

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
28 мая 2009 (28.05.2009)

РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2009/067046 A2

(51) Международная патентная классификация:
B22F 1/02 (2006.01) *A61K 41/00* (2006.01)
B81C 5/00 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)

(GOLDBERG, Vladimir Mikhailovich) [RU/RU];
ул. Серпуховской вал., 13а, кв. 22, Москва,
115191, Moscow (RU). ЩЕГОЛИХИН, Александр
Никитович (SHCHEGOLIKHIN, Alexander Nikitovich) [RU/RU]; ул. Азовская, д. 12, корп. 3, кв.
52, Москва, 113149, Moscow (RU). КУЗНЕЦОВ,
Анатолий Александрович (KUZNETSOV, Anatoly
Alexandrovich) [RU/RU]; Ленинский пр-т, д. 52, кв.
368, Москва, 119332, Moscow (RU).

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2008/000703

(74) Общий представитель: УЧРЕЖДЕНИЕ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ИНСТИТУТ
БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ. Н.М.
ЭМАНУЭЛЯ РАН (ИБХФ РАН) (EMANUEL
INSTITUTE OF BIOCHEMICAL PHYSICS OF
RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES (IBCP RAN));
ул. Косягина, 4, Москва, 119334, Moscow (RU).

(22) Дата международной подачи:
11 ноября 2008 (11.11.2008)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2007142696 21 ноября 2007 (21.11.2007) RU

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POLYMER COATING ON PARTICLE SURFACES

(54) Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМЕРНОГО ПОКРЫТИЯ НА ПОВЕРХНОСТИ ЧАСТИЦ

(57) Abstract: The invention relates to methods for producing polymer coatings on particle surfaces and can be used in pharmacology, medicine, cosmetology for forming vector drug and biologically active agent delivery systems and in other fields using particles with thin-layer polymer coatings. The inventive method makes it possible to produce biocompatible, in particular polyamide and polyimide coatings on the surface of inorganic particles, including magnetic inorganic nanoparticles. The method involves forming a reaction system containing a mixture of particles and monomers, and subsequently carrying out thermoinduced polymerisation for forming a polymer coating on the particle surfaces by exposing the reaction system to electromagnetic radiation, in particular of a microwave range which is totally or in part absorbed by the particles.

(57) Реферат: Изобретение относится к способам получения полимерных покрытий на поверхности частиц и может быть использовано в фармакологии, медицине, ветеринарии, косметологии в целях создания систем векторной доставки лекарственных и биологически-активных веществ, а также в других областях, использующих частицы с тонкослойными полимерными покрытиями. Способ позволяет получать биосовместимые, в частности, полиамидные и полиимидные покрытия на поверхности неорганических частиц, включая магнитные неорганические наночастицы. Способ включает формирование реакционной системы, содержащей смесь частиц с мономерами, и последующее проведение термоиндуцированной полимеризации с образованием полимерного покрытия на поверхности частиц под действием на реакционную систему электромагнитного излучения, в частности, микроволнового диапазона, частично или полностью поглощаемого частицами.

WO 2009/067046 A2



DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— без отчёта о международном поиске и с повторной
публикацией по получении отчёта

Способ получения полимерного покрытия на поверхности частиц

Область техники

Изобретение относится к нанотехнологиям и наноматериалам, технологиям биоинженерии, технологиям создания биосовместимых и биоактивных материалов и может применяться для получения новых тонкопленочных функциональных и полифункциональных полимерных покрытий на частицах, которые могут использоваться для создания систем векторной доставки лекарственных и биологически-активных веществ в медицинской и ветеринарной практике, медицинской и фармакологической промышленности, биотехнологии, сельском - хозяйстве, производстве косметических и гигиенических средств, в сепарационных технологиях. Заявляемый способ может быть использован в разработках перспективных технологий создания новых наноматериалов и высокодисперсных систем со специальными свойствами.

Полимерные покрытия широко используются в различных областях техники, включая системы записи, хранения и отображения информации, электронные и оптоэлектронные приборы и устройства, сепарационные технологии, производство магнитных жидкостей, производство оборудования и материалов для медицины, фармакологии, биотехнологии, биоинженерии, косметологии, химической и пищевой промышленности, для функционализации, модификации и защиты различных поверхностей, в том

числе поверхностей неорганических частиц, в биомедицинских, фармацевтических, сенсорных, аналитических и диагностических технологиях, и т.д.

