

## ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НАНОРАЗМЕРНЫМ ДИОКСИДОМ ТИТАНА, ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

П.А. Демина<sup>1,\*</sup>, аспирант, Е.В. Дегтярева<sup>1</sup>, студент,

Г.М. Кузьмичева<sup>1</sup>, профессор, Т.В. Букреева<sup>2</sup>, доцент

<sup>1</sup>кафедра Физики и химии твердого тела МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>Институт кристаллографии им А.В. Шубникова РАН, Москва, 119333 Россия

\*Автор для переписки, e-mail: marrakew@mail.ru

**М**етодом послойной адсорбции получены полиэлектролитные микрокапсулы, состоящие из  $\text{CaCO}_3$ -ядра и полидиаллилдиметиламмоний-полистиролсульфонатной оболочки, модифицированной наноразмерным диоксидом титана по структуре рутила, а также коммерческими образцами Degussa P 25 и Hombikat UV-100. Показано, что образец Hombikat UV-100 включается в оболочку капсулы на порядок лучше, причем микрокапсулы с Degussa P 25 разрушаются под действием УФ-излучения, что делает возможным использование данной системы в адресной доставке лекарств.

**Ключевые слова:** нано-диоксид титана, полиэлектролитные микрокапсулы, адресная доставка лекарственных препаратов.

### Введение

Адресная доставка лекарственных средств или диагностических агентов в организм человека – одна из проблем, решение которой позволит современной медицине сделать значительный шаг вперед. Суть адресной доставки в том, чтобы заключить лекарство в некий контейнер (микрокапсулу) и направить препарат непосредственно в очаг болезни. С другой стороны, золотые, магнитные и другие наночастицы, доставленные к очагу заболевания, способны активироваться под действием внешнего электромагнитного излучения и создать возможность дополнительного увеличения избирательности и эффективности воздействия.

В настоящее время существует большое количество способов микрокапсулирования, осуществляемых химическими, физическими и физико-химическими методами. Однако далеко не все из них могут быть предложены для биомедицинских целей из-за несовместимости с организмом и использования вредных для организма реагентов. Поэтому процессы образования микрокапсул должны протекать при физиологических значениях pH, невысоких температурах, а также без использования токсичных органических растворителей. С этой точки зрения весьма перспективной является предложенная несколько лет назад методика формирования полиэлектролитных оболочек (layer-by-layer) на коллоидных частицах различной природы [1–3]. Она заключается в том, что на поверхности сферических частиц (темплата, или ядро) (рис. 1а), размеры которых варьируются от сотен нанометров до десятка микрон, методом поочередной адсорбции противоположнозаряженных макромолекул полиэлектролитов формируется многослойная оболочка толщиной несколько нанометров (рис. 1б).

В качестве темплата используются латекс-

ные частицы, частицы  $\text{SiO}_2$ , карбонатов кальция и марганца, эритроциты и т.д. Затем ядро удаляется, как правило, путем растворения. Этот метод предоставляет широкие возможности по выбору капсулируемых соединений и используемых полиэлектролитов.

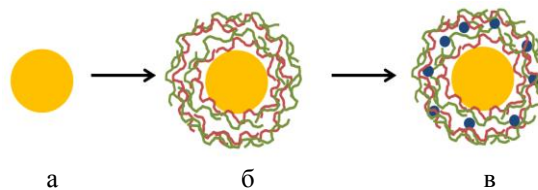


Рис. 1. Схематическое изображение layer-by-layer метода: ядро (а), сформированная полиэлектролитная оболочка на ядре (б), ядро и оболочка с активными частицами (в).

Для полимерных ядер существует проблема удаления продуктов распада после их деструкции. Первые полиэлектролитные капсулы были изготовлены с использованием меламинаформальдегидных латексных частиц в качестве темплата [2, 3]. В последующих работах было показано, что полного растворения таких ядер не происходит – внутри капсул остается некоторое количество олигомера, продукта разложения меламинаформальдегидных молекул [4]. Для полистирольных ядер эта задача решена путем выбора тетрагидрофурана в качестве растворителя [5], для прикладных целей использование органических растворителей нежелательно. В случае неорганических коллоидных частиц (например,  $\text{CaCO}_3$ , который, кроме того, и дешев) можно не опасаться токсического действия продуктов распада растворителей. При разложении минерального ядра  $\text{CaCO}_3$  кинетические препятствия протеканию реакции, индуцируемой комплексообразующим агентом типа ЭДТА, также являются менее трудной проблемой, чем в случае полимеров. Однако технологии получения неорганических частиц одина-

кового размера в микронном диапазоне недостаточно хорошо развиты для большинства потенциально пригодных материалов. Таким образом, предпочтение неорганическим или полимерным ядрам отдается в зависимости от требований, предъявляемых последующим применением полиэлектролитных капсул.

