

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра материаловедения, технологии  
и управления качеством

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ МИКРОЧАСТИЦ  
КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦАМИ  
МАГНЕТИТА, НА НЕОРГАНИЧЕСКИХ ВОЛОКНАХ

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

магистранта 2 курса 209 группы  
направления 22.04.01 «Материаловедение и технологии материалов»  
профиль «профиль «Материаловедение фармацевтического и медицинского  
назначения»  
факультета нано- и биомедицинских технологий

Короневского Никиты Владимировича

Научный руководитель

доцент, к.ф.-м.н.

\_\_\_\_\_  
должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

С.А. Сергеев

\_\_\_\_\_  
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.ф.-м.н.

\_\_\_\_\_  
должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

С.Б. Вениг

\_\_\_\_\_  
инициалы, фамилия

Саратов 2019

**Введение.** В настоящее время актуальными являются задачи создания неорганических материалов для их применения в медицине. Тканевая инженерия – интенсивно развивающаяся научная область, объединяющая принципы клеточной биологии, медицины и материаловедения с целью создания функциональных структур, позволяющих заменить поврежденный орган или ткань при трансплантации. Основная задача этого направления – разработка тканеинженерных конструкций, которые представляют собой каркасы, предназначенные для заселения и роста в них клеточных культур, имитирующие внеклеточный матрикс в живых тканях [1].

В целях восстановления естественной анатомической структуры и нормальной физиологии тканей применяются хирургические методы с использованием искусственных материалов [2].

Кроме того большой интерес представляет сам синтез и исследование свойств микрочастиц карбоната кальция. На основе ядер карбоната кальция создаются микрокапсулы, представляющие оболочку, состоящую из слоев полимера. Такие капсулы активно используются в медицине в качестве транспортного средства для лекарственных препаратов [3].

Важной является возможность встраивания наночастиц магнетита необходимого размера в объём сферических ядер карбоната кальция, имеющих обычно диаметр от 1 до 6 мкм [4]. Применение подобной операции позволяет управлять полученными микрочастицами карбоната кальция с помощью внешнего магнитного поля [5].

В данной работе предпринята попытка разработки технологии производства микрочастиц карбоната кальция, модифицированного наночастицами магнетита, на основе неорганических волокон поликапролактона (ПКЛ).

Ожидается, что введение наночастиц магнетита в сферические микрочастицы  $\text{CaCO}_3$  выращенные на волокнах ПКЛ, позволит контролировать сформированные каркасы посредством переменных и постоянных магнитных полей.

Целью выпускной квалификационной работы разработана технология получения и исследование свойств микрочастиц карбоната кальция, выращенных на неорганических волокнах поликапролактона, модифицированных наночастицами магнетита.

Для достижения поставленной цели были поставлены и решались следующие задачи:

1. Проведения литературного обзора по соответствующей тематике;
2. Оптимизация технологии выращивания микрочастиц карбоната кальция на неорганических волокнах поликапролактона;
3. Разработка технологий получения микрочастиц карбоната кальция, модифицированного наночастицами магнетита, на неорганических волокнах поликапролактона;
4. Определение скорости перекристаллизации микрочастиц карбоната кальция, полученных различными технологиями производства, из модификации ватерит в кальцит;
5. Разработка установок для определения чувствительности синтезируемых структур к постоянным и переменным полям.

Дипломная работа занимает 107 страницы, имеет 51 рисунок и 20 таблиц.

Обзор составлен по 114 информационным источникам.

Во введении рассматривается актуальность работы, устанавливается цель и выдвигаются задачи для достижения поставленной цели.

Первый раздел представляет собой описание современного состояния исследований близких к выбранной тематике областей и состоит из следующих подразделов: микрочастицы карбоната кальция, применение микрочастиц карбоната кальция в медицине, наночастицы магнетита, магнитные жидкости, свойства наночастиц магнетита, применение наночастиц магнетита, применение наночастиц магнетита в медицине, материалы на основе полимерных волокон в тканевой инженерии, получение нановолокон методом электроформования, применение неорганических нановолокон,

поликапролактон как биоразлагаемый материал, композитные материалы на основе полимерных нановолокон, электромагнитное поле, применение электромагнитных полей в медицине.