Предшествующий уровень техники

Широкие возможности практического применения таких материалов обуславливают наличие большого количества патентных документов, описывающих способы создания полимерных покрытий на поверхности частиц. Приведенные ниже документы не охватывают всего многообразия известных способов, однако, характеризуют наиболее распространенные подходы, которые сводятся к способам покрытия поверхности частиц готовыми полимерными материалами или к формированию покрытий с заданными свойствами путем полимеризации мономеров на поверхности частиц под действием инициирующих факторов.

Известен способ получения полимерного покрытия на микрочастицах [Заявка US 20070172426, публ. 26.07.2007]. Способ включает приготовление гомогенных по размеру частиц (диаметром 1-100 нм), гидрофобизацию поверхности наночастиц, приготовление суспензии гидрофобных частиц и инициатора полимеризации в гидрофобном растворителе, приготовление эмульсии путем диспергирования капель гидрофобного растворителя в водной фазе в присутствии эмульгатора, приготовление эмульсии, в которой размер капель варьируется в пределах 2-20 нм, испарение части диспергированных гидрофобных капель с формированием микрокапель в водной фазе, замена начального поверхностью-активного вещества на полимеризуемое поверхностью-активное вещество, добавление полимеризуемого мономера в водную фазу и его адсорбцию на частицы, полимеризацию мономеров и формирование полимерного слоя на поверхности частиц, дальнейшую функционализацию полимерной поверхности частиц другими полимерами или частицами или биологическими макромолекулами. Формирование полимерного слоя на поверхности частиц в данном способе осуществляют под действием УФ-

облучения или при нагревании до 75°C с использованием инициатора соответствующего типа. Основным недостатком способа является наличие большого количества стадий и необходимость применения стабилизаторов и эмульгаторов, которые могут загрязнить полученный материал.

Известен способ получения полимерного покрытия на поверхности магнитных частиц [Заявка US 20030232196, публ. 18.12.2003], включающий формирование полимерного покрытия на частицах с использованием термической обработки покрывающего материала, представляющего собой полимер, выбираемый из группы: полиорганосилоксаны, полиорганосиланы или их смеси. Способ предназначен для получения материалов, используемых в конструкции электромагнитных приборов. О возможности его применения для создания биосовместимых полимерных покрытий на поверхности частиц в заявке не сообщается.

Известен способ получения полимерного покрытия на поверхности магнитных частиц [Заявка JP2005160378, публ. 23.06.2005]. Способ включает формирование полимерного слоя на поверхности частиц с использованием процессов спшивания, при этом полимер имеет функциональные группы, взаимодействующие с физиологически-активными соединениями.

Известен способ получения равномерного и стабильного полимерного покрытия на поверхности магнитных частиц [Заявка JP2006088131, публ. 06.04.2006]. Способ включает адсорбцию гидрофобного материала на поверхность гидрофильных частиц, гидрофилизацию поверхности гидрофобизованных частиц путем уменьшения ионной силы с использованием поверхностно-активных соединений, имеющих неионные гидрофильные группы, и получение в результате дисперской жидкости. Далее способ включает стадию эмульгирования раствора мономера с использованием ионных и неионных поверхностно-активных соединений с получением эмульсии, смешивание эмульсии и дисперской жидкости, и далее процесс эмульсионной полимеризации жидкой эмульсии. В результате

получаются магнитные частицы, покрытые слоем полимера. Недостатком метода является его сложность, многостадийность, необходимость использования растворителей и дополнительных реагентов – поверхностноактивных соединений.

Известен способ получения композитных наноструктур в виде полимерных ядер, покрытых ферритовыми частицами, на поверхности которых сформировано защитное полимерное покрытие [Патент JP7082302, публ. 28.03.1995]. Способ включает покрытие полимерного ядра ультрамалыми частицами феррита, которые покрываются защитным полимерным слоем, образующимся в процессе радикальной полимеризации ненасыщенных мономеров, которые могут содержать глицидиловые группы. Способ предполагает использование инициатора полимеризации, что требует дополнительной очистки полученного продукта.