После удаления темплата остается устойчивая полая микрокапсула, проницаемость которой можно варьировать как на стадии получения (материал и толщина стенок, природа темплата), так и после формирования капсулы (изменение pH или солевого состава субфазы, добавление органических растворителей, нагревание). Такие капсулы можно использовать в качестве микроконтейнеров, а также микро-реакторов [6–8].

Преимуществами полиэлектролитных микрокапсул перед другими подобными системами являются их монодисперсность при широком диапазоне задаваемых размеров; простота регулирования их проницаемости; легкость изменения и возможность широкого выбора материала стенок. Оболочки таких микрокапсул можно модифицировать, включая различные типы ионов, функциональных молекул, наночастиц.

В качестве компонентов (активных частиц) (рис. 1в) оболочек можно использовать наночастицы металлов [9], оксидов металлов [10] или органические красители, поглощающие ИК-, СВЧ- и УФ-излучение. В этом случае облучение капсулы лазером может привести к ее деформации или разрушению [11]. Такой способ дистанционного высвобождения из капсулированного материала можно применять для обеспечения направленного действия лекарства в определенном месте организма, например, в раковых клетках. При этом стенки капсулы защищают ее содержимое от окружающей среды при доставке лекарства и содержат инициаторы процесса его высвобождения. В отличие от СВЧ-излучения воздействие лазера и УФ-излучение носят локальный характер, что очень важно для медицинского применения. В настоящей работе рассматривается возможность включения наноразмерного диоксида титана в полиэлектролитную оболочку капсул ввиду его уникальных фотокаталитических, бактерицидных и антивирусных свойств. Так, например, продемонстрировано подавление роста злокачественных опухолей на культуре клеток, обработанных в специальной среде разбавленным коллоидным раствором диоксида титана и далее подвергнутых облучению. Причем число выживших клеток после 30-минутного облучения резко сокращается с ростом концентрации  $\text{TiO}_2$  [12].

Цель работы – разработка экспериментальных основ, получение и характеристика полиэлектролитных микрокапсул с использо-

ванием в качестве активного агента наноразмерного диоксида титана.

### Экспериментальная часть

В работе использовали следующие исходные вещества: полистиролсульфонат натрия (ПСС), молярная масса 70000 (рис. 2а); полидиаллилдиметиламмоний хлорид (ПДАДМА), молярная масса 70000 (рис. 2б); хлорид натрия; хлорид кальция; карбонат натрия (все реактивы производства «Aldrich», Германия).

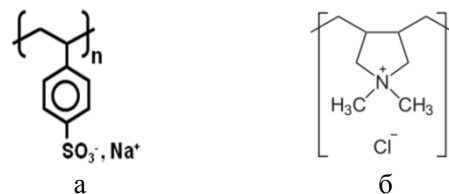


Рис. 2. Структурные формулы исходных реагентов: полистиролсульфонат натрия (ПСС) (а), полидиаллилдиметиламмоний хлорид (ПДАДМА) (б).

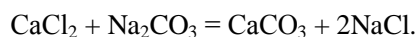
Для проведения экспериментов воду очищали с использованием системы «Milli-Q Plus185» (Millipore, США).

Наноразмерный диоксид титана получали сульфатным методом [13]: коммерческие образцы с нано- $\text{TiO}_2$ : Aeroxide Degussa (Evonik) P25 (фазовый состав ~ 85% анатаза и ~ 15% рутила) – пиролизом тетрахлорида титана, Hombikat UV-100 Sachleben Chemie GmbH и Hombifine N – пиролизом сульфата титанила.

Этапы процесса получения модифицированных полиэлектролитных капсул представлены на рис. 3.