Во втором разделе работы представлены все используемые реагенты и оборудование, а так же методы производства и исследование коллоидного раствора наночастиц магнетита и нановолоко поликапролактона.

В третьем разделе представлены исследования по оптимизации процесса выращивания микрочастиц карбоната кальция на неорганических волокнах.

В четвертом разделе представлены разработанные методы модификации микрочастиц карбоната кальция, выращенного на неорганических волокнах, наночастицами магнетита.

В пятом разделе работы описаны опыты по исследованию перекристаллизации микрочастиц карбоната кальция из модификации ватерит в кальцит разрабатываемых структур.

В шестом разделе описаны разработанные установки для исследования магнитной чувствительности синтезируемых структур.

### **Основное содержание работы**

Основной целью разработки является создания материала, применяемого для регенеративной костной медицине, в котором волокна поликапролактона являются основным каркасом [6–7], микрочастицы карбоната кальция [8–9] используются в качестве контейнеров и вспомогательного регенеративного материала для костных тканей, наночастицы магнетита выступают в качестве управляемого материала [10] применяемого, как для стимуляции процесса заживления [11–12], так и иммунной системы [13–15] в постоперационный период.

**Определение оптимальных условий синтеза.** В ходе выполнения исследования за основной метод синтеза был принят алгоритм, представленный в статье [16]. К микрочастицам карбоната кальция с целью создания равномерного покрытия на неорганических волокнах предъявляются следующие требования: форма микрочастиц карбоната кальция должна быть

сферической, соответствующей модификации ватерит, отличающейся от других модификаций высокой пористостью; выращенные микрочастицы  $\text{CaCO}_3$  должны иметь размер в интервале от 0,5 до 2 мкм.

Для образования равномерного, плотного покрытия микрочастиц карбоната кальция сферической формы модификации ватерит на неорганических волокнах ПКЛ были определены следующие критерии:

1. Количество проведённых технологических циклов (ТЦ) должно составлять не менее 3. ТЦ – это полное повторение алгоритма синтеза.
2. Концентрации растворов солей хлорида кальция и карбоната натрия составляют 0,5 моль/л.
3. Время ультразвуковой обработки равно 1 минуте.
4. В качестве промывочного растворителя следует применять этиловый спирт.
5. Температура просушивания должна равняться 45 °С.

**Методы модификации микрочастиц карбоната кальция наночастицами магнетита.** В ходе проведения исследований были разработаны три основных алгоритма синтеза микрочастиц карбоната кальция, модифицированного наночастицами магнетита, на неорганических волокнах.

**Метод соосаждения солей,** основанный на алгоритме, описанном в статье [16], однако, вместо использования растворов солей хлорида кальция и карбоната натрия, применяются их смеси с раствором наночастиц магнетита, результаты синтеза представлены на рисунке 1. Средние размеры микрочастиц карбоната кальция полученные методом соосаждения солей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Средний размер микрочастиц карбоната кальция, полученных методом соосаждения солей, выращенных на неорганических волокнах

