₄ при исходной концентрации МГ 500 мг/л (**рисунок 35 б**). При этом адсорбционная способность Beta возрастает с 4,0 до 95,2 мг/г при увеличении концентрации красителя МГ с 10 до 300 мг/л. Адсорбционная

способность Beta-Fe₃O₄ также возрастает с 120 до 186 мг/г при увеличении концентрации красителя МГ с 300 до 600 мг/л.



а



б

Рисунок 35. — Равновесные изотермы адсорбции метиленового голубого образцами Beta и Beta-Fe₃O₄: ● — экспериментальные данные; 1 — изотерма Темкина; 2 — изотерма Фрейндлиха; 3 — изотерма Ленгмюра [185]

Максимальная степень адсорбции ($R \sim 99\%$) цеолитом Beta достигается в растворах с исходной концентрацией МГ до 150 мг/л, а наноккомпозитом Beta-Fe₃O₄ достигается в растворах с исходной концентрацией МГ до 300 мг/л.

Для корреляции адсорбционной способности и концентрации остаточного адсорбата были применены нелинейные модели изотермы Ленгмюра Фрейндлиха и Темкина. Модель наиболее подходящей изотермы оценена путём сравнения коэффициентов корреляции R^2 . График и зависимости равновесной сорбционной емкости (q_p) от равновесной концентрации в жидкой фазе (C_p) с использованием экспериментальных данных и предсказанных нелинейных моделей показаны на рисунке 35.

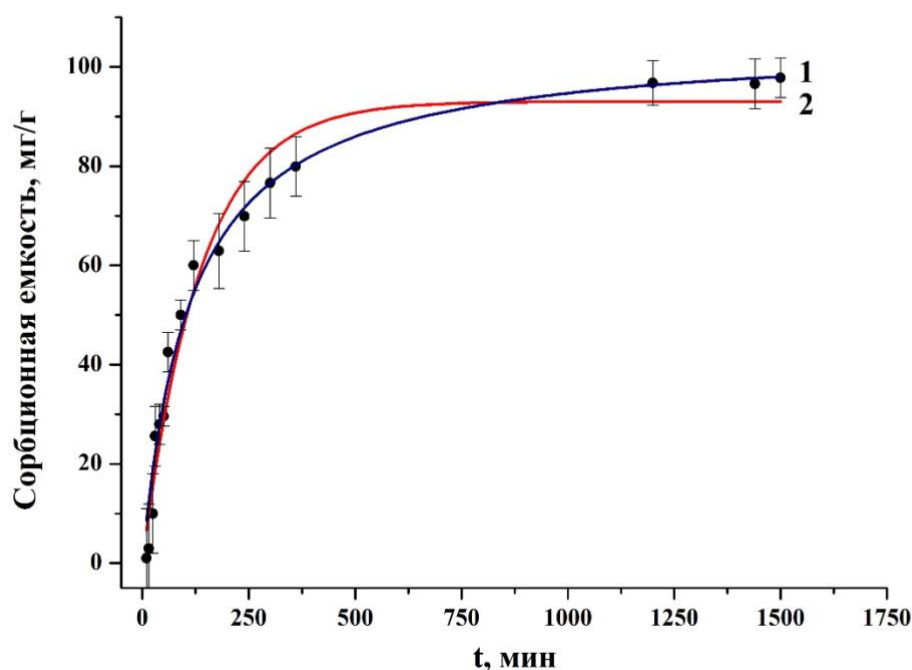
Константы уравнений и коэффициенты корреляции суммированы в таблице 14, из которой видно, что среди трех нелинейных моделей изотерма Фрейндлиха наилучшим образом описывает адсорбционную систему Beta-Fe₃O₄ — МГ. Также значения $1/n < 1$, свидетельствует о прочной адсорбционной связи в результате сильного межмолекулярного притяжения. Равновесная адсорбция на цеолите Beta достоверно описывается с помощью изотермы Ленгмюра. Значение коэффициента разделения (R_L) соответствует 0,016, что говорит о благоприятной природе адсорбции.

Таблица 14. — Константы уравнений изотерм сорбции МГ образцами Beta и Beta-Fe₃O₄ [185]

Образцы	Уравнение Ленгмюра			Уравнение Фрейндлиха			Уравнение Темкина			$q_{\text{экс}}$, мг/г
	q_m , мг/г	K_L	R^2	K_F	n	R^2	B_T , л/г	A_T	R^2	
Beta	97,1	1,0	0,99	46,9	5,2	0,80	9,3	$2,2 \cdot 10^6$	0,94	96,8
Beta- Fe ₃ O ₄	166,3	4,7	0,47	124,8	15,4	0,98	13,6	30,8	0,94	186,0

Для обработки кинетических данных были применены модели псевдопервого и псевдовторого порядков (**рисунок 36**). Как и модель ППП, модель ПВП, предполагает, что химическая реакция обмена лимитирует процесс сорбции.

Расчетные значения сорбционной емкости (q_p) определяли из уравнений ППП и ПВП (**таблица 15**). Они должны быть близкими к экспериментальным данным. Для Beta-Fe₃O₄ модель ПВП отлично коррелирует с экспериментальными данными и указывает, что хемосорбция является шагом, ограничивающим скорость сорбции. Экспериментальные и расчетные адсорбционные емкости очень близки, что подтверждает применимость этой модели для описания данных адсорбции. Лимитирующая стадия хемосорбции МГ цеолитом Beta адекватнее описывается моделью ППП.



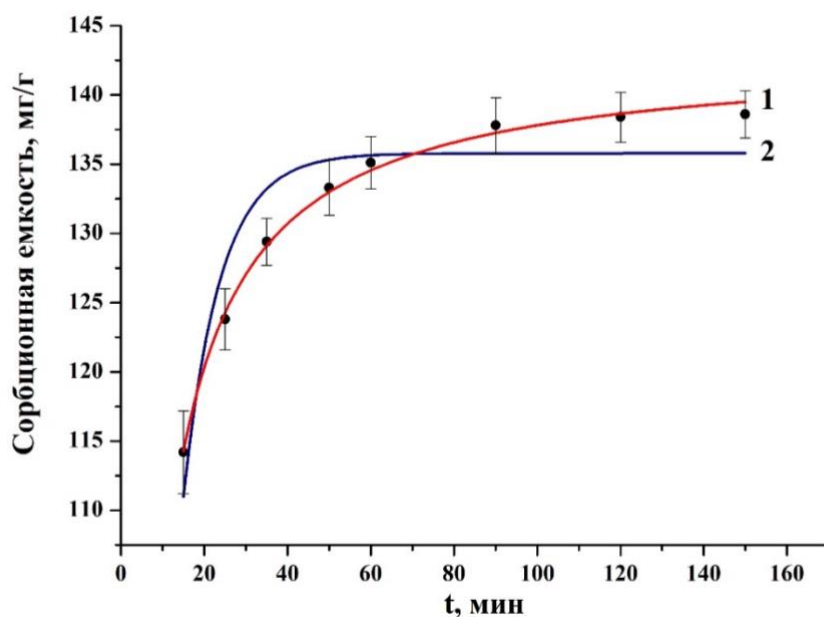


Рисунок 36. — Интегральные кинетические кривые сорбции МГ образцами:

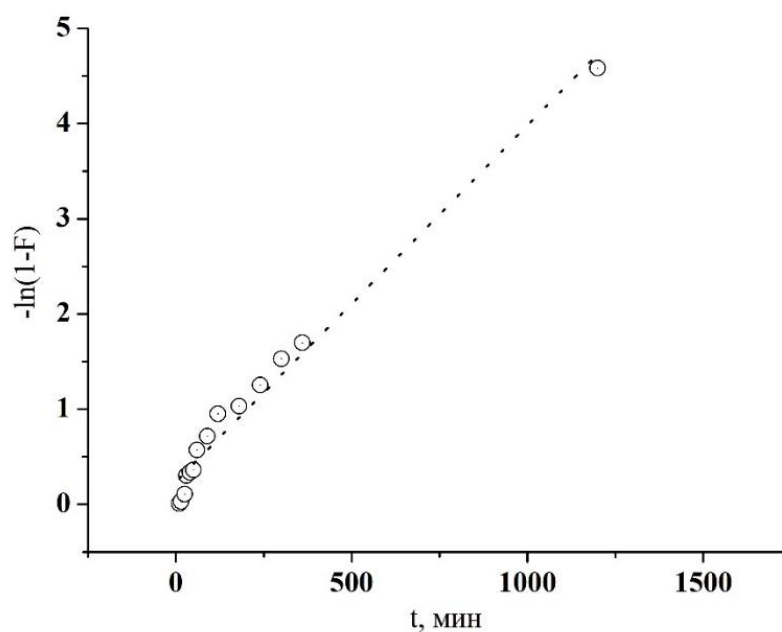
а) Beta: ● — экспериментальные данные; 1 — модель ППП; 2 — модель ПВП,

б) Beta-Fe₃O₄: ● — экспериментальные данные 1 — модель ПВП;

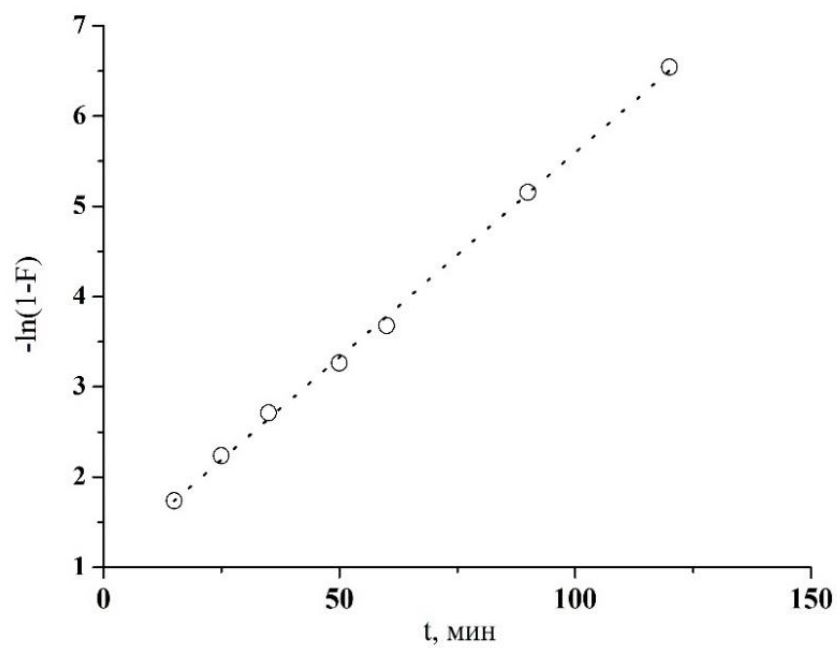
2 — модель ППП [185]

Для оценки вклада внутри- и внешнEDIффузионного лимитирования использовали кинетические данные в координатах $-\ln(1-F)$ от t и q_t от $t^{1/2}$. Кинетические кривые, представленные на **рисунке 37** для цеолита Beta и нанокомпозита Beta-Fe₃O₄, имеют нелинейные зависимости. Это означает, что скорость адсорбции МГ ограничена одновременно внешней и внутренней диффузией. Внутрочастичная кинетическая модель сорбции МГ образцами Beta и Beta-Fe₃O₄ представлена на **рисунке 38**. Как видно из графиков указанные зависимости являются мультилинейными. Начальная стадия адсорбции для Beta и Beta-Fe₃O₄ относительно быстрая. Составляет от 0 до 25 мин для Beta и от 0 до 35 минут для Beta-Fe₃O₄, что связано с быстрой диффузией МГ из водной фазы на внешнюю поверхность образцов. Вторая стадия представляет собой медленную адсорбцию и составляет от 25 до 360 мин для Beta и от 35 до 90 мин для Beta-Fe₃O₄, что можно объяснить внутрочастичной диффузией молекул МГ в пористую структуру образцов. Другими словами, когда адсорбция на внешней поверхности стала насыщенной, ионы метиленового голубого проникли в поры адсорбента

и были адсорбированы внутренней поверхностью пор. Таким образом, эти результаты подтверждают, что процесс идёт в смешаннодиффузионном режиме, т. е. контролируется диффузией в пленке раствора и диффузией в зерне сорбента. Полученные зависимости позволяют сделать вывод о том, что достижение равновесия на цеолите Beta происходит за 360 мин, а на нанокompозите Beta-Fe₃O₄ в четыре раза быстрее, то есть за 90 мин. Параметры модели внутричастичной диффузии представлены в **таблице 15**.