#### 1) Получение (изготовление) ядер $\text{CaCO}_3$

Микросферолиты  $\text{CaCO}_3$  получали при смешивании растворов хлористого кальция и карбоната натрия по реакции:



Методика получения монодисперсных сферических коллоидных частиц  $\text{CaCO}_3$  представлена в [14, 15]. К интенсивно перемешиваемому на магнитной мешалке 0.33 М водному раствору  $\text{CaCl}_2$  быстро добавляли равный объем 0.33 М водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Аморфный осадок  $\text{CaCO}_3$ , образующийся при быстром смешении растворов  $\text{CaCl}_2$  и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , в результате коллоидной агрегации переходит в упорядоченные сферолиты микронного размера. Частицы с диаметром 3 мкм получали при перемешивании реакционной смеси со скоростью 500 об/мин в течение 30 с. После этого образовавшуюся суспензию выдерживали в течение 10–15 мин при комнатной температуре без перемешивания. Варьируя концентрацию реагентов, температуру, интенсивность и продолжительность перемешивания реакционной смеси, можно получать микросферолиты со средним диаметром от 2 до 15 мкм с достаточно узким распределением по размеру.

После завершения процесса формирования полученные частицы  $\text{CaCO}_3$  тщательно отмывали от ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  дистиллированной водой и высушивали в сушильном шкафу в течение 1 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Тщательная промывка и сушка имеют принципиальное значение, так как

во влажном состоянии сферолиты постепенно переходят в классические ромбоэдрические поликристаллы, причем в присутствии  $\text{NaCl}$  процесс заметно ускоряется. В сухом состоянии микросферолиты  $\text{CaCO}_3$  могут храниться неограниченно долго.

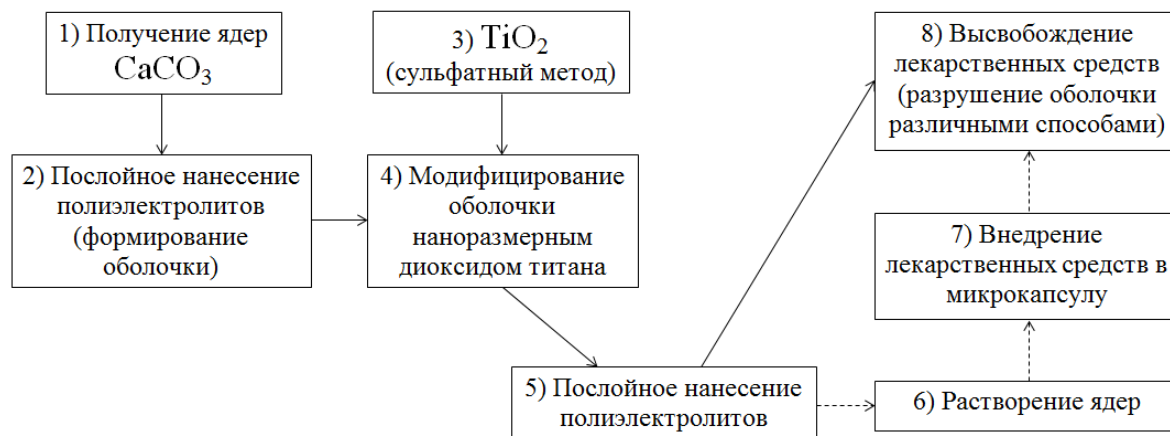


Рис. 3. Схема получения модифицированных полиэлектролитных микрокапсул наноразмерным диоксидом титана.

2) *Послойное нанесение полиэлектролитов (формирование оболочки, получение полиэлектролитных капсул)*

Для создания полиэлектролитной оболочки на  $\text{CaCO}_3$ -ядрах использовали методику, описанную в [1]. К 0.015 г ядер добавляли 2 мл раствора ПДАДМА (концентрация 3 мг/мл) в 0.5 М растворе  $\text{NaCl}$ . Суспензию перемешивали в течение 15 мин с помощью минишейкера, затем центрифугировали 3 мин со скоростью 2000 об/мин, после чего отбирали субстрат, а частицы трехкратно промывали водой (осаждение центрифугированием со скоростью 2000 об/мин, 3 мин). Затем такую же процедуру проводили, используя раствор ПСС с концентрацией 3 мг/мл в 0.5 М растворе  $\text{NaCl}$ . Такое поочередное наслаивание противоположно заряженных макромолекул полиэлектролитов на коллоидные частицы проводили 8 и 16 раз, получая оболочку толщиной  $x$ , равной 4 и 8 бислоев соответственно (верхний слой – ПСС). Для предотвращения агрегации частиц при нанесении первых двух-трех слоев суспензию перемешивали с использованием ультразвука (пробирки с суспензией на 10 с помещали в ультразвуковую ванну, 35 кГц). Формирование оболочки с числом полиэлектролитных слоев, меньшим четырех, или с верхним слоем из ПДАДМА приводит к агрегации частиц в процессе хранения.