<b>1 ТЦ</b>	<b>2 ТЦ</b>	<b>3 ТЦ</b>
1,03 ± 0,28 μm	1,00 ± 0,23 μm	1,44 ± 0,35 μm

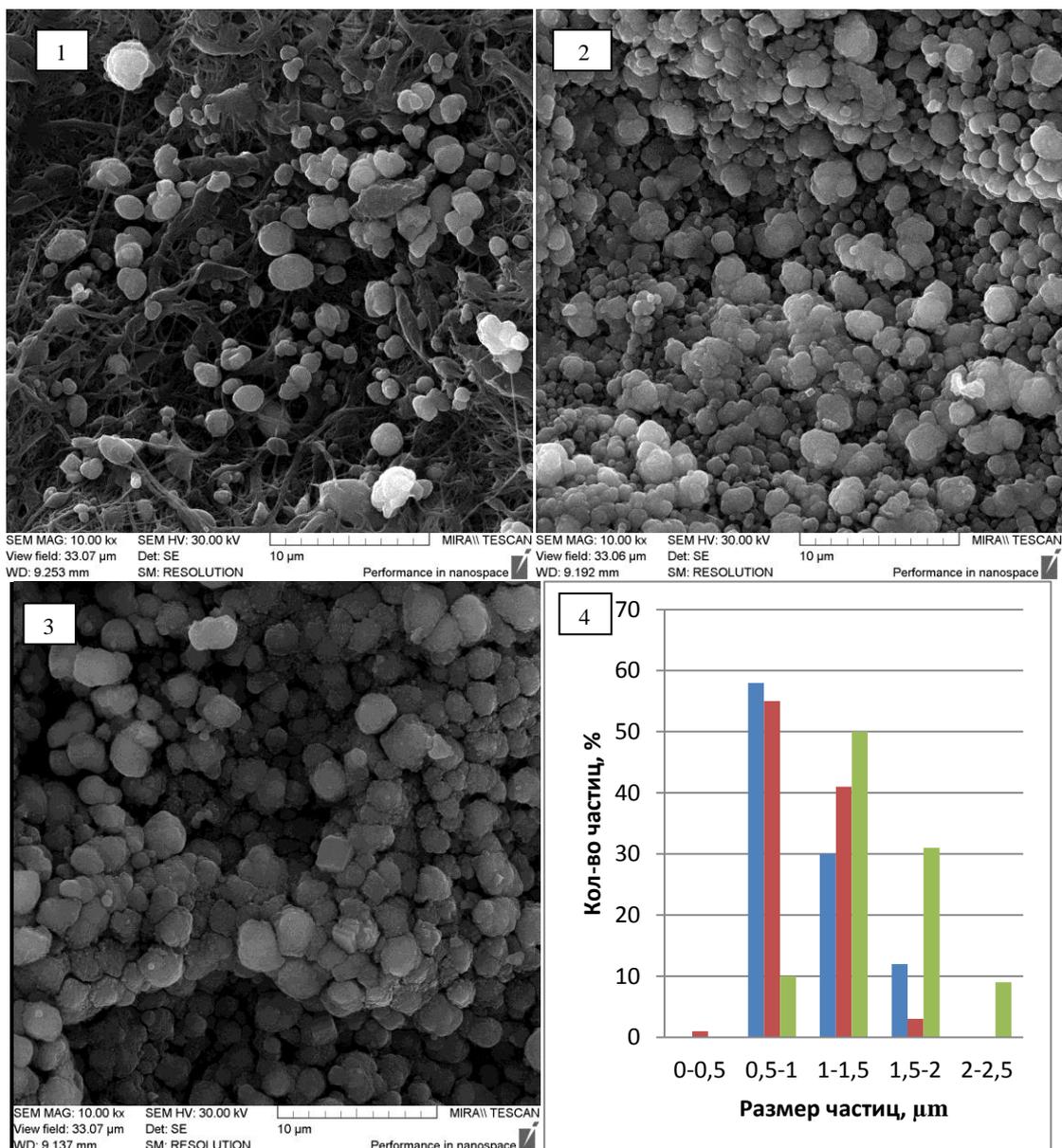


Рисунок 1 – СЭМ изображения образцов полученных с помощью метода соосаждения солей: 1 – 1 ТЦ, 2 – 2 ТЦ, 3 – 3 ТЦ, 4 – зависимость размера микрочастиц CaCO<sub>3</sub> от числа проведенных технологических циклов

**Метод экспозиции**, основанный на алгоритме, описанном в статье [16], однако, перед смешиванием растворов солей хлорида кальция и карбоната натрия волокна поликапролактона подвергаются ультразвуковой обработке в растворе наночастиц магнетита, результаты синтеза представлены на рисунке 2. Средние размеры микрочастиц карбоната кальция полученные методом предварительного выдерживания указаны в таблице 2.