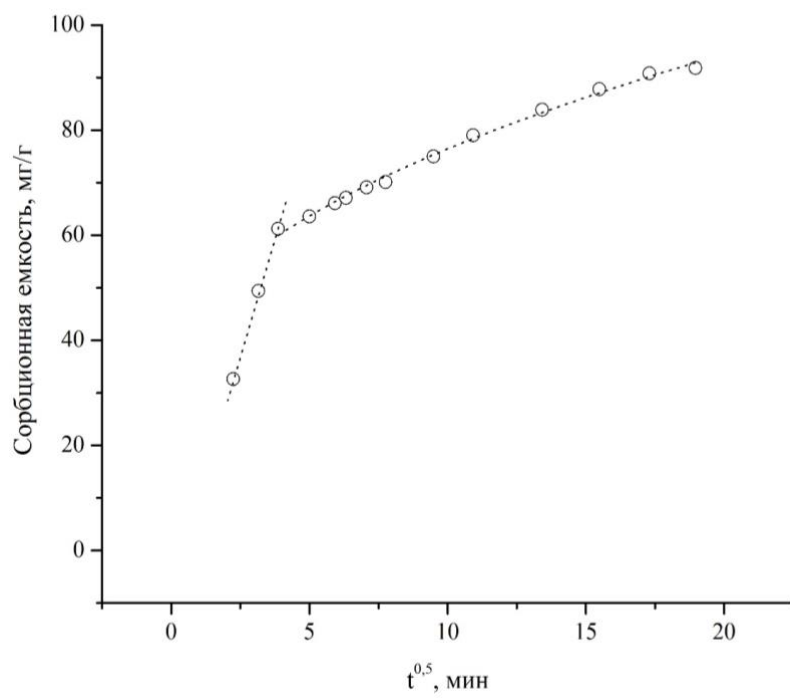


а

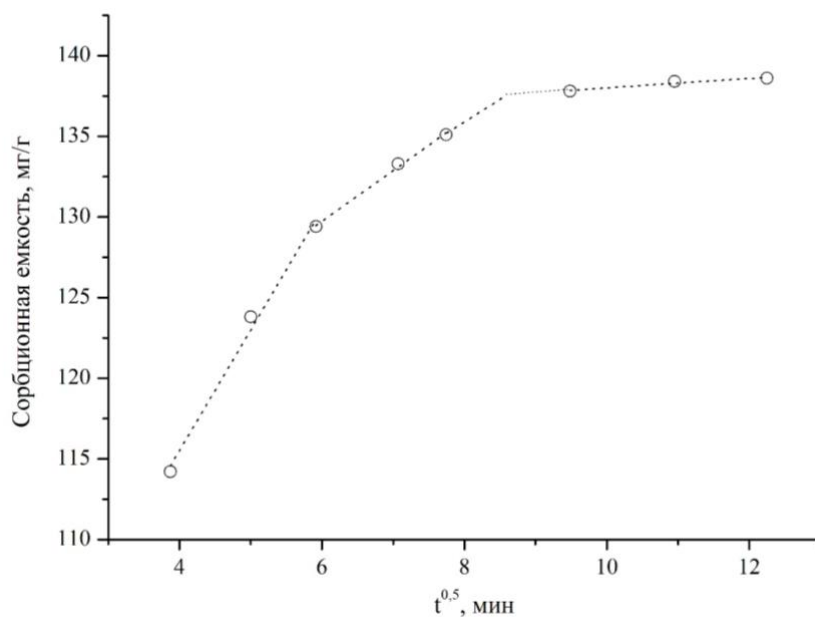


б

Рисунок 37. — Зависимость $-\ln(1-F)$ от t при сорбции МГ образцами:
а — Beta; б — Beta-Fe₃O₄



а



б

Рисунок 38. — Зависимость q_t от $t^{1/2}$ для сорбции МГ образцами:
а — Beta; б — Beta-Fe₃O₄ [187]

Таблица 15. — Параметры диффузионной и кинетических моделей сорбции МГ на образцах Beta и Beta-Fe₃O₄ [185]

Образец	Внутричастичная диффузионная модель			Модель ППП			Модель ПВП		
	K_d , мг/(г·мин ^{0.5})	A	R ²	$Q_{расч}$, мг/г	k_1 , мин ⁻¹	R ²	$Q_{расч}$, мг/г	K_2 , г/мг·мин	R ²
Beta	53,8	2,13	0,99	93,1	0,007	0,97	105,4	$8,6 \cdot 10^{-5}$	0,98
Beta-Fe ₃ O ₄	1,27	0,04	0,99	135,7	0,11	0,86	142,9	0,002	0,99

3.3.4 Исследование кинетика адсорбции тяжелых металлов

Условия проведения экспериментов по сорбции ионов свинца и меди на цеолите Beta и нанокompозите Beta-Fe₃O₄ представлены в разделе **2.8.3**. Экспериментальные данные представлены в **таблицах 16, 17**

Таблица 16. — Сорбция ионов свинца цеолитом Beta

№	Исходная концентрация Pb(NO₃)₂ в растворе, мг/л	Равновесная концентрация Pb²⁺ в жидкой фазе, мг/л	Сорбционная емкость, мг/г	R², %
1	200	3,87	47,7	97,0
2	300	30,9	65,5	84,1
3	350	41,8	71,2	78,7
4	400	60,1	76,3	76,1
5	450	84,7	77,1	69,6

Таблица 17. — Сорбция ионов свинца наноккомпозитом Beta-Fe₃O₄

№	Исходная концентрация Pb(NO₃)₂ в растворе, мг/л	Равновесная концентрация Pb²⁺ в жидкой фазе, мг/л	Сорбционная емкость, мг/г	R², %
1	200	0	49,3	100
2	300	3,7	77,2	98,1
3	350	8,1	84,7	96,3
4	400	25,4	90,3	90,0
5	450	39,2	95,6	86,0
6	500	53,3	103,0	82,8
7	550	60,0	112,5	82,4
8	600	84,8	112,1	76,8

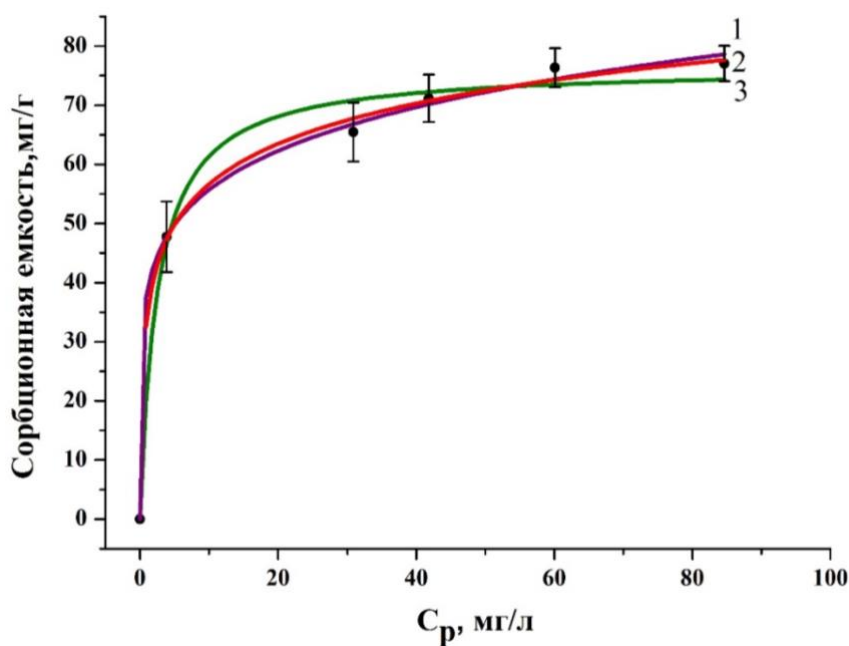
Построены равновесные изотермы адсорбции ионов свинца цеолитом Beta и наноккомпозитом Beta-Fe₃O₄ (**рисунк 39**). Предел насыщения для цеолита Beta достигается при исходной концентрации раствора Pb²⁺ 450 мг/л, а для Beta-Fe₃O₄ при исходной концентрации Pb²⁺ 550 мг/л.

С увеличением исходной концентрации ионов свинца в растворе с 123,2 до 278,2 мг/л сорбционная емкость Beta возрастает с 47,7 до 77,1 мг/г.

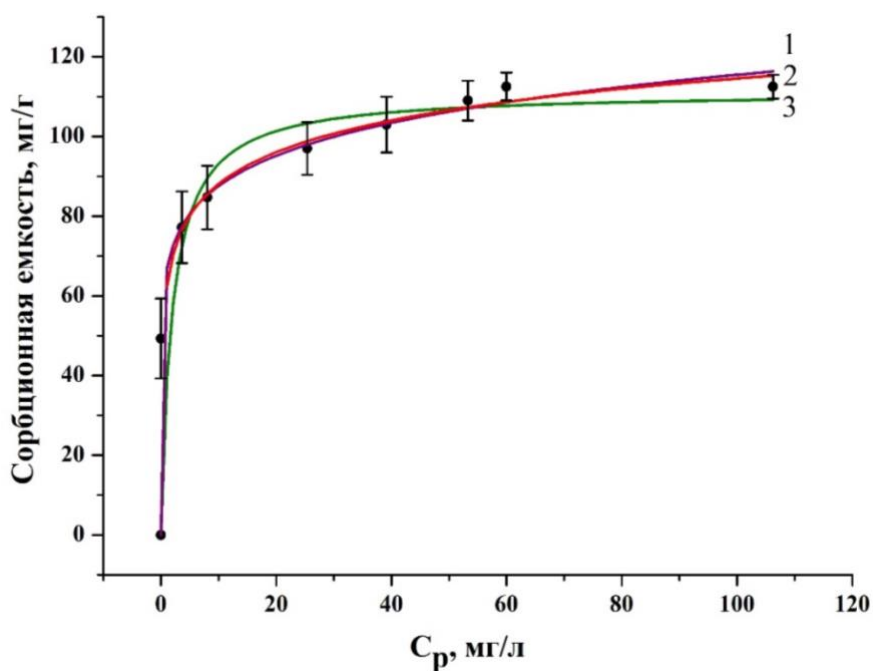
Адсорбционная способность Beta-Fe₃O₄ также возрастает с 77,2 до 112,1 мг/г при увеличении концентрации ионов свинца с 196,6 до 365 мг/л.

Максимальная степень адсорбции ($R \sim 97\%$) цеолитом Beta достигается в растворах с исходной концентрацией Pb(NO₃)₂ до 200 мг/л, а наноккомпозитом Beta-Fe₃O₄ достигается в растворах с исходной концентрацией Pb(NO₃)₂ до 350 мг/л

Для корреляции адсорбционной способности и концентрации остаточного адсорбата были применены нелинейные модели изотермы Ленгмюра Фрейндлиха и Темкина (**рисунок 39**). Константы уравнений и коэффициенты корреляции суммированы в **таблице 18**, из которой видно, что среди трех нелинейных моделей изотерма Фрейндлиха наилучшим образом описывает обе адсорбционные системы Beta — Pb²⁺ и Beta-Fe₃O₄ — Pb²⁺. Также значения $1/n < 1$, свидетельствует о прочной адсорбционной связи в результате сильного межмолекулярного притяжения.



а



б

Рисунок 39. — Равновесные изотермы адсорбции ионов свинца образцами: а – Beta; б – Beta-Fe₃O₄. ● — экспериментальные данные; 1 — изотерма Фрейндлиха; 2 — изотерма Темкина; 3 — изотерма Ленгмюра

Таблица 18. — Константы уравнений изотерм сорбции свинца образцами Beta и Beta-Fe₃O₄

Образцы	Уравнение Ленгмюра			Уравнение Фрейндлиха			Уравнение Темкина			Q _{расч} , мг/г
	q _m , мг/г	K _L	R ²	K _F	n	R ²	B _T	A _T	R ²	
Beta	76,5	0,4	0,98	38,4	6,2	0,99	9,8	31,8	0,99	77,1
Beta-Fe ₃ O ₄	111,2	0,5	0,98	66,4	8,3	0,99	11,5	210,8	0,99	112,5

Для обработки кинетических данных были применены модели псевдопервого и псевдовторого порядков (**рисунок 40**). Как и модель ППП, модель ПВП, предполагает, что химическая реакция обмена лимитирует процесс сорбции. Расчетные значения сорбционной емкости (q_p) определяли из уравнений ППП и ПВП (**таблица 19**). Они должны быть близкими к экспериментальным данным. Для Beta-Fe₃O₄ модель ПВП отлично коррелирует с экспериментальными данными

и указывает, что хемосорбция является шагом, ограничивающим скорость сорбции. Экспериментальные и расчетные адсорбционные емкости очень близки, что подтверждает применимость этой модели для описания данных адсорбции. Лимитирующая стадия хемосорбции ионов Pb^{2+} на цеолите Beta описывается моделью ППП.