Известен способ получения полимерного покрытия на поверхности магнитных частиц [Патент JP63005019, публ. 11.01.1988]. Способ заключается в капсулировании магнитных частиц и формировании на их поверхности полимерного покрытия, содержащего иммобилизованные биологические компоненты (белки, энзимы). В известном способе в качестве частиц ядра используют ферромагнитные материалы, такие как Fe, Co, Ni, магнетит. На поверхность частиц наносят связывающий молекулярный слой, содержащий кремнийорганические соединения, полимерное покрытие формируют путем полимеризации функциональных групп поверхности частиц и полимеризуемых мономеров, в частности, метилакрилата. Формирование полимерного покрытия происходит в несколько этапов, что затрудняет получение капсулированных частиц стандартного состава.

Известен способ получения полимерного покрытия на поверхности магнитных частиц [Патент WO 9102811, публ. 03.07.1991], предназначенный для получения покрытых биоактивных магнитных частиц, используемых для получения магнито-резонансного изображения. Согласно этому способу, полимерное покрытие на частицах, получают в процессе

измельчения исходного кристаллического материала под действием ультразвуковой обработки в присутствии покрывающего агента. Покрытые таким способом магнитные частицы образуют стабильную коллоидную систему, однако, можно предположить, что полученные частицы могут существенно различаться по размерам и толщине покрытия.

Известен способ получения полимерного покрытия на поверхности частиц, содержащих иммобилизованные ионы металлов [Патент US 4677027, публ. 30.06.1987]. Способ заключается в замещении иммобилизованных ионов металла на поверхности частиц гидрофильным полимером в результате процесса хемосорбции. Неорганические частицы, например, частицы магнетита, приводят в контакт с раствором реагентов, которые содержат, по крайней мере, одну хелатную группу и одну реакционную группу. Затем частицы приводят в контакт с раствором, содержащим полимерный реагент, взаимодействующий с хелатным реагентом, адсорбированным на частице. Полученный таким способом полимерный слой может представлять собой слой полиспирта, полиамина, полиамида, полисахарида, белка или пептида, полиакриламида, и др. Формирование полимерного покрытия на поверхности частиц описанным способом осуществляется в несколько стадий и требует значительных затрат труда и времени.

Известен способ получения полимерного покрытия на поверхности магнитных частиц [Заявка WO2004042397, публ. 21.05.2004]. Способ включает адсорбцию гидрофильного макромономера (олигомера), предпочтительно поливинилпирролидона, молекулярный вес 500-1000, имеющего полимеризуемые виниловые группы, и добавление мономера, имеющего карбоксильную группу и представляющего собой гидрофильное виниловое соединение, а также сшивющего агента (2,2'-азобис(изобутиронитрила)), инициирующего радикальную сополимеризацию. Недостатком этого способа является возможность

присутствия остаточных количеств инициатора в суспензии полученных капсулированных частиц.

Известен способ покрытия твердотельного субстрата, в том числе наночастиц кремния, золота, полимерных наночастиц, слоем биодеградируемого поли-1,4-диоксан-2-она [Заявка KR20040060236, публ. 06.07.2004]. Способ включает введение катализатора и 1,4-диоксана-2-она в контакт с твердотельным субстратом, имеющим поверхностные гидроксильные группы, и проведение катализитической полимеризации на поверхности субстрата при температуре 55-100 °С. Так же, как и в предыдущем случае, необходимость использования катализатора обуславливает необходимость дополнительной очистки получающегося продукта от нежелательных примесей.

Известен способ получения полимерного покрытия на поверхности полупроводниковых наночастиц [Заявка JP2006213592, публ. 17.08.2006], позволяющий получать материал с высокой хемилюминесцентной активностью и высокой химической стабильностью. Способ включает электростатическое связывание полимера с поверхностью частиц и последующую спшивку между собой полимерных молекул, обеспечивающую повышенную прочность покрытия.