Таблица 2 – Средний размер микрочастиц CaCO<sub>3</sub>, полученных методом экспозиции, выращенных на неорганических волокнах

1 ТЦ	2 ТЦ	3 ТЦ
1,50 ± 0,37 μm	1,64 ± 0,51 μm	1,21 ± 0,38 μm

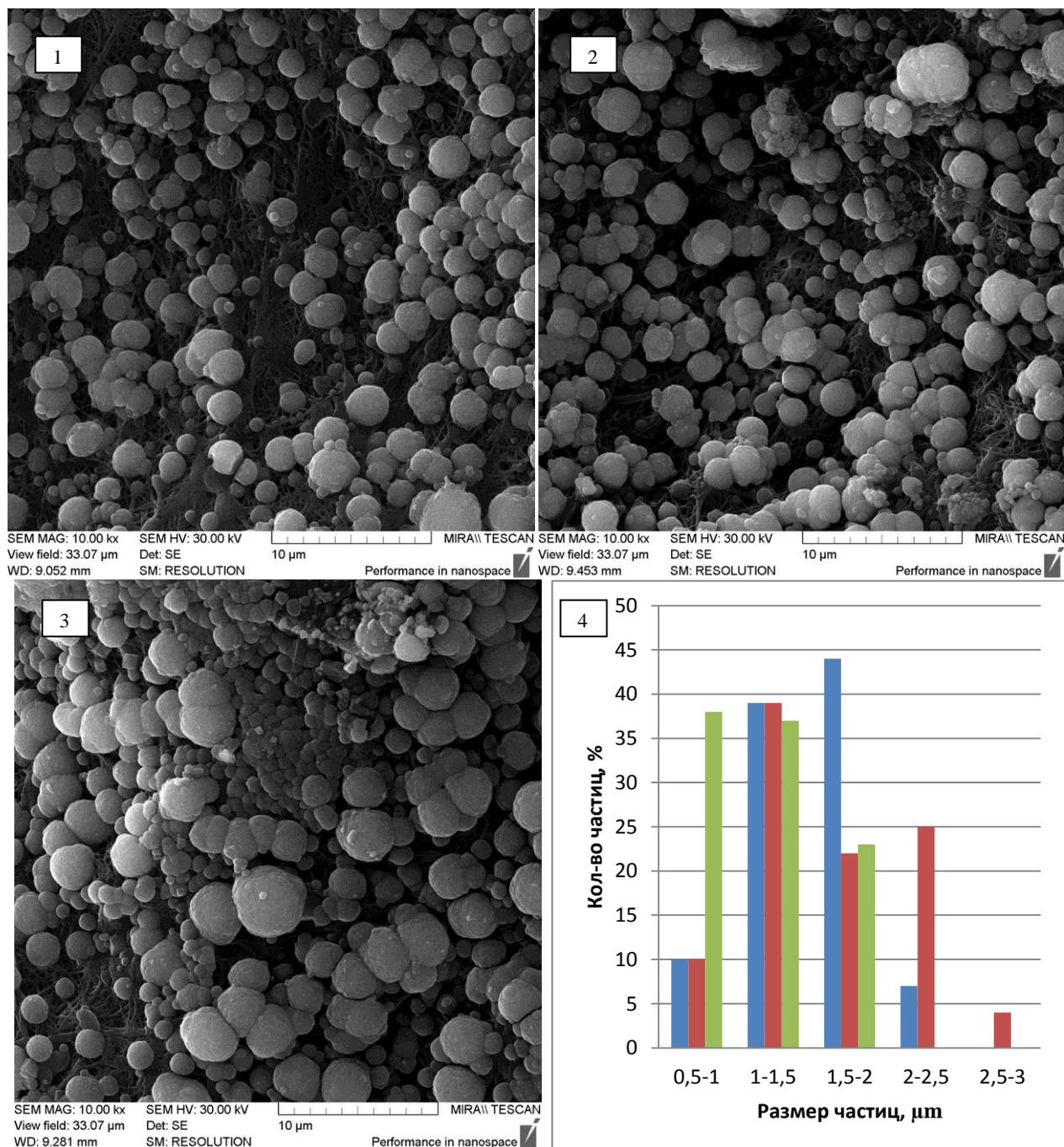


Рисунок 2 – СЭМ изображения образцов полученных с помощью метода экспозиции: 1 – 1 ТЦ, 2 – 2 ТЦ 3 – 3 ТЦ, 4 – зависимость размера микрочастиц CaCO<sub>3</sub> от числа проведенных технологических циклов

**Метод адсорбции, индуцированной кристаллизацией**, основанный на методе, описанном в статье [17], может быть описан следующим образом. При