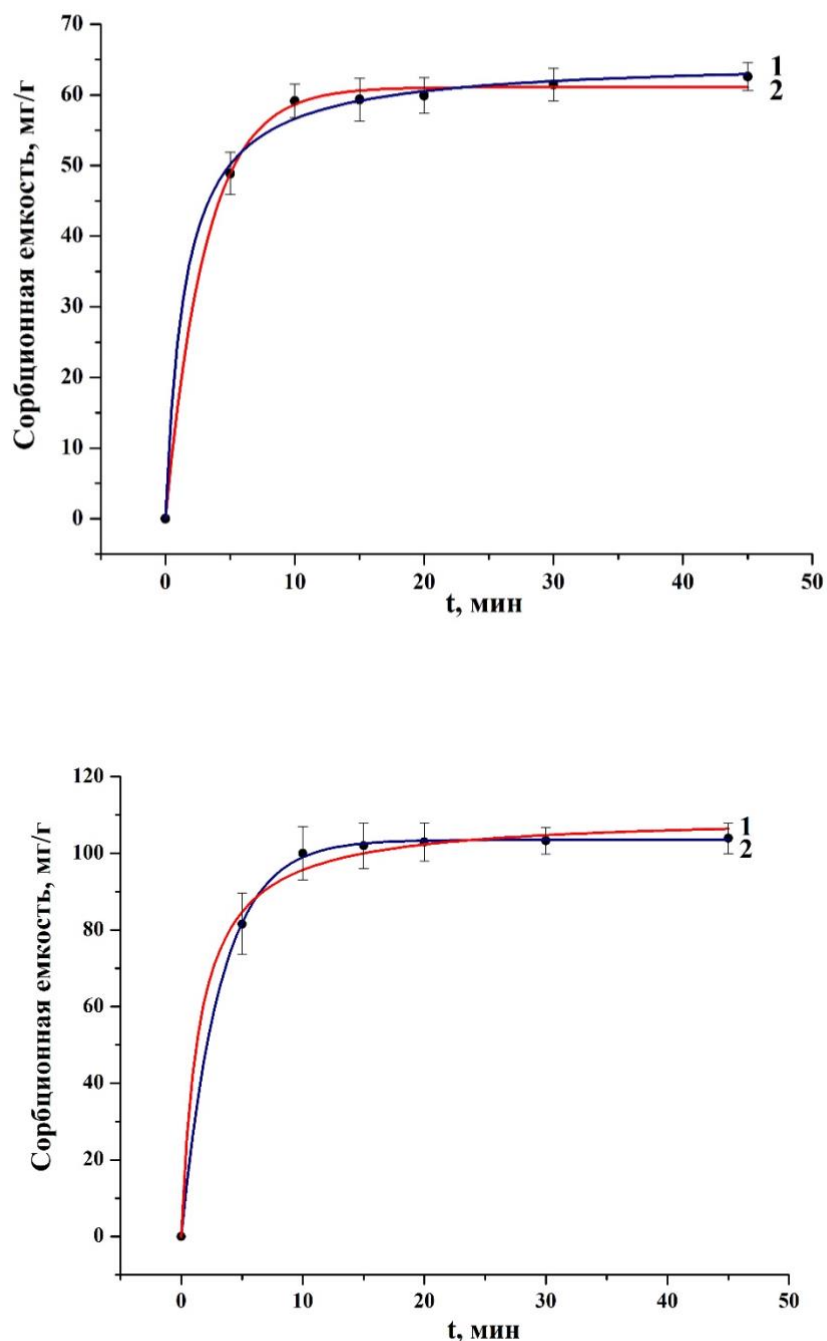
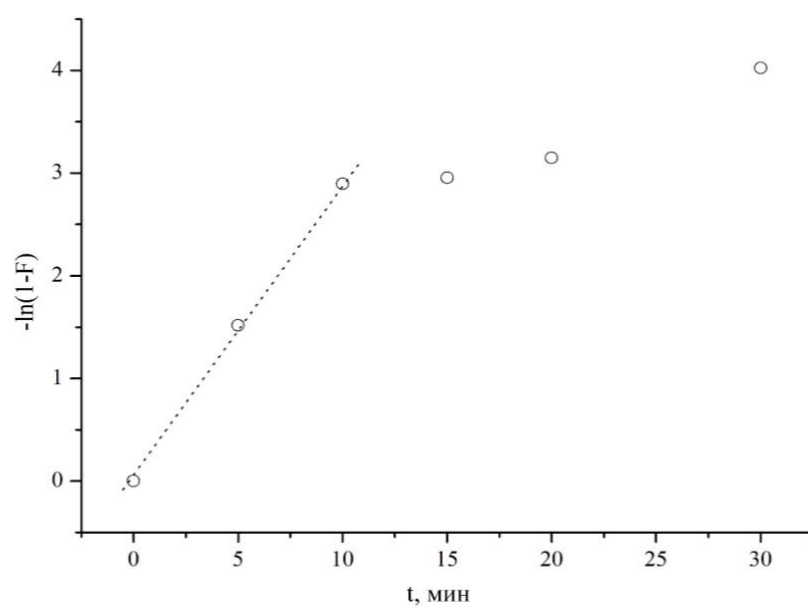


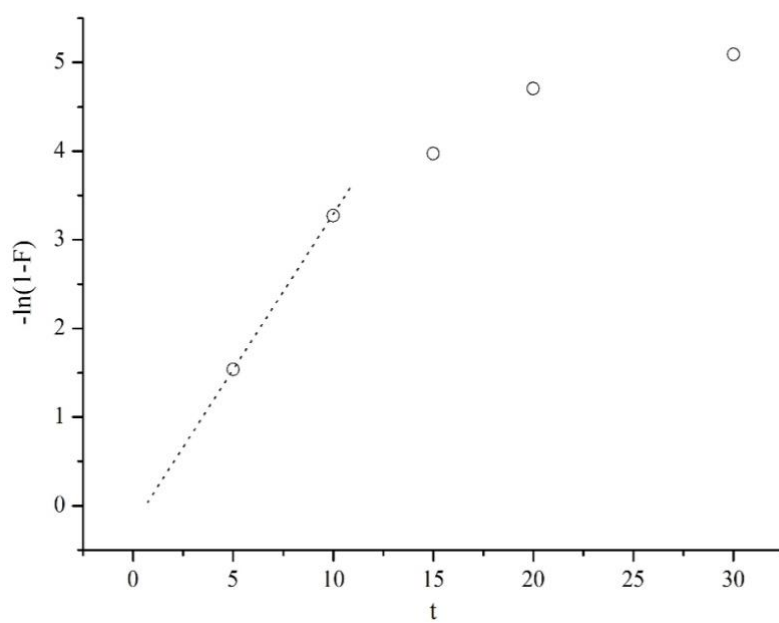
Рисунок 40. — Интегральные кинетические кривые сорбции ионов свинца образцами: а – Beta; б – Beta-Fe₃O₄. ● — экспериментальные данные; 1 — кинетическая модель ПВП; 2 — кинетическая модель ППП

Для оценки вклада внутри- и внешнеллиффузионного лимитирования использовали кинетические данные в координатах $-\ln(1-F)$ от t и q_t от $t^{1/2}$. Кинетические кривые, представленные на **рисунке 41** для цеолита Beta и нанокомползита Beta-Fe₃O₄ имеют нелинейные зависимости. Это означает, что скорость адсорбции МГ ограничена одновременно внешней и внутренней диффузией

Внутричастичная кинетическая модель сорбции ионов Pb²⁺ на образцах Beta и Beta-Fe₃O₄ представлена на **рисунке 42**. Как видно из графиков указанные зависимости являются мультилинейными. Начальная стадия адсорбции для Beta и Beta-Fe₃O₄ относительно быстрая. Составляет от 0 до 10 мин для Beta и Beta-Fe₃O₄, что связано с быстрой диффузией ионов Pb²⁺ из водной фазы на внешнюю поверхность образцов. Вторая стадия представляет собой медленную адсорбцию и составляет от 10 до 30 мин для Beta и Beta-Fe₃O₄, что можно объяснить внутричастичной диффузией молекул ионов Pb²⁺ в пористую структуру образцов. Таким образом, эти результаты подтверждают, что процесс идёт в смешаннодиффузионном режиме, т. е. контролируется диффузией в пленке раствора и диффузией в зерне сорбента. Полученные зависимости позволяют сделать вывод о том, что достижение равновесия на цеолите Beta на нанокомползите Beta-Fe₃O₄ достигается за одно и то же время (30 мин). Параметры модели внутричастичной диффузии представлены в **таблице 19**.

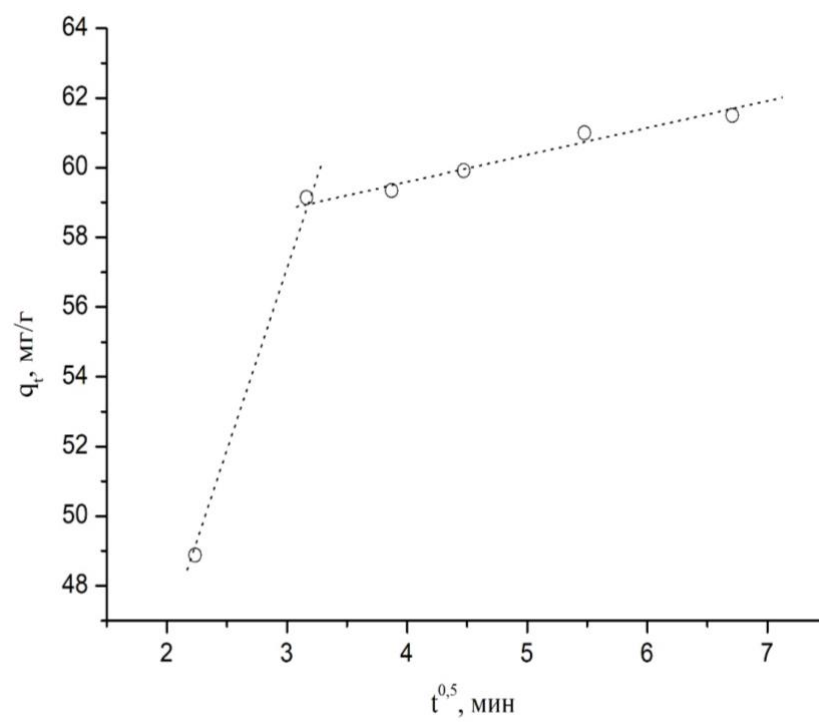


а

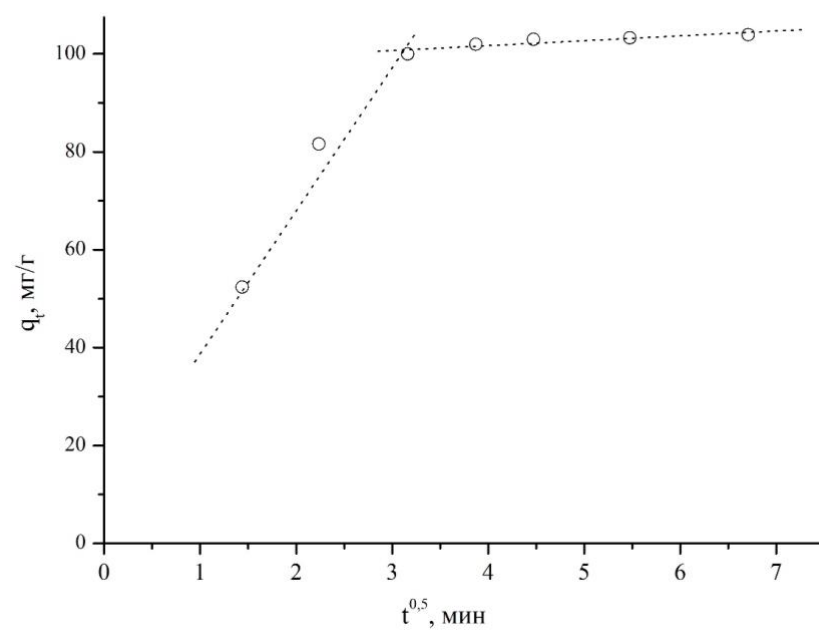


б

Рисунок 41. — Зависимость $-\ln(1-F)$ от t при сорбции ионов свинца образцами: а — Beta; б — Beta- Fe_3O_4



а



б

Рисунок 42. — Зависимость q_t от t при сорбции ионов свинца на образцах: а — Beta; б — Beta-Fe₃O₄

Таблица 19. — Параметры диффузионной и кинетических моделей сорбции МГ на образцах Beta и Beta-Fe₃O₄

Образец	Внутричастичная диффузионная модель			Модель ППП			Модель ПВП		
	K_d , мг/(г·мин ^{0.5})	A	R ²	Q _{расч.} , мг/г	k ₁ , мин ⁻¹	R ²	Q _{расч.} , мг/г	K ₂ , г/мг·мин	R ²
Beta	56,7	0,7	0,96	77,2	0,18	0,99	86,6	0,003	0,98
Beta-Fe ₃ O ₄	97,7	0,99	0,74	101,4	0,34	0,99	106,5	0,007	0,98

Также была оценена сорбционная способность образцов Beta и Beta-Fe₃O₄ по отношению ионам Pb²⁺ и Cu²⁺ по методике, описанной в разделе 2.8.3. Данные представлены в **таблице 20**. В присутствие ионов Cu²⁺ сорбционная емкость по отношению к ионам Pb²⁺ уменьшается, вероятно из-за конкурентной адсорбции между тяжелыми металлами. Радиусы ионов Pb²⁺ и Cu²⁺ равны 0,076 и 0,119 нм, а диаметр входных окон цеолита Beta равен 0,56 × 0,56 нм и 0,77 × 0,66 нм. Благодаря меньшему радиусу образцами Beta и Beta-Fe₃O₄ сортируется больше ионов свинца, чем ионов меди.