Известен способ получения полимерного покрытия на поверхности полупроводниковых и металлических наночастиц [Патент CA2424082, публ. 18.07.2002]. Способ включает адсорбцию амфи菲尔ных полимерных молекул на поверхность гидрофобных частиц под действием нагревания или вакуумного выпаривания раствора полимера в неводном, преимущественно неполярном, растворителе. Если полимер содержит ионизируемые группы, предварительно их превращают в солевые остатки, добавляя соответствующие кислотные или щелочные агенты. Полученный материал характеризуется высокой диспергируемостью в воде и способен к дальнейшей функционализации. Способ предполагает использование

органических растворителей, спивающих агентов и других, нежелательных с точки зрения экологии и чистоты готового продукта, компонентов.

Известен способ получения магнитных частиц оксида железа, на поверхности которых сформировано полимерное покрытие [Патент CN1506399, публ. 23.06.2004]. Способ позволяет получать полимерное покрытие из полипиррола на поверхности частиц оксида железа (структура типа ядро-оболочка) и включает диспергирование частиц оксида железа в реакционной системе, включающей соль трехвалентного железа, деионизованную воду, мономер, окислитель в реакторе в условиях перемешивания. Можно предположить, что наличие в реакционной системе большого количества компонентов может приводить к неоднородности состава и присутствию нежелательных примесей в полученном продукте.

В качестве прототипа заявляемого изобретения взят известный способ получения полимерного покрытия на поверхности магнитных частиц [Патент JP8176461, публ. 09.07.1996], предназначенный для формирования полимерного покрытия на поверхности частиц из магнитных материалов, таких, как оксиды железа, сплавы железо-никель, железо-кобальт. Полимерное покрытие формируют путем сополимеризации мономеров, причем в качестве гидрофильных мономеров используют акриловую кислоту и акриламид, в качестве гидрофобных мономеров используют метилметакрилат и стирол. Полимерное покрытие формируют путем полимеризации мономеров на поверхности частиц в присутствии инициатора полимеризации, при этом полимеризацию проводят в состоянии водного раствора или дисперсии. Толщина получаемого полимерного покрытия составляет около 0,01 мкм. Полимеризацию проводят при 40-100 °C в течение 2-24 часов.

Анализ известных способов получения полимерных покрытий на поверхности частиц показывает, что они, как правило, представляют собой многостадийные процедуры, предполагающие использование инициаторов, катализаторов, спивающих агентов, растворителей и других веществ, что

обуславливает необходимость дополнительных затрат труда и времени для очистки целевого продукта и утилизации отходов.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является создание нового способа получения полимерного покрытия на поверхности частиц, в частности, биосовместимого покрытия на поверхности магнитных частиц.

Решение поставленной задачи достигается заявляемым способом получения полимерного покрытия на поверхности частиц.

Заявляемый способ получения полимерного покрытия на поверхности частиц включает формирование реакционной системы, в состав которой вводят частицы в смеси с мономерами, и последующее проведение реакции полимеризации с образованием полимерного покрытия на поверхности частиц, при этом для проведения реакции полимеризации реакционную систему облучают электромагнитным излучением, поглощаемым частицами, на поверхности которых получают полимерное покрытие.

В качестве электромагнитного излучения возможно использование излучения микроволнового и радиочастотного диапазонов. Энергия электромагнитного излучения, поглощенного частицами, преобразуется в тепловую энергию, что обуславливает локальный разогрев частиц и области пространства непосредственно вблизи каждой частицы. Локальное повышение температуры в этих областях обеспечивает протекание процессов термоиндуцированной полимеризации именно в этих локальных областях, контактирующих с поверхностью частиц.

В качестве частиц, на поверхности которых формируют полимерное покрытие, возможно использование неорганических частиц. Соответственно, в качестве неорганических частиц, на поверхности которых формируют полимерное покрытие, используют частицы, поглощающие электромагнитное излучение соответствующего диапазона. В качестве таких частиц возможно использование магнитных частиц, которые, как известно,

могут поглощать электромагнитное излучение микроволнового и радиочастотного диапазонов.

Заявляемым способом на поверхности частиц возможно формирование биосовместимого полимерного покрытия. В качестве мономеров при формировании такого покрытия используют аминокислоты. В качестве аминокислоты возможно использование аспарагиновой кислоты.