замораживании коллоидного раствора, содержащей микрочастицы  $\text{CaCO}_3$ , выращенные на неорганических волокнах ПКЛ, полученным согласно алгоритму, содержащемуся в статье [16], и наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  происходит процесс кристаллизации. Наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  выталкиваются фронтом кристаллизации и сосредотачиваются вокруг поверхностей микрочастиц ватерита. На заключительной стадии процесса наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  вдавливаются растущим давлением формирующегося льда и поверхности микрочастиц  $\text{CaCO}_3$ . Далее представлен алгоритм метода адсорбции, индуцированной кристаллизацией, результаты синтеза показаны на рисунке 3. Средние размеры микрочастиц карбоната кальция полученные методом адсорбции, индуцированной кристаллизацией, равны  $1,04 \pm 0,21$  мкм.

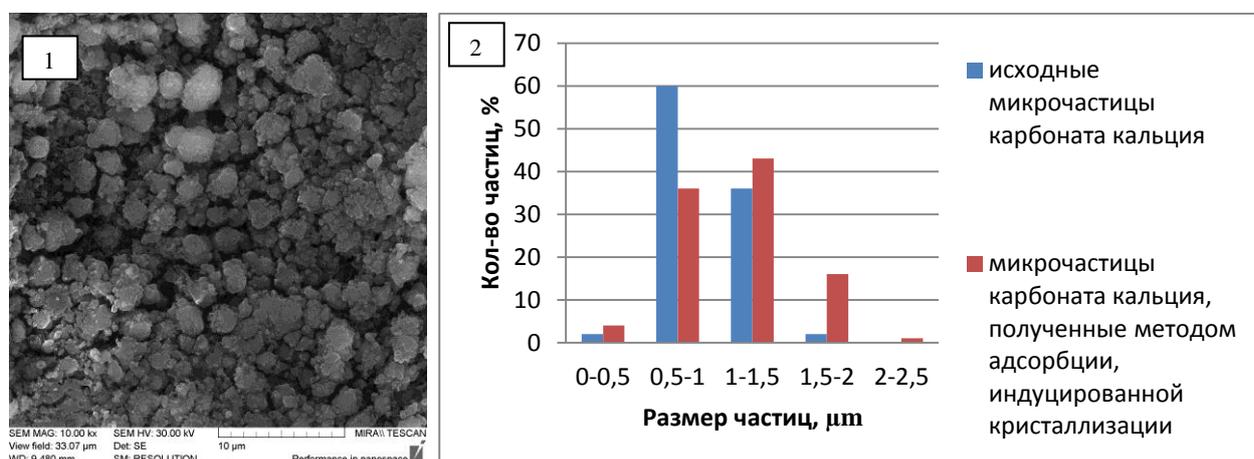


Рисунок 3 – 1 – СЭМ изображения образцов полученных с помощью метода адсорбции, индуцированной кристаллизацией и 2 – влияние процесс адсорбции наночастиц, индуцированной кристаллизацией, на размер микрочастиц карбоната кальция

На рисунке 4 представлено сравнение средних размеров микрочастиц карбоната кальция полученных различными технологиями синтеза.

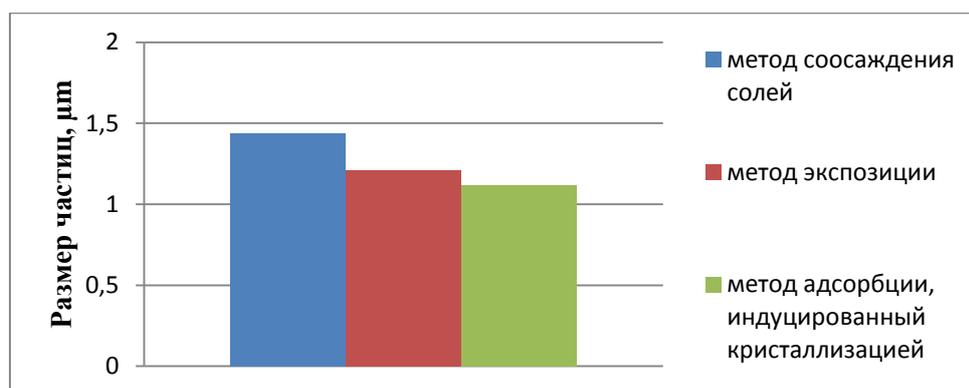


Рисунок 4 – Сравнение средних размеров микрочастиц карбоната кальция, модифицированного наночастицами магнетита, выращенного на неорганических волокнах ПКЛ, различными методами