Таблица 20. — Сорбция ионов свинца и меди образцами Beta и Beta-Fe₃O₄

	Равновесная концентрация Pb ²⁺ в растворе, мг/л	Равновесная концентрация Cu ²⁺ в растворе, мг/мл	Сорбционная емкость по Pb ²⁺ , мг/г	Сорбционная емкость по Cu ²⁺ , мг/г
Beta	57,0	82,5	28,3	10,4
Beta-Fe ₃ O ₄	30,4	70,2	38,1	15,4

Результаты исследования показали, что цеолит Beta, модифицированный наночастицами магнетита демонстрирует лучшие адсорбционные характеристики по отношению к МГ и удовлетворительные по отношению к тяжелым металлам по сравнению с другими адсорбентами, представленными в **таблице 3** и **4**, следовательно, адсорбционная способность цеолита Beta может быть значительно улучшена путем внедрения в структуру цеолита наночастиц магнетита. Сорбционные свойства синтезированных магнитных цеолитов позволяют

рассматривать их в качестве перспективных материалов для разработки магнитовосприимчивых эффективных сорбентов для извлечения органических красителей из сточных вод.

В процессе физической адсорбции возникает электростатическое взаимодействие, за счет которого заряженный адсорбент может легко взаимодействовать с противоположно заряженными адсорбатами. Электростатическое взаимодействие определяется поверхностным зарядом адсорбента.

Различия в адсорбционном поведении двух образцов можно объяснить увеличением отрицательного заряда поверхности. Так, для цеолита Beta ξ – потенциал равен -32,2 мВ, а при допировании его наночастицами магнетита ξ – потенциал увеличивается до -52,7 мВ. Это означает, что между у МГ создается более сильное электростатическое притяжение с поверхностью Beta – Fe_3O_4 , чем с поверхностью Beta.

3.4 Исследование биodeградации

Для обеспечения безопасного использования материалов в качестве носителей ЛВ крайне важным является изучение их способности к биodeградации в биологических средах. Наиболее важное значение процесс биodeградации имеет для носителей ЛВ, которые должны сохранять устойчивость в процессе высвобождения ЛВ, а после использования должны распадаться под действием биологической среды. Биологической средой может служить кровь, желудочный сок, слюна и др., т. Е. водные системы, содержащие различные неорганические и органические вещества [186].

Особый интерес и большой потенциал цеолитов в качестве эффективных систем доставки лекарств вызван их уникальными свойствами поверхности. Благодаря большому разнообразию цеолитов с различной пористостью стало возможным обеспечить специфическую доставку различных терапевтических агентов к требуемой области в течение необходимого периода времени. В основном, в работах, посвящённым цеолитам, как системам доставки

лекарственных веществ, вопрос о деградации цеолитов в биологических средах, а также их о токсичности и гемолитической активности остаётся малоизученным. Это может иметь решающее значение для будущего использования цеолитов в медицине. Довольно часто наночастицы сами по себе могут нанести вред не только раковым, но и здоровым клеткам, запуская различные процессы внутри клетки, ведущие к гибели.

Исследования способности синтезированных образцов к биodeградации показали, что с течением времени происходит разрушение магнитного нанокompозита, что отражается рентгенограммой, представленной на **рисунке 43**. Уже после первой недели наблюдается исчезновение характерного для цеолита Beta рефлекса на 5 градусах. После второй недели алюмокремниевый каркас начинает разрушаться с образованием нетоксичных оксидов кремния и алюминия. Наиболее ярко эффект наблюдается спустя 4 недели нахождения образца в биологической жидкости. Кроме этого, уже на 2 недели исчезает рефлекс на 43 градусах характерный для магнетита, что свидетельствует о разрушении магнетита по действию биологической жидкости.

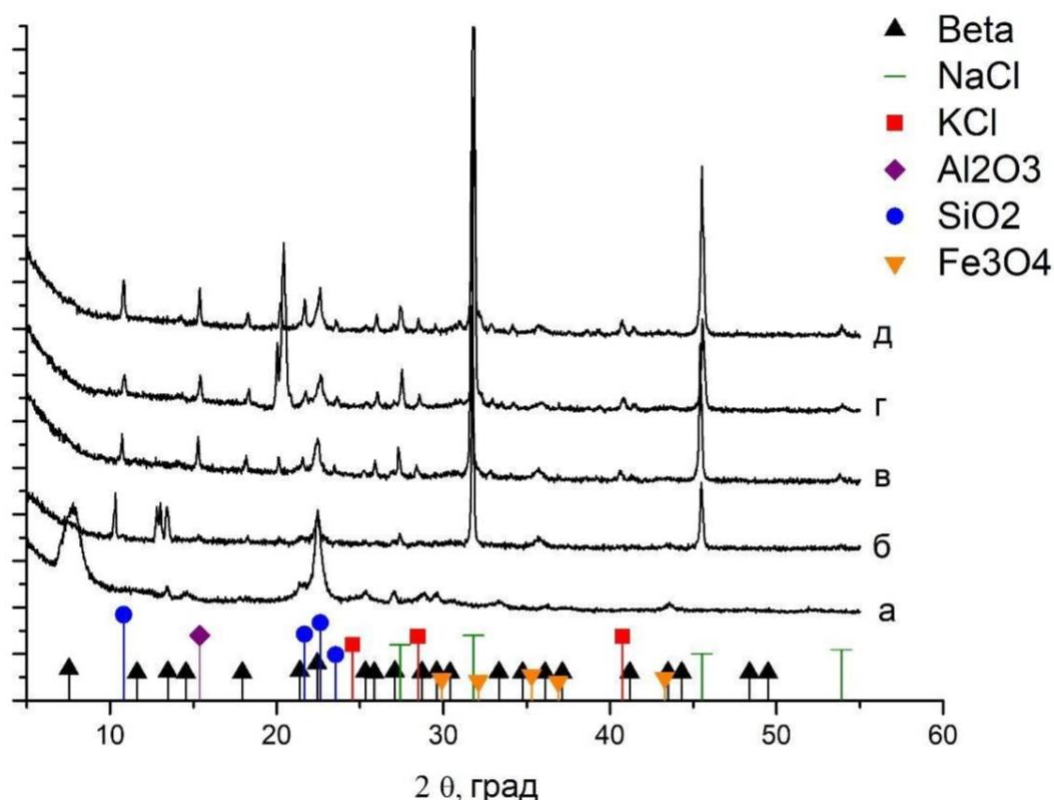


Рисунок 43. — Дифрактограммы образца Beta-Fe₃O₄ после обработки в синтетической биологической жидкости в течение: а — 1 недели; б — 2 недель; в — 3 недель; г — 4 недель

Таким образом, проведя анализ данных по биodeградации можно сделать вывод что частицы Beta-Fe₃O₄ имеют потенциал для использования в качестве носителей для адресной доставки лекарственных средств, разрушаясь со временем под действием биологической среды.

3.5 Исследование гемолитической активности

Исследование гемолитической активности наночастиц является одним из основных этапов доклинических испытаний, который позволяет оценить токсичность наночастиц в отношении клеток крови человека и сделать вывод о их возможном применении *in vivo* [187, 188].

Исследована гемолитической активности исходного цеолита Beta и магнитного нанокompозита Beta-Fe₃O₄ в зависимости от их концентрации.

Установлено, что увеличение концентрации от 0,1 до 10 мг/мл не вызывает заметного гемолиза эритроцитов. Значения гемолитической активности цеолита Beta с содержанием магнетита 18,2 масс. % в отношении эритроцитов человека представлены в **таблице 21**.

Таблица 21. — Результаты исследования гемолитической активности образцов в отношении эритроцитов человека

Образец	Концентрация образца, мг/мл	Процент гемолиза ± σ, %
Beta	10	8,56±0,63
	1	1,01±0,08
	0,1	0,35±0,05
Beta-Fe ₃ O ₄	10	4,9±0,6
	1	1,2±0,1
	0,1	0,6±0,5

Результаты исследования показали, что допирование цеолита Beta наночастицами магнетита не приводит к увеличению процента гемолиза по сравнению с исходным цеолитом Beta. Кроме того, в области малых концентраций исследуемых образцов от 0,1 до 1 мг/мл значения спонтанного гемолиза колеблются в пределах 1 % и достигают 4,9 % при концентрации образца 10 мг/г. Это свидетельствует о том, что полученные магнитные нанокомпозиты не обладают токсичностью в отношении клеток крови человека [188].

Выводы

1. Впервые синтезированы композиционные материалы со структурой «ядро-оболочка» на основе цеолита Beta в гидротермальных условиях (200 кПа, 140 °С, 48 ч) из геля, допированного наночастицами магнетита, поверхность которых была модифицированная катионным полимером — полидиаллилдиметиаммонием хлоридом.
2. Допирование исходных гелей модифицированными наночастицами магнетита в количестве от 1 до 20 масс. % приводит к кристаллизации нанокompозитов с размерами частиц от 100 до 200 нм. Установлено, что оптимальные значения магнитных и сорбционных свойств достигается при содержании наночастиц магнетита в нанокompозите Beta-Fe₃O₄ 10–12 масс. %.
3. Установлено, что допирование гелей наночастицами магнетита не приводит к снижению сорбционной способности цеолитов Beta по отношению к тиамину гидрохлориду и 5-фторурацилу и составляет 6,5 и 17,3 мг/г соответственно.
4. Максимальная сорбционная емкость по отношению к противоопухолевому препарату 5-фторурацилу достигается в нейтральной среде при pH 7, в то время как максимальное высвобождение 5-фторурацила достигается в кислой среде при значениях pH 5,2 за 4 ч. Профиль высвобождения 5-фторурацила из нанокompозита Beta-Fe₃O₄ подчиняется модели Хигучи, что указывает на то, что механизм высвобождения лекарственного препарата контролируется классической диффузией Фика.
5. Адсорбционная способность по отношению к МГ и тяжелым металлам может быть значительно улучшена путем внедрения в структуру цеолита магнитных наночастиц за счёт электростатического взаимодействия. Максимальная сорбционная емкость нанокompозита Beta-Fe₃O₄ по отношению к катионному красителю — метиленовому голубому составляет 186 мг/г, что в два раза превышает сорбционную емкость исходного цеолита Beta. По отношению к ионам свинца сорбционная емкость

Beta-Fe₃O₄ (112 мг/г) превосходит значения сорбционной ёмкости цеолита Beta в 1,5 раза.

6. Исследование способности магнитных нанокмползтов Beta-Fe₃O₄ к биодеградации в среде, моделирующей среду организма с рН 7,4 показало, что в течение четырёх недель происходит разрушение цеолита с образованием оксидов Al₂O₃ и SiO₂.
7. Исследование гемолитической активности показало, что нанокмползит Beta-Fe₃O₄ в диапазоне концентраций 0,1–10,0 мг/мл не обладает токсичностью по отношению к клеткам крови человека, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного материала для разработки лекарственных средств для внутривенного применения.

Список сокращений

МНЧ	— магнитные наночастицы
МРТ	— магнито-резонансная томография
ЛВ	— лекарственное вещество
НЧ	— наночастицы
РЭС	— ретикулоэндотелиальная система
УНМ	— углеродные наноматериалы
УНТ	— углеродные нанотрубки
DOX	— доксорубицин
FDA	— управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов
5-ФУ	— 5-фторурацил
TEAОН	— тетраэтиламмония гидроксид
ППП	— псевдопервый порядок
ПВП	— псевдвторой порядок
PDDAC	— полидиаллилдиметиламмония хлорид
СЭМ	— сканирующая электронная микроскопия
ПЭМ	— просвечивающая электронная микроскопия
ФИП	— сфокусированный ионный пучок
ИК	— инфракрасный
УФ	— ультрафиолетовый
EDX	— энергодисперсионный рентгеновский анализ
СБЖ	— синтетическая биологическая жидкость
МГ	— метиленовый голубой
Масс. %	— массовые проценты
OD	— оптическая плотность

Список литературы

1. Голубева, О.Ю. Пористые алюмосиликаты со слоистой и каркасной структурой: синтез, свойства и разработка композиционных материалов на их основе для решения задач медицины, экологии и катализа: дис ... док. хим. наук : 02.00.04 / Голубева Ольга Юрьевна. — Санкт-Петербург, 2016. — 438 с.
2. Голубева, О.Ю. Синтез и исследование нанокompозитов на основе цеолита Beta и магнетита для адресной доставки лекарственных препаратов / О.Ю. Голубева, Е.Ю. Бразовская, Ю.А. Аликина, С.В. Дьяченко, А.И. Жерновой // Физика и химия стекла. — 2019. — Т. 45. — № 1. — С. 74–84
3. Голубева, О.Ю. Разработка подходов к дизайну и получению магнитных нанокompозитов на основе цеолита Beta и наночастиц магнетита в гидротермальных условиях / О.Ю. Голубева, Е.Ю. Бразовская, Н.Ю. Ульянова, Ю.А. Морозова // Физика и химия стекла. — 2018. — Т. 44. — № 2. — С. 138–146.
4. Parsonage, P. Coating and carrier methods for enhancing magnetic and flotation separations / P. Parsonage // Colloid Chem. Miner. — 1992. — V. 12. — P. 331–360.
5. Wu, W. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies / W. Wu, Q. He, C. Jiang // Nanoscale Research Letters. — 2008. м V. 3. м I. 11. — P. 397–415.
6. Colombo, M. Biological applications of magnetic nanoparticles / M. Colombo, S. Carregal-Romero, M. F. Casula, L. Gutiérrez, M. P. Morales, I. B. Böhm, J.T. Heverhagen, D. Prosperi, W. J. Parak // Chemical Society Reviews. — 2012. V. — 41. — I. 11. — P. 4306.
7. Tadic, M. Magnetic properties of novel superparamagnetic iron oxide nanoclusters and their peculiarity under annealing treatment / M. Tadic, S. Kralj, M. Jagodic, D. Hanzel, D. Makovec // Applied Surface Science. — 2014. — V. 322. — P. 255–264.