Заявляемый способ позволяет получать полиамидные и полиимидные, в частности, биосовместимые полипептидные покрытия на поверхности неорганических частиц. Использование в качестве мономера аспарагиновой кислоты позволяет получить биосовместимое покрытие из полисукциниамида (ПСИ), которое в условиях мягкого щелочного гидролиза превращается в соль полиаспарагиновой кислоты. Очевидно, что получение покрытия из ПСИ на поверхности наночастиц другими известными способами потребовало бы его предварительного растворения. Однако, при разработке современных технологий стараются избежать применения растворителей, т. к. это, как правило, связано с возникновением экологических проблем, тем более, что растворители для полисукциниамида – диметилформамид и диметилсульфоксид – достаточно токсичные вещества. Заявляемый способ не предполагает использование токсичных органических растворителей.

Существенное отличие заявляемого способа от аналогов и прототипа состоит в том, что реакцию полимеризации мономеров проводят под действием электромагнитного излучения, поглощаемого частицами, на поверхности которых формируют полимерное покрытие, при этом происходит локальное повышение температуры в областях реакционной системы, контактирующих с поверхностью частиц. Соответственно, в заявлении необходимо использование частиц, которые могут поглощать электромагнитное излучение соответствующего диапазона или обладающих электронной проводимостью.

Заявляемым способом полимерные покрытия могут быть получены на поверхности любых частиц, способных поглощать электромагнитное излучение соответствующего диапазона. В качестве мономера может быть использован любой мономер, способный к термоиндуцированной полимеризации. Способ позволяет получать полимерные покрытия различной природы, в том числе – биосовместимые покрытия, с возможностью регулирования толщины слоя путем подбора оптимальных мощности и времени облучения.

Преимуществами заявляемого способа является существенное упрощение и удешевление технологии получения полимерных покрытий на поверхности частиц, в том числе – на поверхности наночастиц, широко применяемых в различных областях техники, возможность получения биосовместимых покрытий, экологичность и относительная простота. Способ не предполагает использование химических инициаторов, катализаторов, спивающих агентов, токсичных органических растворителей, которые могут являться потенциальными загрязнителями конечного продукта. В качестве реактора для реализации заявляемого способа может быть использована любая емкость, изготовленная из материала, инертного по отношению к излучению, например, стекла. В качестве источника излучения может быть использован магнетрон или любой промышленный, лабораторный или бытовой источник, включая бытовую микроволновую печь.

Возможными примесями при получении заявлением способом полимерного покрытия из ПСИ являются: исходная водорастворимая аспарагиновая кислота, а также небольшие количества ПСИ, который может образоваться в пространстве между частицами при облучении реакционной системы. Магнитные частицы легко отделяют от возможных примесей промыванием водой и магнитной сепарацией.

Полезным эффектом заявляемого изобретения является то, что оно позволяет получать стабильные прочные биосовместимые полимерные

покрытия на магнитных частицах, что существенно расширяет области практического использования магнитных наночастиц. Изобретение обеспечивает удешевление и упрощение технологии получения полимерных покрытий на поверхности частиц, открывает возможности создания экологически чистых массовых производств таких магнитных наноматериалов, покрытых биосовместимыми полимерами, для использования в медицине в диагностических и фармакологических и других технологиях.

Технический результат изобретения заключается в том, что оно обеспечивает возможность получения прочных полиамидных и полииimidных, в частности, биосовместимых покрытий на поверхности частиц, поглощающих электромагнитное излучение. Заявляемый способ позволяет получать пригодные к дальнейшему модифицированию и функционализации полимерные покрытия на магнитных наночастицах, что обуславливает широкие возможности их практического применения в медицине, ветеринарии, фармакологии, биотехнологиях и в других отраслях.

Заявляемый способ открывает возможности создания экологически чистых производств магнитных наноматериалов, покрытых биосовместимыми полимерами, для использования в диагностических и фармакологических и других технологиях.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Электронные микрофотографии наночастиц сплава никель/медь (количество меди 12%), используемых в примере реализации заявляемого способа: (а) – Исходные наночастицы (до обработки); (б) – Наночастицы, обработанные как описано в примере осуществления изобретения, выделенные из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации.

Фиг. 2. Изменение веса образца аспарагиновой кислоты в режиме динамического термогравиметрического анализа (ТГА) на воздухе при скорости нагревания 20 К/мин.