Из рисунка 4 следует, что микрочастицы карбоната кальция, модифицированные наночастицами магнетита, полученные методом адсорбции, индуцированной кристаллизацией, имеет наименьшие размеры, что приводит к увеличению площади их поверхности и следовательно увеличивает способность загрузки наночастиц магнетита. Однако микрочастицы карбоната кальция полученные методами соосаждения солей и методом экспозиции имеют схожие размеры, что и частицы полученные методом адсорбции, индуцированной кристаллизацией.

**Процесс перекристаллизации.** В основе метода изучения процесса перекристаллизации микрочастиц карбоната кальция из модификации ватерит в модификацию кальцит лежит методология описанная в статье [18]. Микрочастицы карбоната кальция модификации ватерит отличаются высокой пористостью, что позволяет их использовать в качестве контейнеров содержащих иные вещества, однако модификация кальцит полностью лишена данного свойства.

В ходе проведения работы были определены временные интервалы перекристаллизации для образцов микрочастиц карбоната кальция не содержащих наночастицы магнетита равные 7 часам, для образцов полученных методом соосаждения солей и методом экспозиции равные 5 часам, а для

образцов полученных методом адсорбции, индуцированной кристаллизацией, равны 8 часам.

**Разработка установок для исследования чувствительности к магнитным полям синтезируемых структур.** Для определения чувствительности к постоянному и переменному магнитным полям микрочастиц карбоната кальция, модифицированного наночастицами магнетита, выращенного на неорганических волокна были разработаны и проградированны две установки.

**Первая установка,** показанная на рисунке 4, предназначена для исследования магнитных полей с помощью постоянного магнитного поля состоит из электромагнита, источника питания постоянного тока Б5-47, USB цифрового микроскопа VKTECH (коэффициент увеличения:500×-1500×) подключенного к персональному компьютеру и измерителя магнитного поля Тесламетр (гауссметр) BST 100.

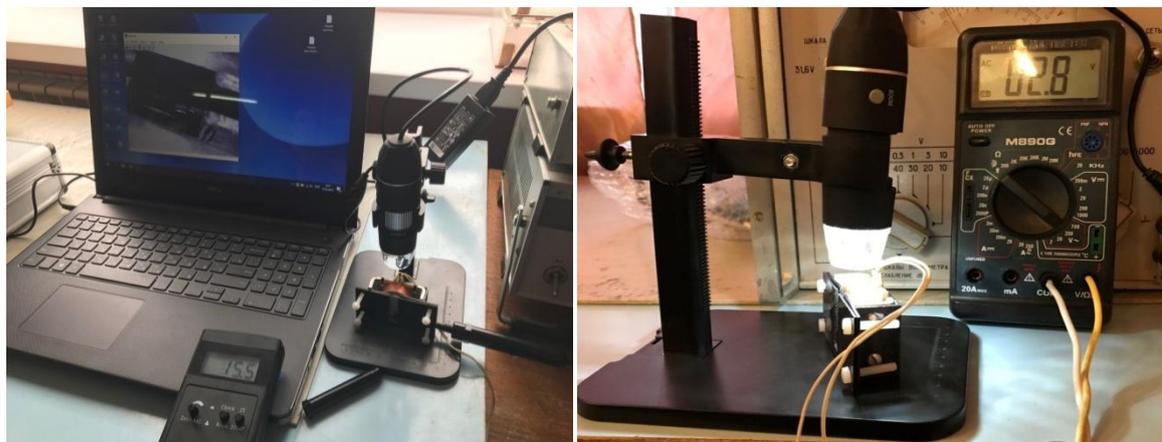


Рисунок 4 – Фотографии установки предназначенной для исследования магнитных свойств полученных структур с помощью постоянного магнитного поля

**Вторая установка,** фотография которой показана на рисунке 37, используется для изучения магнитных свойств образцов в переменном магнитном поле и состоит из электромагнита, генератора сигналов ГЗ-34, широкоугольной 2-х мегапиксельной камеры ELP-USBFHD01M-L21 с 2,1 мм объективом (до 120 кадр./сек.), подключенной к персональному компьютеру и магнитометра АТЕ-8702 Aktakom (до 100 Гц).