8. Nah, I.W. A simple synthesis of magnetically modified zeolite / I.W. Nah, K.Y. Hwang, Y.G. Shul // *Powder Technol.* — 2007. — V. 177. — I. 2. — P. 99–101.
9. Prijic, S. Magnetic nanoparticles as targeted delivery systems in oncology / S. Prijic, G. Sersa // *Radiology and Oncology.* — 2011. — T. 45. — I. 1. — P. 1–16.
10. Brigante, M. Magnetic mesoporous silica for water remediation: Synthesis, characterization and application as adsorbent of molecules and ions of environmental concern / M. Brigante, E. Pecini, M. Avena // *Microporous and Mesoporous Materials.* — 2016. — V. 230. — P. 1–10.
11. Толмачева, В.В. Магнитные сорбенты на основе наночастиц оксидов железа для выделения и концентрирования органических соединений / В.В. Толмачева, В.В. Апяри, Е.В. Кочук, С.Г. Дмитриенко // *Журнал аналитической химии.* — 2016. — Т. 71. — № 4. — С. 339–356.
12. Lu, A.-H. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application / A.-H. Lu, E.L. Salabas, F. Schuth // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2007. — V. 46. — P. 1222–1244.
13. Nikiforov, V. N. Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles / V.N. Nikiforov, E.Y. Filinova // *Magnetic Nanoparticles.* — P. 393–455.
14. Gupta, A.K. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications / A.K. Gupta, M. Gupta // *Biomaterials.* — 2005. — V. 26. — I. 18. — P. 3995–4021.
15. Lee, N. Iron Oxide Based Nanoparticles for Multimodal Imaging and Magnetoresponsive Therapy / N. Lee, D. Yoo, D. Ling, M.H. Cho, T. Hyeon, J. Cheon // *Chem. Rev.* — 2015. — V. 115. — P. 10637–10689.
16. Lee, N. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents / N. Lee, T. Hyeon // *Chem. Soc. Rev.* — 2012. — V. 41. — P. 2575–2589.
17. Kim, B.H. Large-Scale Synthesis of Uniform and Extremely Small-Sized Iron Oxide Nanoparticles for High-Resolution T-1 Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents / B.H. Kim, N. Lee, H. Kim, K. An, Y.I. Park, Y. Choi, K. Shin,

- Y. Lee, S.G. Kwon, H.B. Na et al. // J. Am. Chem. Soc. — 2011. — V. 133. — P. 12624–12631.
18. Estelrich, J. Iron Oxide Nanoparticles for Magnetically-Guided and Magnetically-Responsive Drug Delivery / J. Estelrich, E. Escribano, J. Queralt, M. Antonia Busquets // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — V. 16. — P. 8070–8101.
 19. Ding, Y. Design and construction of polymerized-chitosan coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles and its application for hydrophobic drug delivery / Y. Ding, S.Z. Shen, H. Sun, K. Sun, F. Liu, Y. Qi, J. Yan // Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. — 2015. — V. 48. — P. 487–498.
 20. Wahajuddin, S.A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Magnetic nanoplatforms as drug carriers / S.A. Wahajuddin // Int. J. Nanomed. — 2012. — V. 7. — P. 3445–3471.
 21. Bae, K.H. Chitosan Oligosaccharide-Stabilized Ferrimagnetic Iron Oxide Nanocubes for Magnetically Modulated Cancer Hyperthermia / K.H. Bae, M. Park, M.J. Do, N. Lee, J.H. Ryu, G.W. Kim, C. Kim, T.G. Park, T. Hyeon // ACS Nano. — 2012. — V. 6. — P. 5266–5273.
 22. Blanco-Andujar, C. Design of iron oxide-based nanoparticles for MRI and magnetic hyperthermia / C. Blanco-Andujar, A. Walter, G. Cotin, C. Bordeianu, D. Mertz, D. Felder-Flesch, S. Begin-Colin // Nanomedicine. — 2016. — V. 11. — P. 1889–1910.
 23. Gruttner, C. Synthesis and functionalization of magnetic nanoparticles for hyperthermia applications / C. Gruttner, K. Muller, J. Teller, F. Westphal // Int. J. Hyperther. — 2013. — V. 29. — P. 777–789.
 24. Fatima, H. Magnetic nanoparticles for bioseparation / H. Fatima, K.S. Kim, // Korean J. Chem. Eng. — 2017. — V. 34. — P. 589–599.
 25. Kannan, K. Use of Polyethyleneimine Coated Fe₃O₄ Nanoparticles as an Ion-Exchanger for Protein Separation / K. Kannan, J. Mukherjee, M.N. Gupta // Sci. Adv. Mater. — 2013. — V. 5. — P. 1477–1484.

26. Zhang, G.X. One-pot solvothermal method to prepare functionalized Fe_3O_4 nanoparticles for bioseparation / G.X. Zhang, F.X. Qie, J.X. Hou, S.Z. Luo, L. Luo, X.M. Sun, T.W. Tan // *J. Mater. Res.* — 2012. — V. 2. — P. 1006–1013.
27. Jiang, S. Lipidoid-Coated Iron Oxide Nanoparticles for Efficient DNA and siRNA delivery / S. Jiang, A.A. Eltoukhy, K.T. Love, R. Langer, D.G. Anderson // *Nano Lett.* — 2012. — V. 13. — P. 1059–1064.
28. Kami, D. Application of Magnetic Nanoparticles to Gene Delivery / D. Kami, S. Takeda, Y. Itakura, S. Gojo, M. Watanabe, M. Toyoda // *Int. J. Mol. Sci.* — 2011. — V. 12. — P. 3705–3722.
29. Mykhaylyk, O. Silica-Iron Oxide Magnetic Nanoparticles Modified for Gene Delivery: A Search for Optimum and Quantitative Criteria / O. Mykhaylyk, T. Sobisch, I. Almstatter, Y. Sanchez-Antequera, S. Brandt, M. Anton, M. Doblinger, D. Eberbeck, M. Settles, R. Braren, D. Lerche, C. Plank // *Pharm. Res.* — 2012. — V. 29. — I. 5. — P. 1344–1365.
30. Тюрикова И.А. Получение порошкообразных наноматериалов в системе “ Fe_3O_4 -углерод” : дис ... канд. хим. наук : 02.00.21 / Тюрикова Ирина Андреевна. — Санкт-Петербург, 2020. — 155 с.
31. Koehler, F. M. Magnetic EDTA: coupling heavy metal chelators to metal nanomagnets for rapid removal of cadmium, lead and copper from contaminated water / F. M. Koehler, M. Rossier, M. Waelle, E.K. Athanassiou, L.K. Limbach, R.N. Grass, D. Gunther, W.J. Stark // *Chemical Communications.* — 2009. — I. 32. — P. 4862.
32. Hariani, P.L. Synthesis and Properties of Fe_3O_4 Nanoparticles by Co-precipitation method to Removal Procion Dye / P.L. Hariani M. Faizal, M. Ridwan, D. Setiabudidaya // *Int J Environ Sci Dev.* — 2013. — V. 4. — № 3. — P. 336–40.
33. Wan, J. A soft-template-assisted hydrothermal approach to single-crystal Fe_3O_4 nanorods / J. Wan, X. Chen, Z. Wang, X. Yang, Y. Qian // *Journal of Crystal Growth.* — 2005. — V. 276. — № 3. — P. 571–576.

34. Albornoz, C. Preparation of a biocompatible magnetic film from an aqueous ferrofluid / C. Albornoz, S. E. Jacobo // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. — 2006. — V. 305. — №. 1. — P. 12–15.
35. Shaker, S. Preparation and characterization of magnetite nanoparticles by sol gel method for water treatment / S. Shaker, S. Zafarian, C.S. Chakra, K.V. Rao // *Int. J. Innov. Res. Sci. Eng. Technol.* — 2013. — V. 2. — P. 969–73.
36. Williams, M.J. Microwave-assisted synthesis of highly crystalline, multifunctional iron oxide nanocomposites for imaging applications / M.J. Williams, E.S. Sanchez, E.R. Aluri, F.J. Douglas, D.A. MacLaren, O.M. Collins, E.J. Cussen, J.D. Budge, L.C. Sanders, M. Michaelis, C.M. Smales, L.S. Jr, S. Lorrio, D. Krueger, R.T.M. Rosales, S.A. Corr // *RSC Adv.* — 2016. — V. 6. — I. 87. — P. 83520–83528.
37. Massart, R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media / R. Massart // *IEEE transactions on magnetics*. — 1981. — V. 17. — №. 2. — P. 1247–1248.
38. Дроздов, А. С. Синтез и физико-химические свойства новых типов функциональных наноматериалов на основе магнетита: дис ... канд. хим. наук: 02.00.01 / Дроздов Андрей Сергеевич. — Санкт-Петербург, 2017. — 152 с.
39. Sahoo, Y. Aqueous ferrofluid of magnetite nanoparticles: fluorescence labeling and magnetophoretic control / Y. Sahoo, A. Goodarzi, M. T. Swihart, T. Y. Ohulchansky, N. Kaur, E. P. Furlani, P. N. Prasad // *The Journal of Physical Chemistry B*. — 2005. — V. 109. — №. 9. — P. 3879–3885.
40. Armijo, L.M. Iron oxide nanocrystals for magnetic hyperthermia applications / L.M. Armijo, Y.I. Brandt, D. Mathew, S. Yadav, S. Yadav, S. Maestas, A. C. Rivera, N.C. Cook, N.J. Withers, G.A. Smolyakov, N. Adolphi, T. C. Monson, D.L. Huber, H.D.C. Smyth, M. Osinski // *Nanomaterials*. — 2012. — V. 2. — I. 2. — P. 134–146.
41. Georgiev, D. The Removal of Cu (II) Ions from Aqueous Solutions on Synthetic Zeolite NaA / D. Georgiev, B. Bogdanov, Y. Hristov, I. Markovska // *Int Sch Sci Res Innov.* — 2012. — V. 6. — P. 214–218.

42. Fungaro, D.A. Zeolite from fly ash-iron oxide magnetic nanocomposite: Synthesis and application as an adsorbent for removal of contaminants from aqueous solution / D.A. Fungaro, M. Yamaura, T.E.M. Carvalho, J.E.A. Graciano; in: M.K. Andreyev, O.L. Zubkov (Eds.) // *Zeolites Synthesis, Chemistry Applications*, 2012. — P. 1–34.
43. Faghihian, H. Evaluation of a new magnetic zeolite composite for removal of Cs^+ and Sr^{2+} from aqueous solutions: Kinetic, equilibrium and thermodynamic studies / H. Faghihian, M. Moayed, A. Firooz, M. Iravani // *Comptes Rendus Chimie*. — 2014. — V. 17. — I. 2. — P. 108–117.
44. Chen, R. Preparation and characterization of magnetic $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CNT}$ nanoparticles by RPO method to enhance the efficient removal of Cr(VI) / R. Chen, L. Chai, Q. Li, Y. Shi, Y. Wang, A. Mohammad // *Environ Sci Pollut Res*. — 2013. — V. 20. — I. 10. — P. 7175–85.
45. Sharif, F. Electrochemical regeneration of a reduced graphene oxide/magnetite composite adsorbent loaded with methylene blue / F. Sharif, L.R. Gagnon, S. Mulmi, E.P.L. Roberts // *Water Res*. — 2017. — 114. — P. 237–45.
46. Chang, J. Adsorption of methylene blue onto Fe_3O_4 / activated montmorillonite nanocomposite. / J. Chang, J. Ma, Q. Ma, D. Zhang, N. Qiao, M. Hu, H. Ma // *Appl. Clay Sci*. — 2016. — V. 119. — P. 132–40.
47. Kalantari, K. Rapid adsorption of heavy metals by $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{talc}$ nanocomposite and optimization study using response surface methodology / K. Kalantari, M.B. Ahmad, H.R. Fard Masoumi, K. Shameli, M. Basri, R. Khandanlou // *Int. J. Mol. Sci*. — 2014. — V. 15. — P. 12913–27.
48. Nourmohamadi, G.H. Investigation on adsorption of Cu^{+2} onto Synthesized Magnetite Bentonite Nano – Absorbent by CCD Design of Experiments / G.H. Nourmohamadi, A. Fazlavi, B. Amiri, C. Khadijeh // *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci*. — 2014. — V. 8. — P. 497–503.
49. Yang, N. Synthesis and properties of magnetic Fe_3O_4 -activated carbon nanocomposite particles for dye removal / N. Yang, S. Zhu, D. Zhang, S. Xu // *Mater. Lett*. — 2008. — V. 62. — P. 645–647.