12

Фиг. 3. Изменение веса образцов в режиме динамического ТГА на воздухе при скорости нагревания 20 К/мин.: 1 – Исходные наночастицы сплава никель/медь, использованные в примере реализации заявляемого способа; 2 – Образец стандартного ПСИ, полученного традиционным методом жидкофазной каталитической полимеризации; 3 – Наночастицы сплава никель/медь, обработанные как описано в примере осуществления изобретения, выделенные из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации.

Фиг. 4. Изменение веса образцов наночастиц сплава никель/медь с полимерным покрытием, сформированным различными способами в режиме динамического ТГА на воздухе при скорости нагревания 20 К/мин.: 1 – Наночастицы, обработанные как описано в примере осуществления изобретения, выделенные из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации; 2 – Наночастицы с покрытием ПСИ, нанесенным из раствора ПСИ в смеси растворителей диметилформамид / метиленхлорид (ДМФА / МХ); 3 – Наночастицы с покрытием ПСИ, нанесенным из аэрозоля ПСИ в ДМФА с последующей сушкой горячим воздухом.

Фиг. 5. Результаты анализа методом ИК-спектроскопии: 1 – Полисукцинимид (ПСИ), полученный традиционным методом жидкофазной каталитической полимеризации; 2 – Наночастицы сплава никель/медь, обработанные как описано в примере осуществления изобретения, выделенные из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации.

Фиг. 6. Результаты анализа методом спектроскопии КР: 1 – Наночастицы сплава никель/медь, обработанные как описано в примере осуществления изобретения, выделенные из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации; 2 – ПСИ, полученный традиционным методом жидкофазной каталитической полимеризации; 3 –

Водорастворимые продукты, образующиеся при реализации заявляемого способа; 4 – Исходная кристаллическая аспарагиновая кислота.

Вариант осуществления изобретения. Получение полимерного покрытия из полисукцинида (ПСИ) на поверхности ферромагнитных наночастиц сплава никель/медь

Для получения покрытия из полисукцинида на поверхности магнитных наночастиц сплава никель/медь использовали L-аспарагиновую кислоту фирмы Pancreac (Испания), в которой количество примесей составляло не более 0,8%. В качестве магнитных наночастиц сплава никель/медь использовали наночастицы размером около 100 нм (количество меди 12%), полученные дегидратацией и восстановлением в токе водорода соответствующих гидроксидов при повышенной температуре в присутствии ионов кальция. Эти частицы используют для гипертермии (уничтожения путем локального нагревания в магнитном поле) раковых клеток у мышей. Их электронная микрофотография показана на Фиг.1(а). Видно, что частицы имеют сферическую форму со средним размером около 100 нанометров.

Для формирования реакционной системы 0,1г магнитных наночастиц сплава никель/медь тщательно перемешивают с 2,0г аспарагиновой кислоты, помещают смесь в реактор, в качестве которого используют СВЧ-печь, и подвергают воздействию электромагнитного излучения мощностью 600 вт в течение 15 минут. Сравнение электронных микрофотографий, представленных на Фиг. 1, показывает, что осуществление описанного процесса приводит к заметному увеличению размеров частиц вследствие образования полимерного покрытия на их поверхности.

Для более детального изучения характера процессов, происходящих при формировании полимерного покрытия описанным способом, нами предварительно был изучен процесс образования полимера из аспарагиновой (аминоянтарной) кислоты традиционным методом жидкофазной каталитической полимеризации (поликонденсации) [Synthesis and characterization of biodegradable poly(L-aspartic acid-co-PEG)", Chee-Youb

Won , Chih-Chang Chu , Jong Doo Lee, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, Vol. 36, Issue 16 , pp. 2949 – 2959, 1998]. Известно, что единственным летучим продуктом при поликонденсации аминокислот является вода. Поскольку область температур, при которой происходит этот процесс, лежит в районе 200°C, и выделяемая вода должна испаряться из реакционной смеси в ходе реакции, для контроля процесса применяют метод термогравиметрического анализа (ТГА), в котором автоматически с большой точностью в цифровом режиме измеряют потерю веса образца в зависимости от температуры процесса. Как показано на Фиг. 2, ТГА надежно идентифицирует области температур, в которых сначала происходит образование ПСИ из аспарагиновой кислоты (200 – 250°C), а затем термическое разложение ПСИ (350 – 800°C).