Рисунок 5 – Фотографии установки предназначенной для исследования магнитных свойств полученных структур с помощью переменного магнитного поля

**Заключение.** Основным результатом проведённого исследования является разработка технологий производства микрочастиц карбоната кальция, модифицированных наночастицами магнетита, выращенных на нановолокнах поликапролактона и исследование их свойств.

1. Для образования равномерного покрытия микрочастиц карбоната кальция сферической формы модификации ватерит на поверхности неорганических волокон ПКЛ в ходе выполнения работы были определены следующие параметры:

- Количество проведённых технологических циклов должно составлять не менее 3.
- Концентрации растворов солей хлорида кальция и карбоната натрия составляют 0,5 моль/л.
- Время ультразвуковой обработки равно 1 минуту.
- В качестве промывочного растворителя следует применять этиловый спирт.
- Температура просушивания должна равняться 45 °С.

2. Были разработаны и протестированы три метода создания микрочастиц карбоната кальция, модифицированного наночастицами

магнетита, на неорганических волокнах поликапролактона, а именно: метод соосаждения солей, метод экспозиции и метод адсорбции, индуцированный кристаллизацией.

3. Образцы, полученные методом соосаждения солей, демонстрируют достаточно стабильную и однородную структуру микрочастиц карбоната кальция модификации ватерит, а время их перекристаллизации в модификацию кальцит составляет 5 часов, однако судя по косвенным признакам (цвет образца, цвет остаточного осадка) данный метод с точки зрения загрузки наночастиц магнетита является наименее эффективным.

4. Образцы, полученные методом экспозиции, демонстрируют достаточно стабильную и однородную структуру микрочастиц карбоната кальция модификации ватерит, а время их перекристаллизации в модификацию кальцит составляет 5 часов. Однако, сравнив равномерность покрытия с образцами полученными методом соосаждения солей, заметно незначительное ухудшение данного показателя. Судя по косвенным признакам (цвет образца, цвет остаточного осадка) данный метод с точки зрения загрузки наночастиц магнетита немного превосходит метод соосаждения солей.

5. Образцы, полученные методом адсорбции, индуцированной кристаллизацией, имеют наиболее неравномерную, но всё же стабильную структуру в сравнение с другими предложенными методами. Однако сравнивая время процесса перекристаллизации равное 8 часам и эффективность загрузки наночастиц магнетита по косвенным признакам, структуры, полученные методом адсорбции, индуцированной кристаллизацией, превосходя структуры, полученные иными методами по этим параметрам.

6. Были разработаны и проградуированы установки для изучения чувствительности разрабатываемых структур к переменному и постоянному магнитным полям.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Новочадов, В. В. Проблема управления клеточным заселением и ремоделированием тканеинженерных матриц для восстановления суставного хряща (обзор литературы) / В. В. Новочадов // Вестник Волгоградского государственного университета / Серия 11: Естественные науки, 2013. – №1 (5). – С. 19–28.
- 2 Wesolowski, S. A. Use of artificial materials in surgery / S. A. Wesolowski, A. Martinez, J. D. McMahon // Current Problems in Surgery. – 1966. – V. 3, № 12. – P. 1–86.
- 3 Larson, D. R. Water-soluble quantum dots for multiphoton fluorescence imaging in vivo / D. R. Larson, W. R. Zipfel, E. M. Williams, S. W. Clark, P. Marcel, W. Bruchez, W. Frank. // Science. – 2003. – V. 300, № 5624. – P. 1434–1436.
- 4 Fakhrullin, R. F. Hybrid cellular–inorganic core–shell microparticles: Encapsulation of individual living cells in calcium carbonate microshells / R. F. Fakhrullin, R. T. Minullina // Langmuir. – 2009. – V. 25, № 12. – P. 6617–6621.
- 5 Wang, C. Combination of adsorption by porous CaCO<sub>3</sub> microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery / C Wang, C He, Z Tong, X Liu, B Ren, F Zeng // International journal of pharmaceutics. – 2006. – V. 308, № 1. – P. 160–167.
- 6 Pathiraja, A. BIODEGRADABLE SYNTHETIC POLYMERS FOR TISSUE ENGINEERING / A. Pathiraja, G. Adhikari, R. Adhikari // European Cells and Materials. – 2003. – V. 5. – P. 1–16.
- 7 Woodward, S. C. The intracellular degradation of poly( $\epsilon$ -caprolactone) / S. C. Woodward, P. S. Brewer, F. Moatamed // J Biomed Mater Res. – 1985. – V. 44. V P. 437–444.
- 8 Won, Yu-Ho. Multifunctional calcium carbonate microparticles: synthesis and biological applications / Yu-Ho Won, Ho Seong Jang, Ding-Wen Chung, Lia A. Stanciuab // Journal of Materials Chemistry. – 2010. – V. 20, №36. – P. 7728–7733.