50. Farghali, M.A. Graphene/Magnetite Nanocomposite for Potential Environmental Application / M.A. Farghali, T.A.S. A.M. El-din, A.M. Al-enizi, R.M. Bahnasawy // *Int. J. Electrochem. Sci.* — 2015. — V. 10. — P. 529–37.
51. Emadi, M. Removal of zinc from aqueous solutions by magnetite silica core-shell nanoparticles / M. Emadi, E. Shams, M.K. Amini // *J. Chem.* — 2013. — V. 2. — P. 1–10.
52. Liu, Z. Carbon materials for drug delivery and cancer therapy / Z. Liu, J.T. Robinson, S.M. Tabakman, K. Yang, H. Dai // *Mater. Today.* — 2011. — V. 14. — I. 7–8. — P. 316–323.
53. Liu, Z. Carbon nanotubes in biology and medicine: in vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery / Z. Liu, S. Tabakman, K. Welsher, H. Dai // *Nano research.* — 2009. — V. 2. — I. 2. — P. 85–120.
54. Hola, K. Carbon dots—emerging light emitters for bioimaging, cancer therapy and optoelectronics / K. Hola, Y. Zhang, Y. Wang, E.P. Giannelis, R. Zboril, A.L. Rogach // *Nano Today.* — 2014. — V. 9. — I. 5. — P. 590–603.
55. Ji, S-r. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy / S-r. Ji, C. Liu, B. Zhang, F. Yang, J. Xu, J. Long. — *Biochim. Biophys. Acta Rev. Canc.* — 2010. — V. 1806. — I. 1. — P. 29–35.
56. Gannon, C.J. Carbon nanotube-enhanced thermal destruction of cancer cells in a noninvasive radiofrequency field / C.J. Gannon, P. Cherukuri, B.I. Yakobson, L. Cognet, J.S. Kanzius, C. Kittrell, R.B. Weisman, M. Pasquali, H.K. Schard, R.E. Smally, S.A. Curley // *Int. J. American Cancer Society.* — 2007. — V. 110. — I. 12. — P. 2654–2665.
57. Huang, Y.K. Fabrication of Silica-Coated Hollow Carbon Nanospheres Encapsulating Fe₃O₄ Cluster for Magnetical and MR Imaging Guided NIR Light Triggering Hyperthermia and Ultrasound Imaging / Y.K. Huang, C.H. Su, et al. // *ACS Applied Materials and Interfaces.* — 2016. — V. 8. — № 23. — P. 14470–14480.
58. Su, X. A graphene quantum dot@Fe₃O₄@SiO₂ based nanoprobe for drug delivery sensing and dual-modal fluorescence and MRI imaging in cancer cells / X. Su, C.

- Chan, J. Shi, M.-K. Tsang, Y. Pan, C. Cheng, O. Gerile, M. Yang // *Biosensors and Bioelectronics*. — 2017. — V. 92. — P. 489–495.
59. Chan, H.B.S. Carbon-Encapsulated Radioactive ^{99m}Tc Nanoparticles / H.B.S. Chan, B.L. Ellis, H.L. Sharma, W. Frost, V. Caps, R.A. Shields // *Adv. Mater.* — 2004. — V. 16. — I. 2. — P. 144–149.
 60. Tavakkoli, M. Maghemite nanoparticles decorated on carbon nanotubes as efficient electrocatalysts for the oxygen evolution reaction / M. Tavakkoli, T. Kallio, O. Reynaud, A.G. Nasibulin, J. Sainio, H. Jiang, E.I. Kauppinen, K. Laasonen // *Journal of Materials Chemistry A*. — 2016. — V.4. — I. 14. — P. 5216–5222.
 61. Atchudan, R. Direct growth of iron oxide nanoparticles filled multi-walled carbon nanotube via chemical vapour deposition method as high-performance supercapacitors / R. Atchudan, T.N.J.I. Edison, S. Perumal, D.R. Kumar, Y.R. Lee // *International Journal of Hydrogen Energy*. — 2018. — V. 44. — I. 4. — P. 1–12.
 62. An, Y. Growth of carbon nanotubes on iron oxide nanoparticles catalyst derived from iron storage protein-ferritin by CVD method / Y. An, Y. Liu, X. Yuan, H. Tan // *International Journal of Modern Physics B*. — 2009. — V. 23. — I. 6–7. — P. 1529–1534.
 63. Reddy, A.R.N. Multi wall carbon nanotubes induce oxidative stress and cytotoxicity in human embryonic kidney (HEK293) cells / A.R.N. Reddy, Y.N. Reddy, D.R. Krishna, V. Himabindu // *Toxicology*. — 2010. — V. 272. — I. 1–3. — P. 11–16.
 64. Tabei, Y. Effect of iron overload from multi walled carbon nanotubes on neutrophil-like differentiated HL-60 cells / Y. Tabei, H. Fukui, A. Nishioka, Y. Hagiwara, K. Sato, T. Yoneda, T. Koyama, Horie, M. // *Sci. Rep.* — 2019. — V. 9. — I. — P. 2224.
 65. Sato, Y. Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 in vitro and subcutaneous tissue of rats in vivo / Y. Sato, A. Yokoyama, K. Shibata, Y. Akimoto, S. Ogino, Y. Nodasaka, T. Kohgo, K. Tamura, T. Akasaka, M. Uo, K. Motomiya, B.

- Jeyadevan, M. Ishiguro, R. Hatakeyama, F. Watari, K. Tohji // *Molecular. Bio. Systems.* — 2005. — V. 1. — I. 2. — P. 176.
66. Poland, C. A. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study / C.A. Poland, R. Duffin, I. Kinloch, A. Maynard, W.A.H. Wallace, A. Seaton., V. Stone, S. Brown, W. MacNee, K. Donaldson // *Nature Nanotechnology.* — 2008. — V. 3. — I. 7. — P. 423–428.
 67. Васюков, Г.Ю. Морфо-функциональное состояние органов и тканей крыс после внутривенного введения магнитомицел на основе покрытых углеродом наночастиц железа : дис ... кан. мед. наук: 03.03.04 / Васюков Георгий Юрьевич. – Томск, 2015. 311 с.
 68. Ulman, A. Formation and Structure of Self-Assembled Monolayers / A. Ulman // *Chem. Rev.* — 1996. — V. 96. — I. 4. — P. 1533–1554.
 69. Lu, C.-H. Design and synthesis of Fe₃O₄@ SiO₂ core-shell nanomaterials / C.-H.Lu, G.-H. Chen, B. Yu, H.-L. Cong, L.-M. Kong, L. J. I. F. Guo // *Nature Nanotechnology.* — 2017. — V. — 182. — I. 1. — P. 46–52.
 70. Mortazavi-Derazkola, S. Green synthesis of magnetic Fe₃O₄/SiO₂/HAp nanocomposite for atenolol delivery and in vivo toxicity study. / S. Mortazavi-Derazkola, M. Salavati-Niasari, H. Khojasteh, O. Amiri, S.M. Ghoreishi // *J. Clean. Prod.* — 2017. — V. 168. — P. 39–50.
 71. Xia, G. H. Surface Modification of Fe₃O₄@ SiO₂ Magnetic Nanoparticles for Immobilization of Lipase / G. H. Xia, W. Liu, X. P. Jiang, X. Y. Wang, Y. W. Zhang, J. Y. Guo // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology.* — 2017. — V. 17. — I. 1. — P. 370–376.
 72. Jouyandeh, M. Curing behavior of epoxy/Fe₃O₄ nanocomposites: A comparison between the effects of bare Fe₃O₄, Fe₃O₄/SiO₂/chitosan and Fe₃O₄/SiO₂/chitosan/imide/phenylalanine-modified nanofillers / M. Jouyandeh, S. M.R.M. Paran, M. Shabanian, S. Ghiyasi, H. Vahabi, M. Badawi, K. Formela, D. Puglia, M.R. Saeb // *Progress in Organic Coatings.* — 2018. — V. 123. — P. 10–19.

73. Harinath, Y. Development of hyperbranched polymer encapsulated magnetic adsorbent ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-PAA}$) and its application for decontamination of heavy metal ions / Y. Harinath, D.H.K. Reddy, L.S. Sharma, K. Sessaiah // *Journal of Environmental Chemical Engineering*. — 2017. — V. 5. — I. 5. — P. 4994–5001.
74. Fan, R. Plant tannin immobilized $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ microspheres: A novel and green magnetic bio-sorbent with superior adsorption capacities for gold and palladium / R. Fan, H. Min, X. Hong, Q. Yi, W. Liu, Q. Zhang, Z. Luo // *J. Hazard. Mater.* — 2019. — V. 364. — P. 780–790.
75. Ferumoxytol-enhanced MRI in the peripheral vasculature
76. Wu, S.H. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for intracellular labeling and animal magnetic resonance imaging studies / S.H. Wu, Y.S. Lin, Y. Hung, Y.H. Chou, Y.H. Hsu, C. Chang, C.Y. Mou // *Chembiochem*. — 2008. — V. 9. — P. 53–57.
77. Souza, K.C. Study of mesoporous silica/magnetite systems in drug controlled release / K.C. Souza, J.D. Ardisson, E.M. Sousa // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2009. — V. 20. — P. 507–512.
78. Hudson, S.P. The biocompatibility of mesoporous silicates / S.P. Hudson, R.F. Padera, R. Langer, D.S. Kohane // *Biomaterials*. — 2008. — V. 29. — P. 4045–4055.
79. Maximchik, P. Biodegradable porous silicon nanocontainers as an effective drug carrier for regulation of the tumor cell death pathways / P. Maximchik, K. Tamarov, E.V. Sheval, E. Tolstik, T. Kirchberger-Tolstik, Z. Yang, V. Sivakov, B. Zhivotovsky, L. A. Osminkina // *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2019. — V. 5. — I. 11. — P. 6063–6071.
80. Petushkov, A. Toxicity of Silica Nanomaterials: Zeolites, Mesoporous Silica, and Amorphous Silica Nanoparticles / A. Petushkov, N. Ndiege, A.K. Salem, S.C. Larsen; editor C.F. James // *Advances in Molecular Toxicology*. — 2010. — V. 4. — P. 223.

81. Petushkov, A. Effect of crystal size and surface functionalization on the cytotoxicity of silicalite-1 nanoparticles / A. Petushkov, J. Intra, J.B. Graham, S.C. Larsen, A.K. Salem // *Chem. Res. Toxicol.* — 2009. — V. 22. — P. 1359.
82. Fenoglio, I. Pure-silica zeolites (Porosils) as model solids for the evaluation of the physicochemical features determining silica toxicity to macrophages / I. Fenoglio, A. Croce, F. D. Renzo, R. Tiozzo, B. Fubini // *Chem. Res. Toxicol.* — 2000. — V. 13. — P. 489.
83. Trewyn, B.G. Mesoporous silica nanoparticle based controlled release, drug delivery, and biosensor systems / B.G. Trewyn, S. Giri, I.I. Slowing, V.S.Y. Lin // *Chem. Commun.* — 2007. — V. 31. — P. 3236–3245.
84. Rimoli, M.G. Synthetic zeolites as a new tool for drug delivery / M.G. Rimoli, M.R. Rabaioli, D. Melisi, A. Curcio, S. Mondello, R. Mirabelli // *J. Biomed. Mater. Res. A.* — 2008. — V. 87. — P. 156–164.
85. Li, W.-S. Zeolites Mn^{2+} -NaY as oral gastrointestinal tract contrast agents in magnetic resonance imaging / W.-S. Li, Z.-F. Li, F.-Y. Jing, X.-J. Li, F.-J. Li, F.-J. Li, F.-K. Pei, X.-X. Wang // *Acta Chim Sinica.* — 2007. — V. 65. — P. 2029.
86. Li, Y. Hemostatic efficiency and wound healing properties of natural zeolite granules in a lethal rabbit model of complex groin injury / Y. Li, H. Li, L. Xiao, L. Zhou, J. Shentu, X. Zhang // *Materials.* — 2012. — V. 5. — P. 2586–2596.
87. Galownia, J. Aluminophosphate-based, microporous materials for blood clotting / J. Galownia, J. Martin, M.E. Davis // *Microporous Mesoporous Mater.* — 2006. — V. 92. — P. 61.
88. Braschi, I. Removal of sulfonamide antibiotics from water: Evidence of adsorption into an organophilic zeolite Y by its structural modifications / I. Braschi, S. Blasioli, L. Gigli, C.E. Gessa, A. Alberti // *J. Hazard. Mater.* — 2010. — V. 178. — I. 1–3. — P. 218–225.
89. Braschi, I. Sulfonamide antibiotics embedded in high silica zeolite Y: a combined experimental and theoretical study of host-guest and guest-guest interactions // *Langmuir.* — 2010. — V. 26. — I. 12. — P. 9524.