Фиг. 3 позволяет сравнить кривые ТГА, полученные в динамическом режиме на воздухе при скорости нагревания 20 К/мин для трех образцов: 1 – Исходные наночастицы сплава никель/медь, использованные в примере реализации заявляемого способа; 2 – Стандартный ПСИ, полученный традиционным методом жидкофазной каталитической полимеризации 3 – Наночастицы сплава никель/медь, обработанные, как описано в примере осуществления изобретения, и выделенные из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации. Кривые ТГА на Фиг.3 свидетельствуют, что все образцы практически сохраняют свой вес до 300°C. При дальнейшем нагревании исходные наночастицы обнаруживают прирост веса в интервале температур 350 – 650°C за счет протекания ускоряющихся реакций окисления металлов (кривая 1). ПСИ, наоборот, обнаруживает резкое снижение веса в интервале 350 – 400°C и затем более плавно теряет вес в интервале 400 – 800°C за счет термоокислительной деструкции (кривая 2). В результате специально проведенных экспериментов было установлено, что на первой стадии (350 – 400°C) происходит карбонизация полисукциниамида, а на второй (400 – 800°C) происходит окисление и дожиг получающегося кокса. Как видно из Фиг. 3,

кривая 3 является суперпозицией кривых 1 и 2. Наблюдаемое на кривой 3 снижение веса частиц, полученных в соответствии с заявляемым способом, и освобожденных от возможных примесей, может быть обусловлено только термоокислительной деструкцией полисукцинимида, образовавшегося на поверхности частиц. Таким образом, кривая 3 позволяет оценить относительное количество ПСИ, сформированного на поверхности частиц, которое составляет около 13 мас.%. Относительный вес сердцевины магнитных наночастиц сплава никель/медь составляет около 87 вес.%. Наблюдаемое в экспериментах ТГА увеличение веса покрытых ПСИ магнитных наночастиц в интервале температур 550 – 700°C обусловлено окислением металлической сердцевины наночастиц (образованием полиоксидов металлов) после завершения термоокислительной деструкции органического покрытия.

Для сравнения покрытие тех же наночастиц полисукцинимидом получали осаждением из раствора ПСИ в смеси диметилформамида и метиленхлорида, а также – сушкой горячим воздухом аэрозольных частиц раствора ПСИ в диметилформамиде. Результаты ТГА анализа показаны на Фиг. 4. В частицах, полученных всеми тремя способами, содержится выгорающая выше 300°C органическая часть, которая по характеру поведения при повышении температуры может быть идентифицирована как полисукцинимид. Количество образовавшегося на поверхности наночастиц слоя полисукцинимида оказалось больше, чем в остальных двух случаях. Как следует из сопоставления приведенных на Фиг. 4 кривых ТГА, наночастицы, обработанные как описано в примере осуществления изобретения, выделенные из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации (кривая 1), удерживающие на своей поверхности около 13 вес.% ПСИ, по этой характеристике существенно превосходят образцы наночастиц, на которые покрытие из готового ПСИ наносили другими методами с применением токсичных растворителей (кривые 2 и 3). Следует отметить, что благодаря повышенному содержанию

ПСИ, магнитные наночастицы, обработанные, как описано в примере осуществления изобретения, выгодно отличаются от контрольных образцов (кривые 2 и 3) сплошностью полимерного покрытия.

Для подтверждения молекулярной структуры органического покрытия на поверхности наночастиц сплава никель/медь использовали ИК-спектроскопию (Фиг. 5) и спектроскопию комбинационного рассеяния (КР) (Фиг. 6). На Фиг. 5 можно видеть, что ИК-спектр ПСИ, полученного традиционным методом жидкофазной каталитической полимеризации (кривая 1), и ИК-спектр наночастиц сплава никель/медь, обработанных как описано в примере осуществления изобретения, выделенных из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации, (кривая 2) практически идентичны. Следует отметить, что металлы (в частности, никель и медь) эффективно отражают электромагнитное излучение инфракрасного диапазона и не дают полос поглощения в ИК-спектрах. Поэтому приведенный на Фиг. 5 спектр (кривая 2) характеризует только материал органического покрытия, сформированного на поверхности металлических наночастиц. Таким образом, методом ИК-спектроскопии подтверждено, что органическое покрытие, на поверхности магнитных наночастиц представляет собой полисукцинимид.