9 Bukreeva, T. V. A new approach to modification of polyelectrolyte capsule shells by magnetite nanoparticles / T.V. Bukreeva, O.A. Orlova, S.N. Sulyanov, Y.V. Grigoriev, P.V. Dorovatovskiy // Crystallography Reports. – 2011. – V. 56, № 5. – P. 940–943.

10 Rabias, I. Rapid magnetic heating treatment by highly charged maghemite nanoparticles on Wistar rats exocranial glioma tumors at microliter volume / I. Rabias, D. Tsi trouli, E. Karakosta, T. Kehagias, G. Diamantopoulos // Biomicrofluidics. – 2010. – V. 4. – P. 2411–2425

11 Лукьянова, С. Н. К вопросу о степени участия различных отделов головного мозга в реакциях на магнитное и электромагнитное поля малых уровней / С. Н. Лукьянова, А. В. Меркулов // Радиационная биология Радиозэкология. – 2012. – Т. 52, № 6. – С. 608–615.

12 Habash, R. Bioeffects and therapeutic applications of electromagnetic energy / R. Habash, M. S. Markov // Electromagnetic fields in biology and medicine / M. S. Markov. – N. Y., 2015. – 476 p.

13 Улащик, В. С. Магнитотерапия: современные представления о механизмах действия магнитных полей на организм / В. С. Улащик // Здоровоохранение. – 2015. – № 11. – С. 21–29.

14 Симаков, Ю. Г. Действие импульсных электромагнитных полей с частотой 15 гц на «монетные столбики» эритроцитов и на активность клеточного иммунитета в крови человека / Ю. Г. Симаков, К. Г. Бунин // Физиотерапевт. – 2014. – № 5. С. 3–7.

15 Шилкова, Т. В. Влияние электромагнитного поля радиочастотного диапазона на уровень гемоглобина крови экспериментальных животных / Т. В. Шилкова, А. В. Овчинникова, Д. З. Шибкова // В мире научных открытий. – 2014. – № 2 (50). – С. 387–393.

16 Savelyeva, M. S. Vaterite coatings on electrospun polymeric fibers for biomedical applications / M. S. Savelyeva, A. A. Abalymov, G. P. Lyubun, I. V. Vidyasheva, A. M. Yashchenok, T. E. L. Douglas, D. A. Gorin, B. V. Parakhonskiy //

Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2017. – V. 105, № 1. – P. 94–103.

17 German, S. V. High-efficiency freezing-induced loading of inorganic nanoparticles and proteins into micron- and submicron-sized porous particles / S. V. German, M. V. Novoselova, D. N. Bratashov, P. A. Demina, V. S. Atkin, D. V. Voronin, B. N. Khlebtsov, B. V. Parakhonskiy, G. B. Sukhorukov, D. A. Gorin // *Scientific reports*. – 2018. – V. 8, № 1. – P. 17763–17773.

18 Sergeeva, A. Composite magnetite and protein containing CaCO<sub>3</sub> crystals. External manipulation and vaterite → calcite recrystallization-mediated release performance / A. Sergeeva, R. Sergeev, E. Lengert, A. Zakharevich, B. Parakhonskiy, D. Gorin, S. Sergeev and D. Volodkin // *ACS applied materials & interfaces*. – 2015. – V. 7, № 38. – P. 21315–21325.