4) *Включение в оболочку капсул частиц наноразмерного диоксида титана*

Наноразмерный диоксид титана в количестве 2 мг адсорбировали на поверхность полиэлектролитной оболочки капсул за счет электростатического взаимодействия с противоположно заряженными молекулами полиэлектролита (ПДАДМА<sup>+</sup>). После адсорбции на

поверхность ядер  $\text{CaCO}_3$  семи и пятнадцати слоев, (ПДАДМА/ПСС)<sub>3</sub>ПДАДМА и (ПДАДМА/ПСС)<sub>7</sub>ПДАДМА, соответственно, эти частицы 15 мин перемешивали с помощью минишейкера. Затем центрифугировали, промывали водой и по методике формирования полиэлектролитных слоев наносили еще 1 слой ПДАДМА/ПСС.

Рентгеновскую съемку образцов с вращением проводили на дифрактометре HZG-4 (Ni-фильтр):  $\text{CuK}\alpha$  на дифрагированном пучке в пошаговом режиме (время набора импульсов 10 с, величина шага 0.02 $\theta$ ). Качественный фазовый анализ образцов выполняли с использованием базы данных JCPDF-2 и оригинальных работ. При расчете размеров областей когерентного рассеяния (ОКР) применяли формулу Шеррера (уширение дифракционных пиков обусловлено только размерным эффектом):  $D, \text{\AA} = K\lambda/\beta\cos\theta$ , где  $\lambda$  – длина волны,  $\theta \sim 25^\circ$ ,  $\beta$  – интегральная ширина пика для изучаемой фазы,  $K = 0.9$ . Стандартное отклонение величины  $D \pm 5\%$ .

Для изучения микроструктуры образцов с элементным анализом их отдельных частиц применяли сканирующий электронный микроскоп высокого разрешения с автоэмиссионным катодом 7500F фирмы JEOL (Япония), энергодисперсионный рентгеновский микроанализатор INCAPentaFETx 3 фирмы OXFORD (Великобритания). Образцы наносили на проводящий углеродный скотч и загружали в высоковакуумную камеру ( $2.6 \times 10^{-8}$  Па) электронного микроскопа. Получали СЭМ-изображение отдельных частиц в режиме низкоэнергетических вторичных электронов (ускоряющее напряжение составляло 20 кВ). Затем методом рентгеноспектрального микроанализа (РСМА), ис-



пользуя энергодисперсионный рентгеновский микроанализатор, установленный в той же высоковакуумной камере микроскопа, определяли химический качественный и количественный состав.

Сорбционную емкость образцов по азоту при  $-196^{\circ}\text{C}$  измеряли объемным статическим методом (ASAP 2020, Micromeritics) и представляли в виде изотерм сорбции (адсорбции и десорбции). Удельную поверхность образцов определяли методом Брунауэра-Эмметта-Теллера (БЭТ) и сравнительным методом (СМ),  $S_{БЭТ}$  и  $S_{СМ}$  аналогично [16]. Средний размер частиц  $N_{СЭМ}$ , а также объем нанопор и ультрамалых пор, соответственно  $V_{ин}$  и  $V_{унп}$ , рассчитывали, как в работе [17].

Визуализацию микрочастиц проводили с помощью светового оптического микроскопа от конфокальной системы «LeicaTCSSP» (Лейка, Германия), снабженного 100× иммерсионным объективом, имеющим цифровую апертуру 1.4.

Исследование воздействия УФ-излучения на микрокапсулы осуществляли с помощью УФ-лампы фирмы «Spectrolines» ВВВ-150Р/Ф (США) с длиной волны 365 нм (0.8 А, 230 В, 50 Гц).

### Результаты и их обсуждение

Ядра  $\text{CaCO}_3$  (рис. 4) представляют собой микросферолиты при практически полном отсутствии каких-либо иных морфологических форм в сравнительно узком распределении микрочастиц по размеру ( $3.5 \pm 0.5$  мкм).

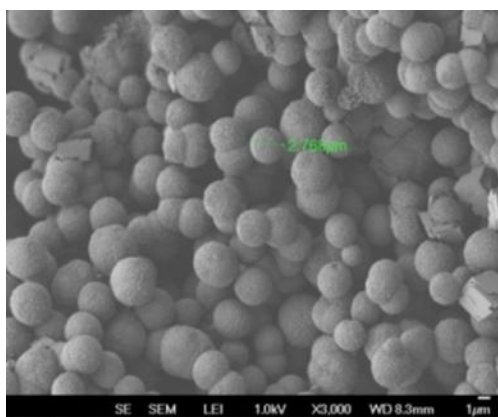


Рис. 4. СЭМ-фотография образца  $\text{CaCO}_3$  с разрешением  $\times 3000$ .