90. Dyer, A. The use of zeolites as slow release anthelmintic carriers / A. Dyer, S. Morgan, P. Wells, C. Williams // *J. Helminthol.* — 2000. — V. 74. — I. 2. — P. 137.
91. Zhang, H. Controlled release of paraquat from surface-modified zeolite Y / H. Zhang, Y. Kim, P.K. Dutta // *Microporous Mesoporous Mater.* — 2006. — V. 88. — P. 312.
92. Lima, T.M. Magnetic ZSM-5 zeolite: a selective catalyst for the valorization of furfuryl alcohol to γ -valerolactone, alkyl levulinates or levulinic acid / T.M. Lima, C.G.S. Lima, A.K. Rathi, M.B. Gawande, J. Tucek, E.A. Urquieta-Gonzalez, R. Zbořil, M.W. Paixão, R.S. Varma // *Green Chem.* — 2016. — V. 18. — I. 20. — P. 5586–5593.
93. Deng, B.Y. Synthesis of core/shell colloidal magnetic zeolite microsphere for the immobilization of trypsin / B.Y. Deng, C. Deng, D. Qi, C. Liu, J. Liu, X. Zhang, D. Zhao // *Adv. Mater.* — 2009. — V. 21. — № 13. — P. 1377–1382.
94. Nah, I.W. Removal of Pb ion from water by magnetically modified zeolite / I.W. Nah, K.-Y. Hwang, C. Jeon, H.B. Choi // *Miner. Eng.* — 2006. — V. 19. — I. 14. — P. 1452–1455.
95. Liu, H. Magnetic zeolite NaA: Synthesis, characterization based on metakaolin and its application for the removal of Cu^{2+} , Pb^{2+} / H. Liu, S. Peng, L. Shu, T. Chen, T. Bao, R.L. Frost // *Chemosphere.* — 2013. — V. 91. — I. 11. — P. 1539–1546.
96. Yuan, M. Effective removal of Pb^{2+} from aqueous solutions by magnetically modified zeolite / M. Yuan, T. Xie, G. Yan, L. Wang // *Powder Technology.* — 2018. — V. 332. — P. 234–241.
97. Widder, K. J. Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo / K. J. Widder, A. E. Senyei, D. G. Scarpelli // *Experimental Biology and Medicine.* — 1978. — V. 158. — № 2. — P. 141–146.
98. Cho, K. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer / K. Cho, X. Wang, S. Nie, Z.G. Chen, D.M. Shin // *Clin Cancer Res.* — 2008. — V. 14. — I. 5. — P. 1310–1316.

99. Maiti, S. Introductory Chapter: Drug Delivery Concepts / S. Maiti, K.K. Sen // *Adv. Technol. Deliv.* — 2017. — P. 1–12.
100. Yuan, M. Effective removal of Pb^{2+} from aqueous solutions by magnetically modified zeolite / M. Yuan, T. Xie, G. Yan, Q. Chen, L. Wang // *Powder Technol.* — 2018. — V. 332. — I. 2017. — P. 234–241.
101. Liu, Y.L. A review of magnet systems for targeted drug delivery / Y.L. Liu, P. Shang, D.-C. Yin // *J. Control. Release.* — 2019. — V. 302. — P. 90–104.
102. К.В. Алексеев, Р.Н. Аляутдин, Е.В. Блынская, Б.Т. Квинх. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI. — №2. — С. 17.
103. Cho, K. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer / K. Cho, X. Wang, S. Nie, Z.G. Chen, D.M. Shin // *Clin Cancer Res.* — 2008. — V. 14. — I. 5. — P. 1310–1316.
104. Din, F.U. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors / F.U. Din, W. Aman, I. Ullah, O.S. Quresh, O. Mustapha, S. Shafique, A. Zeb // *Int. J. Nanomedicine.* — 2017. — V. 12. — P. 7291–7309.
105. Katz, E. Magnetic nanoparticles / E. Katz // *Magnetochemistry.* — 2020. V. 6. — I. 1. — P. 6.
106. Ajima, K. и др. Enhancement of in vivo anticancer effects of cisplatin by incorporation inside single-wall carbon nanohorns / K. Ajima, T. Murakami, Y. Mizoguch, K. Tsuchida, T. Ichihashi, S. Lijima, M. Yudasaka // *ACS Nano.* — 2008. — V. 2. — I. 10. — P. 2057–2064.
107. Wu, W. Covalently combining carbon nanotubes with anticancer agent: Preparation and antitumor activity / W. Wu, R. Li, X. Bian, Z. Zhu // *ACS Nano.* — 2009. — V. 3. — I. 9. — P. 2740–2750.
108. Yang, F. pH- responsive mesoporous ZSM-5 zeolites/chitosan core-shell nanodisks loaded with doxorubicin against osteosarcoma / F. Yang, X. Wen, Q.-F. Ke, X.-T. Xie and Y.-P. Guo // *Mater. Sci. Eng., C.* — 2018. — V. 85. — P. 142–153.
109. Sa ĝir, T. Preparation and in vitro evaluation of 5-flourouracil loaded magnetite–zeolite nanocomposite (5-FU-MZNC) for cancer drug delivery applications / T.

- Sağır, M. Huysal, Z. Durmus, B. Z. Kurt, M. Senel, S. Isık // *Biomed. Pharmacother.* — 2016. — V. 77. — P. 182–190.
110. Abd-Elsatar, A. Different zeolite systems for colon cancer therapy: monitoring of ion release, cytotoxicity and drug release behavior / A. Abd-Elsatar, M. Farag, H. Youssef, S. Salih, M. Mounier, E. El-Meliegy // *Progr. Biomater.* — 2019. — V. 8. — P. 101–113.
 111. Khodadadi Yazdi, M. Zeolites for theranostic applications / M. Khodadadi Yazdi, P. Zarrintaj, H. Hosseiniamoli, A. H. Mashhadzadeh, M. R. Saeb, J. D. Ramsey, M. Mozafari // *J. Mater. Chem. B.* — I. 8. — P. 5992–6012.
 112. Rezaee, H. Tannic acid-coated zeolite Y nanoparticles as novel drug nanocarrier with controlled release behavior and anti-protozoan activity against *Trichomonas gallinae* / H. Rezaee, M. Ghorbani, A. Nikpay and M. Soltani // *J. Dispersion Sci. Technol.* — 2019. — V. 40. — I. 4. — P. 587–593.
 113. Spanakis, M. Controlled release of 5-fluorouracil from microporous zeolites / M. Spanakis, N. Bouropoulos, D. Theodoropoulos, L. Sygellou, S. Ewart, A. M. Moschovi, A. Siokou, I. Niopas, K. Kachrimanis, V. Nikolakis, P.A. Cox, I. S. Vizirianakis, D.G. Fatouros // *Nanomedicine.* — 2014. — V. 10. — I. 1. — P. 197–205.
 114. Wen, X. Hollow mesoporous ZSM-5 zeolite/chitosan ellipsoids loaded with doxorubicin as pH-responsive drug delivery systems against osteosarcoma / X. Wen, F. Yang, Q.-F. Ke, X.-T. Xie and Y.-P. Guo // *J. Mater. Chem. B.* — 2017. — V. 5. — I. 38. — P. 7866–7875.
 115. Al-Thawabeia, R.A. Use of zeolite ZSM-5 for loading and release of 5-fluorouracil / R. A. Al-Thawabeia, H. A. Hodali // *J. Chem.* — 2015. — V. 2015 — P. 1–9.
 116. Amani, S. The b-cyclodextrin-modified nanosized ZSM-5 zeolite as a carrier for curcumin / S. Amani, A. B. Garmarudi, N. Rahmani and M. Khanmohammadi // *RSC Adv.* — 2019. — V. 9. — I. 55. — P. 32348–32356.
 117. Guo Y.P. Hydrothermal fabrication of ZSM-5 zeolites: biocompatibility, drug delivery property, and bactericidal property / Y. P. Guo, T. Long, Z. F. Song and Z.

- A. Zhu // *J. Biomed. Mater. Res., Part B.* — 2014. — V. 102. — I. 3. — P. 583–591.
118. Kontogiannidou, E. In vitro and ex vivo assessment of microporous Faujasite zeolite (NaX-FAU) as a carrier for the oral delivery of danazol / E. Kontogiannidou, C. Karavasili, M.G. Kouskoura, M. Filippousi, G.V. Tendeloo, L.L. Andreadis, G.K. Eleftheriadis, L. Kontopoulou, C.K. Markopoulou, N. Bouropoulos, D.G. Fatouros // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* — 2019. — V. 51. — P. 177–184.
 119. Abasian, P. Incorporation of magnetic NaX zeolite/ DOX into the PLA/chitosan nanofibers for sustained release of doxorubicin against carcinoma cells death in vitro / M. Abasian, M. Radmansouri, M.H. Juybari, M.V. Ghasemi, A. Mohammad I, M. Irani, F.S. Jazi // *Int. J. Biol. Macromol.* — 2019. — V. 121. — P. 398–406.
 120. Popova, M. Verapamil delivery systems on the basis of mesoporous ZSM-5/KIT-6 and ZSM-5/SBA-15 polymer nanocomposites as a potential tool to overcome MDR in cancer cells / M. Popova, R. Mihaylova, G. Momekov, D. Momekova, H. Lazarova, I. Trendafilova, V. Mitova, N. Koseva, J. Mihalai, P. St. Petkov, H.A. Alessandrov, G.N. Vayssilov, S. Konstantinov, A. Szegedi // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2019. — V. 142. — P. 460–472.
 121. Pendergast, M. M. A review of water treatment membrane nanotechnologies / M. M. Pendergast, E. M. V. Hoek // *Energy Environ. Sci.* — 2011. — V. 4. — I. 6. — P. 1946.
 122. Vardhan, K. H. A review on heavy metal pollution, toxicity and remedial measures: Current trends and future perspectives / K. H. Vardhan, P. S. Kumar, R. C. Panda // *Journal of Molecular Liquids.* — 2019. — 290. — P. 111197.
 123. Zhang, Z. Novel magnetic Fe₃O₄@C nanoparticles as adsorbents for removal of organic dyes from aqueous solution Z. Zhang, J. Kong // *Journal of Hazardous Materials.* — 2011. — V.193. — P. 325.

124. Liu, H. Magnetic zeolite NaA: Synthesis, characterization based on metakaolin and its application for the removal of Cu^{2+} , Pb^{2+} / H. Liu, S. Peng, L. Shu, T. Chen, T. Bao, R. L. Frost // *Chemosphere*. — 2013. — V. 91. — I. 11. — P. 1539.
125. Altıntig, E. Effective removal of methylene blue from aqueous solutions using magnetic loaded activated carbon as novel adsorbent / E. Altıntig, H. Altundag, M. Tuzen, A. Sarı // *Chemical Engineering Research and Design*. — 2017. — V. 122. — P. 151.
126. Красители [электронный ресурс] // Википедия. Свободная энциклопедия. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Красители>.
127. Kazemi, J. Alginate beads impregnated with magnetic Chitosan@Zeolite nanocomposite for cationic methylene blue dye removal from aqueous solution / J. Kazemi, V. Javanbakht // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2019. — V.154. — 1426–1437.
128. Сан ПиН 2.1.4.116-02 санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества»: утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 15 марта 2002 г.
129. Wen, J. Progress and prospect of adsorptive removal of heavy metal ions from aqueous solution using metal–organic frameworks: A review of studies from the last decade / J. Wen, Y. Fang, G. Zeng // *Chemosphere*. — 2018. — V. 201. — P. 627.
130. Zhang, Q.L. A method for preparing ferric activated carbon composites adsorbents to remove arsenic from drinking water / Q.L. Zhang, Y.C. Lin, X. Chen, N. Y. Gao // *J. Hazard. Mater.* — 2007. — V. 148. — I. 3. — P. 671.
131. Yuan, P. Montmorillonite-supported magnetite nanoparticles for the removal of hexavalent chromium [Cr(VI)] from aqueous solutions / P. Yuan, M. Fan, D. Yang, H. He, D. Liu, A. Yuan, J. Zhu and T. Chen // *J. Hazard. Mater.* — 2009. — V. 166. — I. 2-3. — P. 821.

132. Zhang, G.S. Removal of phosphate from water by a Fe–Mn binary oxide adsorbent / G.S. Zhang, H.J. Liu, R.P. Liu, J.H. Qu // *J. Colloid Interface Sci.* — 2009. — V. 335. — I. 2. — P.168.
133. Yamaura, M. Synthesis and performance of organic-coated magnetite particles / M. Yamaura, R. L. Camilo and M. C. F. C. Felinto // *J. Alloys Compd.* — 2002. — V. 244. — I. 1–2. — P.152.
134. Booker, N. A. Novel high-rate processes for sewer overflow treatment / N. A. Booker, G. Oeal, A. J. Priestley // *Wat. Sci. Tech.* — 1996. — V. 34. — I. 3–4. — P. 103–109.
135. Zhou, L. Carboxymethyl Chitosan-Fe₃O₄ Nanoparticles: Preparation and Adsorption Behavior toward Zn²⁺ Ions / L. Zhou, Y. Wang, Z. Liu, Q. Huang // *Acta Physico-Chimica Sinica.* — 2006. — V. 22. — I. 11. — P. 1342.
136. Orbell, J. D. Oil Spill Remediation Using Magnetic Particles: An Experiment in Environmental Technology / L. Godhino, S. W. Bigger, T.M. Nguyen, L.N. Nghu // *J. Chem. Educ.* — 1997. — V. 74. — I. 12. — P. 1446.
137. Mak, S. Y. Fast adsorption of methylene blue on polyacrylic acid-bound iron oxide magnetic nanoparticles / S. Y Mak, D. H. Chen // *Dyes Pigm.* — 2004. — V. 61. — I. 1. — P. 93.
138. Oliveira, L. C. A. Magnetic zeolites: a new adsorbent for removal of metallic contaminants from water / L. C. A. Oliveira, D. I. Petkowics, A. Smaniott, S. B. C. Pergher // *Water Res.* — 2004. — V. 38. — P. 3699.
139. Oliveira, L. C. A. Activated carbon/iron oxide magnetic composites for the adsorption of contaminants in water / L. C. A. Oliveira, R. V. R. A. Rios, J. D. Fabris, V. K. Garg, K. Sapag, R. M. Lago // *Carbon.* — 2002. — V. 40. — I. 12. — P. 2177.
140. Oliveira, L. C. A. Clay–iron oxide magnetic composites for the adsorption of contaminants in water / L. C. A. Oliveira, R. V. R. A. Rios, J. D. Fabris, K. Sapag, V. K. Garg, R. M. Lago // *Appl. Clay Sci.* — 2003. — V. 22. — I. 4. — P. 169.