Результаты РФА (рис. 5) показали, что Hombifine N (рис. 5, ж), Hombikat U 100 (рис. 5 з) и наиболее представительные образцы (рис. 5 а-в) содержат анатаз, Degussa P 25 (рис. 5е) – смесь анатаза и рутила, а в образец, дифрактограмма которого представлена на рис. 5г, включается наноразмерную модификацию  $\eta\text{-TiO}_2$  с характерными отражениями  $2\theta \sim 5$  и  $33^{\circ}$ , часть их которых ( $2\theta \sim 25$  и  $48^{\circ}$ ) совпадает с анатазом.

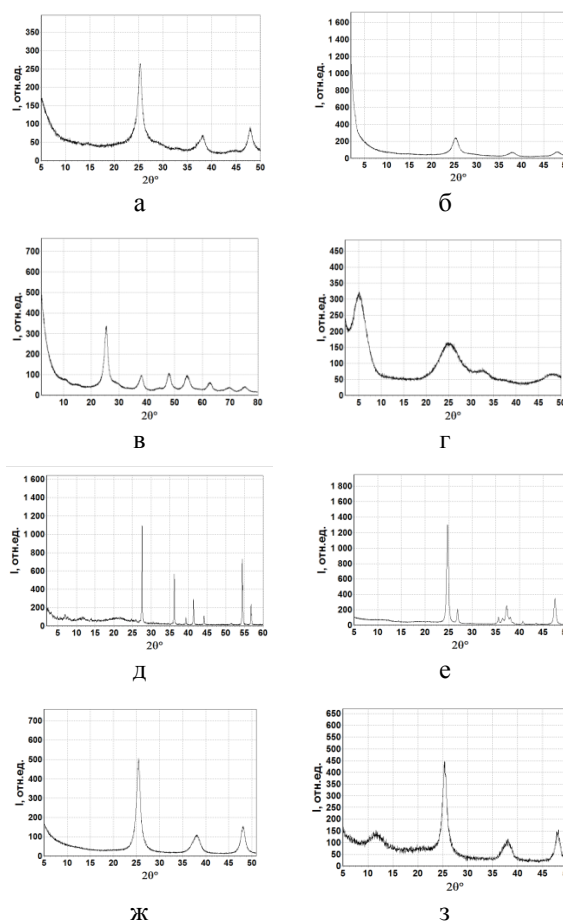


Рис. 5. Результаты рентгеновской дифракции наноразмерных образцов: анатаз 1 (а), анатаз 2 (б), анатаз 3 (в),  $\eta\text{-TiO}_2$  (г), рутил (д), Degussa P 25 (е), Hombifine N (ж), Hombikat U 100 (з).

Hombikat U 100 (рис. 5з) отличается от Hombifine N (рис. 5ж) наличием гидролизованного  $\text{TiO}_2$  состава  $\text{TiO}_{2-x}(\text{OH})_{2x} \times y\text{H}_2\text{O}$  ( $2\theta \sim 12^{\circ}$ ). Характеристики образцов приведены в таблице.

Результаты СЭМ, представленные ранее в работе [17] (в частности, анатаз), показывают агрегацию первичных наночастиц во вторичные микрочастицы.

При модифицировании оболочек полиэлектролитных капсул порошками с нано- $\text{TiO}_2$  происходит деструкция капсулы в случае оболочек (ПДАДМА/ПСС)<sub>4</sub>. В случае же оболочек (ПДАДМА/ПСС)<sub>8</sub> (рис. 6) при использовании образцов анатаз 1, анатаз 2, анатаз 3 и  $\eta\text{-TiO}_2$  происходит агрегация капсул, что делает невозможным их дальнейшее использование.

Только в случае образцов Degussa P 25, Hombikat UV-100 и образца с рутилом агрегации капсул и их последующего разрушения не происходит, причем образец Hombikat UV-100 на порядок лучше включается в оболочку капсулы, но хуже по сравнению с образцами, содержащими магнетит  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (рис. 7).

Характеристика	Характеристики образцов	
	Образцы с нано-TiO <sub>2</sub>	Значение
D, нм	Hombifine N	8.3(3)*
	Hombikat U 100	8.0(3)*
	Degussa P 25	25(5)*
	Анатаз 1	8.4(3)*
	Анатаз 2	5.2(2)
	Анатаз 3	6.5(2)
	Рутил	66(5)
	η-TiO <sub>2</sub>	3.0(1)
N <sub>СЭМ</sub> , нм	Hombifine N	12*
	Hombikat U 100	12*
	Degussa P 25	28*
	Анатаз 1	30*
S <sub>БЭТ</sub> , м <sup>2</sup> /г / S <sub>СЭМ</sub> , м <sup>2</sup> /г	Hombifine N	313(3)/116*
	Hombikat U 100	314(3)/123*
	Degussa P 25	53.1(6)/54.3*
	Анатаз 1	36.5(4)/16.5*
V <sub>УНП</sub> , см <sup>3</sup> /г / V <sub>НП</sub> , см <sup>3</sup> /г	Hombifine N	0.083(5)/0.343(9)*
	Hombikat U 100	0.082(5)/0.344(9)*
	Degussa P 25	0.016(2)/0.163(8)*
	Анатаз 1	0.013(2)/0.084(6)*

\*по данным [17]

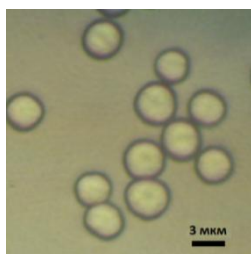


Рис. 6. Фотография полученных поли-электролитных капсул (ПДАДМА/ПСС)<sub>8</sub>, сформированных на CaCO<sub>3</sub>.

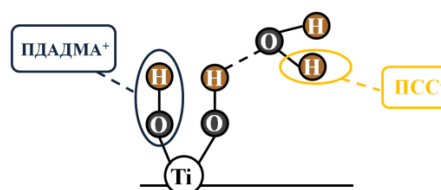


Рис. 8. Схематическое изображение процесса адсорбции полиэлектролитов на поверхности образца Hombikat U 100.

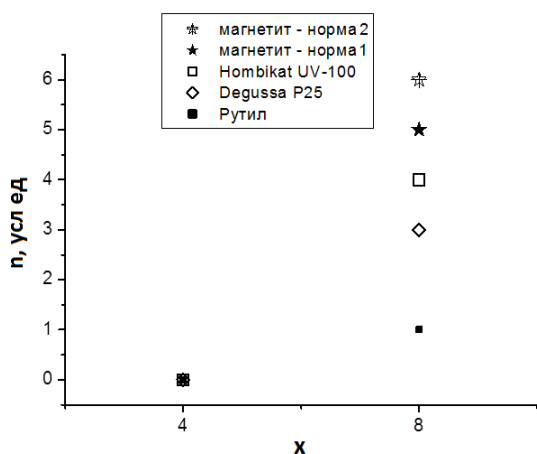


Рис. 7. Связь количества бислоев x с условной степенью модифицирования капсул наноразмерным диоксидом титана n.

Вероятно, Hombikat UV-100 лучше включается в оболочку капсулы из-за большей удельной поверхности и присутствия гидратированной составляющей в составе образца (рис. 8), что делает его более привлекательным для использования в данных системах.

Согласно литературным данным, модифицирование оболочки наночастицами магнетита может проводиться как предварительно синтезированными наночастицами [18], так и *in situ* [19, 20], т.е. синтез наночастиц происходит непосредственно на оболочке капсулы (на рис. 7 норма 1 и норма 2, соответственно). В первом случае из-за взаимного отталкивания заряженных наночастиц их адсорбция ограничена, а для манипулирования капсулами с помощью магнитного поля их оболочки должны содержать достаточно большое количество магнитных частиц. Во втором же случае наночастицы, образовавшиеся в растворе, адсорбируются на поверхность полиэлектролитных капсул, где частично стабилизируются полимерами оболочки.

Если условно принять степень модифицирования предварительно синтезированными наночастицами магнетита (норма 1) как желаемый, то при сравнении результатов нормы 1 и нормы 2, можно сделать вывод, что лучшая степень модифицирования наночастицами достигается при получении наночастиц непосредственно на оболочке.

Устойчивость полученных систем к УФ-излучению проверяли на капсулах, модифи-

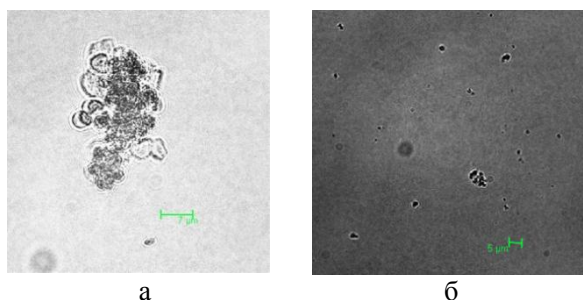


Рис. 9. Фотография полученных полиэлектролитных капсул с Degussa P25: до облучения (а) и после (б).