141. Fungaro, D.A. Zeolite from Fly ash-iron oxide magnetic nanocomposite: synthesis and application as an adsorbent for removal of contaminants from aqueous solution. In: *Zeolites: Synthesis, Chemistry and Applications* / D.A. Fungaro, M. Yamaura, T. E. M. Carvalho, J. E. A. Graciano; Ed. M.K. Andreyev, O.L. Zubkov. Say Paulo. — 2012. — P. 1–34.
142. Shan, W. Magnetically Separable Nanozeolites: Promising Candidates for Bio-Applications / W. Shan, T. Yu, B. Wang, J. Hu, Y. Zhang, X. Wang, Y. Tang // *Chemistry of Materials*. — 2006. — V. — I. 14. — P. 3169.
143. Cao, J. Magnetic P zeolites: Synthesis, characterization and the behavior in potassium extraction from seawater / J. Cao, X.-W. Liu, R. Fu, Z. Tan // *Separation and Purification Technology*. — 2008. — V. 63. — I. 1. — P. 92.
144. Yuan, M. L. Some Research on the Magnetic X Zeolite Composites / M. L. Yuan, C. Song, G. J. Yan // *Advanced Materials Research*. — 2011. — V. 311–313. — P. 2040.
145. Cao, Y. Synthesis of C-Fe₃O₄ Magnetic Nanocomposite for the Fast Removal of Dye Pollutants in Water Resources / Y. Cao, S. X. Zhou, Q. Z. Guo // *Advanced Materials Research*. — V. 129–131. — P. 552–555.
146. Gong, J.-L. Removal of cationic dyes from aqueous solution using magnetic multi-wall carbon nanotube nanocomposite as adsorbent / J.-L. Gong, B. Wang, G.-M. Zeng, C.-P. Yang, C.-G. Niu, Q.-Y. Niu, Y. Liang // *Journal of Hazardous Materials*. — 2009. — V. 164. — I. 2–3. — P. 1517–1522.
147. Akgül, M. Promoted dye adsorption performance over desilicated natural zeolite / M. Akgül, A. Karabakan // *Microporous and Mesoporous Materials*. — 2011. — V. 145. — I. 1–3. — P. 157–164.
148. Chang, J. Adsorption of methylene blue onto Fe₃O₄/activated montmorillonite nanocomposite / J. Chang, J. Ma, Q. Ma, D. Zhang, N. Qiao, M. Hu, H. Ma // *Applied Clay Science*. — 2016. — V. 119. — P. 132–140.
149. Kittappa, S. Magnetised nanocomposite mesoporous silica and its application for effective removal of methylene blue from aqueous solution / S. Kittappa, S.

- Pichiah, J. R. Kim, Y. Yoon, S. A. Snyder, M. Jang // *Separation and Purification Technology*. — 2015. — V. 153. — P. 67–75.
150. Yan, L. Facile solvothermal synthesis of Fe₃O₄/bentonite for efficient removal of heavy metals from aqueous solution / L. Yan, S. Li, H. Yu, R. Shan, B. Du, T. Liu // *Powder Technology*. — 2016. — V. 301. — P. 632–640.
 151. Yuan, M.L. Some Research on the Magnetic X Zeolite Composites / M.L. Yuan, C. Song, G.J. Yan // *Advanced Materials Research*. — 2011. — V. 311–313. — P. 2040–2047.
 152. Lasheen, M.R. Adsorption of heavy metals from aqueous solution by magnetite nanoparticles and magnetite-kaolinite nanocomposite: equilibrium, isotherm and kinetic study / M.R. Lasheen, I.Y. El-Sherif, D.Y. Sabry, S.T. El-Wakeel, M.F. El-Shahat // *Desalination and Water Treatment*. — 2015. — V. 57. — I. 37. — P. 17421–17429.
 153. Anbia, M. Functionalized magnetic MCM-48 nanoporous silica by cyanuric chloride for removal of chlorophenol and bromophenol from aqueous media / M. Anbia, S. Khoshbooei // *J. Of Nanostructure in Chemistry*. — 2015. — V. — 5. — P. 139–146.
 154. Khodadadi, M. (2017). Removal of Pb (II) and Cu (II) from aqueous solutions by NaA zeolite coated magnetic nanoparticles and optimization of method using experimental design / M. Khodadadi, A. Malekpour, M. Ansaritabar // *Microporous and Mesoporous Materials*. — 2017. — V. 248. — P. 256–265.
 155. Foo, K.Y. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems / K.Y. Foo, B.H. Hameed // *Chem. Eng. J.* — 2010. — V. 156. — I. 1. — P. 2–10.
 156. Langmuir, I. The constitution and fundamental properties of solids and liquids / I. Langmuir // *Am. Chem. Soc.* — 1916. — V. 38. — I. 11. — P. 2221.
 157. Salmani Nuri, O. Reagent adsorption on modified mineral surfaces: isotherm, kinetic and thermodynamic aspects / O. Salmani Nuri, M. Irannajad, A. Mehdilo // *J. Mol. Liq. Elsevier B.V.* — 2019. — V. 291. — P. 111311.

158. Pirkarami, A. Removal of azo dye from aqueous solution using an anionic polymeric urethane absorbent (APUA) / A. Pirkarami, M.E. Olya, F. Najafi // J. Ind. Eng. Chem. — 2015. — V. 21. — P. 387.
159. Freundlich, H.M.F. Over the adsorption in solution / H.M.F. Freundlich // J. Phys. Chem. — 1906. — V. 57 — P. 385.
160. Temkin, M. J. Recent modifications to Langmuir isotherms / M. J. Temkin, V. Pyzhev // Acta Physicochim. — 1940. — V. 12. — P. 217.
161. Simonin, J.-P. On the comparison of pseudo-first order and pseudo-second order rate laws in the modeling of adsorption kinetics / J.-P. Simonin // Chemical Engineering Journal. — 2016. — V. 300. — P. 254.
162. Radhakant, G. Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets / G. Radhakant, B. Himankar, Q. Zhao // J. Develop Drugs. — 2017. — V. 6. — I. 8. — P. 171.
163. Weber, Jr. W. J. Kinetics of Adsorption on Carbon from Solution / Jr. W. J. Weber, J. C. Morris // J. Sanit. Eng. Div. — 1963. — V. 89. — I. — 2. P. 31.
164. McKay, G. Kinetics and diffusion processes in colour removal from effluent using wood as an adsorbent / G. McKay, V. J. P. Poots // J. Chem. Technol. Biotechnol. — 1980. — V. — 30. — I. 1. — P. 279.
165. Bruschi, M.L. Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems. Mathematical models of drug release / Ed. M. L. Bruschi. Elsevier, 2015. — P. 29–36.
166. Dash, S. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems / S. Dash, P.N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury // Acta Pol Pharm. — 2010. — V. 67. — P. 217–223.
167. Kuwakara, Y. Effects of organic polymer addition in magnetite synthesis on the crystalline structure // Y. Kuwakara, T. Miyazaki, Y. Shirosaki, M. Kawashita. RSC Adv. — 2014. — V. 4. — P. 23359–23363.
168. Guo, S. Monodisperse mesoporous superparamagnetic singlecrystal magnetite nanoparticles for drug delivery / S. Guo, D. Li, L. Zhang, L. Jing, E. Wang // Biomaterials. — 2009. — V. 30. — I.10. — P. 1881–1889.

169. Ульянова, Н. Ю. Синтез, исследование каталитической и биологической активности цеолитов со структурами Rho, Beta и паулингита, модифицированных наночастицами и кластерами серебра : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.04/ Ульянова Наталья Юрьевна. – Санкт-Петербург, 2016. – 139 с.
170. Жерновой, А. И. Получение кривой намагничивания дисперсии парамагнитных наночастиц путем нахождения намагниченности и намагничивающего поля методом ЯМР / А. И. Жерновой, В. Н. Наумов, Ю. Р. Рудаков // Научное приборостроение. — 2009. — Т. 19. — № 3. — С. 57–61.
171. Шамова, О.В. Антимикробные пептиды из лейкоцитов русского осетра / О.В. Шамова, Д.С. Орлов, В.Н. Кокряков // Фундаментальные исследования. — 2006. — №1. — С. 10–13.
172. Bock, T. K. A Novel Assay to Determine the Hemolytic Activity of Drugs Incorporated in Colloidal Carrier Systems / T.K. Bock, B.W. Müller // Pharmaceutical Research. — 1994. — V. 11. — I. 4. — P. 589–591.
173. Ульянова, Н.Ю. Гемолитическая активность и сорбционная способность наночастиц цеолита Beta / Н.Ю. Ульянова, Л.Н. Куриленко, О.В. Шамова, Д.С. Орлов, О.Ю. Голубева. // Физика и химия стекла. — 2020. — Т.46. — № 2. — С. 174–183.
174. Tas, A.C. Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37°C in synthetic body fluids / A. Cuneys Tas // Biomaterials. — 2000. — V. 21. — P. 1429.
175. Golubeva, O. Yu. Adsorption and in vitro release of vitamin B1 by synthetic nanoclays with montmorillonite structure / O.Yu. Golubeva, S. V. Pavlova, A.V. Yakovlev // Applied Clay Science. — 2015. — V. 112–113. — P. 10–16.
176. Spanakis, M. Controlled release of 5-fluorouracil from microporous zeolites. Nanomedicine: Nanotechnology / M. Spanakis, N. Bouropoulos, D. Theodoropoulos, L. Sygellou, S. Ewart, A.M. Moschovi, D.G. Fatouros // Biology and Medicine. — 2014. — V. 10. — I. 1. — P. 197–205.

177. Newsam, J.M. Structural characterization of zeolite beta / J. M. Newsam, Treacy, M.M.J., Koetsier, W.T., and de C.B. Gruyter // Proc. R. Soc. Lond. A. — 1988. — V. 420. — P. 375–405.
178. Wadlinger, R. L., Kerr, G. T., and Rosinski, E., U.S. Patent 3 308 069 (1967), assigned to Mobil.
179. Долина, Екатерина Сергеевна. Кинетика и механизмы адсорбции лекарственного вещества молсидоман на мезопористых диоксидах кремния и его десорбции (высвобождения) из их композитов : дис ... канд. хим. наук : 02.00.04. Иваново, 2015. 159 с.
180. Kuwakara, Y. Effects of organic polymer addition in magnetite synthesis on the crystalline structure / Y. Kuwakara, T. Miyazaki, Y. Shiroaki, M. Kawashita // RSC Advances. — 2014. — V. 4. — N. 45. — P. 23359–23363.
181. Shukla D.B. Estimation of Crystalline Phase in ZSM-5 Zeolite by Infrared Spectroscopy / D.B. Shukla, P.P. Vyomesh // J. Chem. Tech. Biotechnol. — 1989. — V. 44. — I. 2. — P. 147–154.
182. Коваль, Л.М. Синтез, физико-химические и каталитические свойства высококремнеземных цеолитов / Л.М. Коваль, Л.Л. Коробицина, А.В. Восмериков – Томск : Том. гос. ун-т, 2001. — 50 с.
183. Li, Y.-S., Church J.S., Woodhead A.L. Infrared and Raman spectroscopic studies on iron oxide magnetic nanoparticles and their surface modifications / Y.-S. Li, J.S. Church, A.L. Woodhead // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. — 2012. — V. 324. — I. 8. — P. 1543–1560.
184. Markova, N. Oxo-hydroxy tautomerism of 5-fluorouracil: water-assisted proton transfer / N. Markova, V. Enchev, I. Timtcheva // J. Phys. Chem. A. — 2005. — V. 109. — P. 1981–1988.
185. Brazovskaya, E. Y. Development of Magnetic Nanocomposites Based on Beta Zeolites and Study of Their Sorption Properties / E. Y. Brazovskaya, O. Y. Golubeva // Petroleum Chemistry. — 2020. — V. 60. — I. 8. — P. 957–963.

186. Штильман, М.И. Биodeградация полимеров / М.И. Штильман. Журнал Сибирского федерального университета. Биология. — 2015. — Т. 2. — № 8. — С. 113.
187. Шершакова, Н. Н. Изучение гемолитической активности водной дисперсии фуллерена C60 / Н. Н. Шершакова, С. М. Андреев, Д. Д. Шабанова, Э. А. Макарова, Е. Н. Барабошкина, М. Р. Хаитов // Иммунология. — 2016. — Т. 37. — № 4. — С. 212.
188. Торопова, Я. Г. Изучение гемосовместимости магнитных наночастиц магнетита и композитных частиц магнетита-кремнезема *in vitro* / Я. Г. Торопова, Н. А. Печникова, И. А. Зелинская, Д. В. Королев, К. Г. Гареев, А. С. Маркитантова, В. Д. Богушевская, А. В. Поволоцкая, А. А. Маньшина // Бюллетень сибирской медицины. — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 157.