цированных Degussa P 25. Размеры ассоциатов микрокапсул до облучения ~30 мкм (рис. 9а).

После облучения в течение 5 мин произошло разрушение ассоциатов на «осколки» размером ~2 мкм (рис. 9б). Следовательно, при использовании данной системы как средства доставки разрушение оболочки капсулы делает возможным локальное высвобождение лекарственного средства.

## Заключение

Получены полиэлектролитные микрокапсулы, состоящие из  $\text{CaCO}_3$ -ядра и полидиаллилдиметиламмоний-полистиролсульфонатной оболочки, модифицированной наноразмерным диоксидом титана со структурой рутила, а также Degussa P 25 и Hombikat UV-100. Причем образец Hombikat UV-100 на порядок лучше включается в оболочку капсулы из-за большей удельной поверхности и присутствия гидратированной составляющей в составе образца. Проверена устойчивость к УФ-излучению на капсулах, модифицированных Degussa P 25. Установлено, что модифицирование происходит только в случае «толстых», с количеством слоев  $x=8$ , оболочек. В случае же оболочек с  $x=4$  наблюдается деструкция полиэлектролитной капсулы при модифицировании. Найдено, что условная степень модифицирования капсул наноразмерным диоксидом титана зависит от толщины оболочки (величины  $x$ ), а также от поверхности образцов с нано- $\text{TiO}_2$ .

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Sukhorukov G.B., Donath E., Lichtenfeld H., Knippel H., Knippel M., Budde A., Möhwald H. Layer-by-layer self assembly of polyelectrolytes on colloidal Particles // *Colloids Surf. A*. 1998. V. 137. P. 253–266.
2. Donath E., Sukhorukov G.B., Caruso F., Davis S., Möhwald H. Novel hollow polymer shells by colloid-templated assembly of polyelectrolytes // *Angew. Chem*. 1998. V. 37. № 16. P. 2202–2205.
3. Sukhorukov G.B., Donath E., Davis S.A., Lichtenfeld H., Caruso F., Popov V.I., Möhwald H. Stepwise polyelectrolyte assembly on particle surfaces: A Novel Approach to Colloid Design // *Polym. Adv. Technol*. 1998. V. 9. P. 1–9.
4. Sukhorukov G.B., Shchukin D.G., Dong W., Möhwald H., Lulevich V.V., Vinogradova O. Comparative analysis of hollow and filled polyelectrolyte microcapsules templated on melamine formaldehyde and carbonate cores // *Macromol. Chem. Phys*. 2004. V. 205. P. 530–535.
5. Dejugnat C., Sukhorukov G.B. pH-Responsive properties of hollow polyelectrolyte microcapsules templated on various cores // *Langmuir*. 2004. V. 20. P. 7265–7269.
6. Shchukin D.G., Sukhorukov G.B. Selective  $\text{YF}_3$  Nanoparticle Formation in Polyelectrolyte Capsules as microcontainers for yttrium recovery from aqueous solutions // *Langmuir*. 2003. V. 19. P. 4427–4431.
7. Antipov A., Shchukin D., Fedutik Yu., Zhanaveskina I., Klechkovskaya V., Sukhorukov G., Möhwald H. Urease-Catalyzed Carbonate Precipitation inside the Restricted Volume of Polyelectrolyte Capsules // *Macromol. Chem. Phys*. 2003. V. 24. P. 274–277.
8. Shchukin D.G., Dong W., Sukhorukov G.B. Spatially confined tungstate ion polymerization in microcapsules // *Macromol. Chem. Phys*. 2003. V. 24 (7). P. 462–466.
9. Букреева Т.В., Парахонский Б.В., Скиртач А.Г., Суша А.С., Сухоруков Г.Б. Получение полиэлектролитных микрокапсул с наночастицами серебра и золота в оболочке и дистанционное разрушение таких капсул воздействием лазерного излучения // *Кристаллография*. 2006. Т. 51. № 5. С. 920–926.
10. Букреева Т.В., Орлова О.А., Сульянов С.Н., Григорьев Ю.В., Дороватовский П.В. Новый способ модификации оболочек полиэлектролитных капсул наночастицами магнетика // *Кристаллография*. 2011. Т. 56. № 5. С. 940–943.
11. Shirtach A.G., Antipov A.A., Shchukin D.G., Sukhorukov G.B. Remote activation of capsules containing Ag nanoparticles and IR dye by laser light // *Langmuir*. 2004. V. 20. P. 6988–6992.
12. Min Song, Renyun Zhang, Yongyuan Dai, Feng Gao, Huimei Chi, Gang Lv, Baoan Chen, Xuemei Wang. The *in vitro* inhibition of multidrug resistance by combined nanoparticulate titanium dioxide and UV irradiation // *Biomaterials*. 2006. V. 27. P. 4230–4238.
13. Savinkina E.V., Kuzmicheva G.M., Obolenskaya L.N. Efficient synthesis and properties of  $\eta$ -titania // *Proc. of the 2nd Eur. Conf. of Chem. Engineering*. Puerto De La Cruz, Spain. 2011. P. 93–96.
14. Volodkin D.V., Petrov A.I., Prevot M., Sukhorukov G.B. Matrix polyelectrolyte microcapsules:

new system for macromolecule encapsulation // *Langmuir*. 2004. V. 20. P. 3398–3406.

15. Volodkin D.V., Larionova N.I., Sukhorukov G.B. Protein encapsulation via porous  $\text{CaCO}_3$  microparticle templating // *Biomacromolecules*. 2004. V. 5. № 5. P. 1962–1972.

16. Жилкина А.В., Гордиенко А.А., Прокудина Н.А., Трусов Л.И., Кузьмичева Г.М., Дулина Н.А., Савинкина Е.В. Определение размера частиц высокодисперсных материалов с помощью низкотемпературной адсорбции азота // *Журн. физ. химии*. 2013. Т. 87. № 4. С. 685–691.

17. Demina P.A., Kuz'michev A.N., Tsybinsky A.M., Obolenskaya L.N., Kuz'micheva G.M., Savinkina E.V. Synthesis, characterization and adsorption behavior of Mo (VI) and W (VI) ions on titanium dioxide nanoparticles containing anatase modification // *Applied Nanoscience*. 2013. ISSN 2190-5509. *Appl Nanosci* DOI 10.1007/s13204-013-0279-9.

18. Gorin D.A., Portnov S.A., Inozemtseva O.A., Luklinska Z., Yashchenok A.M., Pavlov A.M., Skirtach A.G., Möhwald H., Sukhorukov G.B. Magnetic/gold nanoparticle functionalized biocompatible microcapsules with sensitivity to laser irradiation // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008. V. 10. P. 6899–6905.

19. Shchukin D.G., Sukhorukov G.B., Möhwald H. Smart Inorganic/Organic Nanocomposite Hollow Microcapsules // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003. V. 42. P. 4471–4475.

20. Nakamura M., Katagiri K., Koumoto K. Preparation of hybrid hollow capsules formed with  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and polyelectrolytes via the layer-by-layer assembly and the aqueous solution process // *J. Colloid Interface Sci.* 2010. V. 341. P. 64–68.

## POLYELECTROLYTE MICROCAPSULES MODIFIED WITH NANOSCALE TITANIUM DIOXIDE FOR TARGETED DRUG DELIVERY

P.A. Demina<sup>1,®</sup>, E.V. Degtyareva<sup>1</sup>, G.M. Kuz'micheva<sup>1</sup>, T.V. Bukreeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup>A.V. Shubnikov Institute of Crystallography RAS, Moscow, 119333 Russia

® Corresponding author e-mail: marrakew@mail.ru

Polyelectrolyte microcapsules composed of  $\text{CaCO}_3$ -core and shell polydiallyldimethylammonium polystyrenesulfonate were obtained by Layer-by-Layer-method. They were modified with nanoscale titanium dioxide with rutile structure and commercial Degussa P25 and Hombikat UV-100. Besides it has been shown that the sample Hombikat UV-100 is better included in the capsule shell because of a larger specific surface area and the presence of hydrated component in composition of sample. Resistance to UV-radiation was tested on the capsules modified with Degussa P25. It has been established that the modification takes place only in the case of "thick" shells with the number of bilayers being  $x=8$ . In the case of shells with  $x=4$  there is a destruction of polyelectrolyte capsules during modification. It has been found that the degree of modification of capsules by nanosized titanium dioxide depends on the shell thickness (value  $x$ ) as well as on the surface of nanoscale titanium dioxide samples.

**Keywords:** titania nanoparticles, titanium dioxide, polyelectrolyte microparticles, drug delivery.