На Фиг. 6 приведены спектры КР, характеризующие: 1 – Наночастицы сплава никель/медь, обработанные как описано в примере осуществления изобретения, выделенные из реакционной смеси в результате промывки горячей водой и магнитной сепарации; 2 – ПСИ, полученный

традиционным методом жидкофазной каталитической полимеризации; 3 – Водорастворимые продукты, образующиеся при реализации заявляемого способа. 4 – Исходная кристаллическая L-аспарагиновая кислота. При сопоставлении спектров можно видеть, что спектры 1 и 2, а также 3 и 4 попарно весьма схожи. Такое сходство однозначно доказывает, что покрытие на поверхности наночастиц состоит из полисукцинимида (спектры 1 и 2), а в промывных водах присутствует только непрореагировавшая аспарагиновая кислота (спектры 3 и 4).

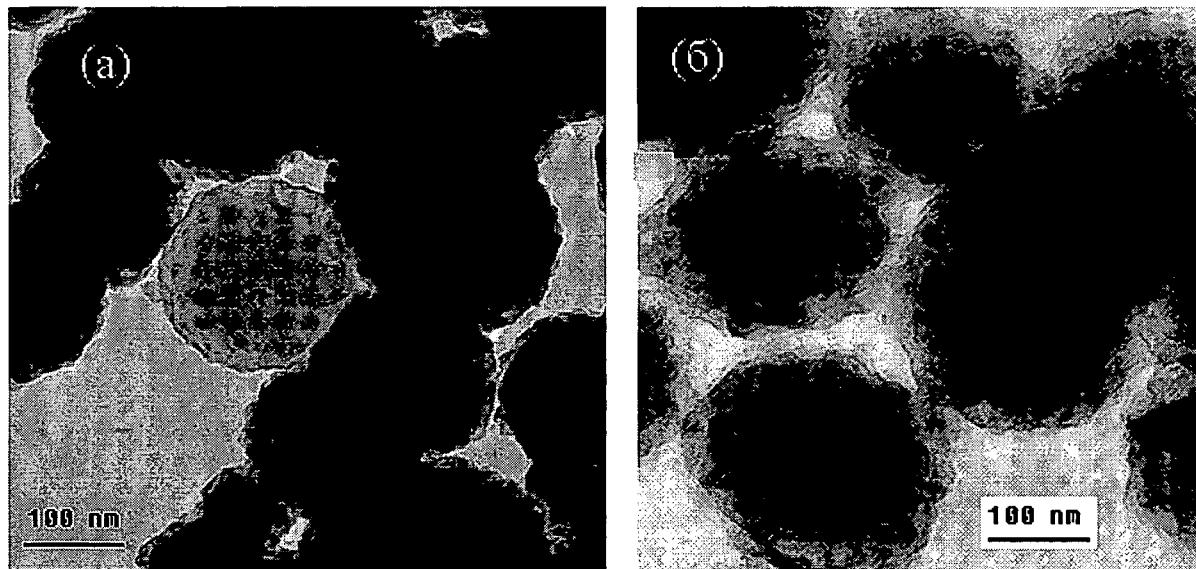
Таким образом, заявлением способом получено полимерное покрытие из ПСИ на поверхности ферромагнитных наночастиц полимеризацией аспарагиновой кислоты в результате термического воздействия, обусловленного эффектом поглощения электромагнитного излучения магнитными частицами.

Промышленная применимость

Заявляемый способ получения полимерного покрытия на поверхности частиц может применяться для создания систем векторной доставки лекарственных и биологически-активных веществ и использоваться в медицинской и ветеринарной практике, медицинской и фармакологической промышленности, биотехнологии, сельском хозяйстве, производстве косметических и гигиенических средств, в производстве биосовместимых материалов и в других областях. Разработанный способ может быть использован в разработках перспективных технологий создания новых наноматериалов и высокодисперсных систем со специальными свойствами.

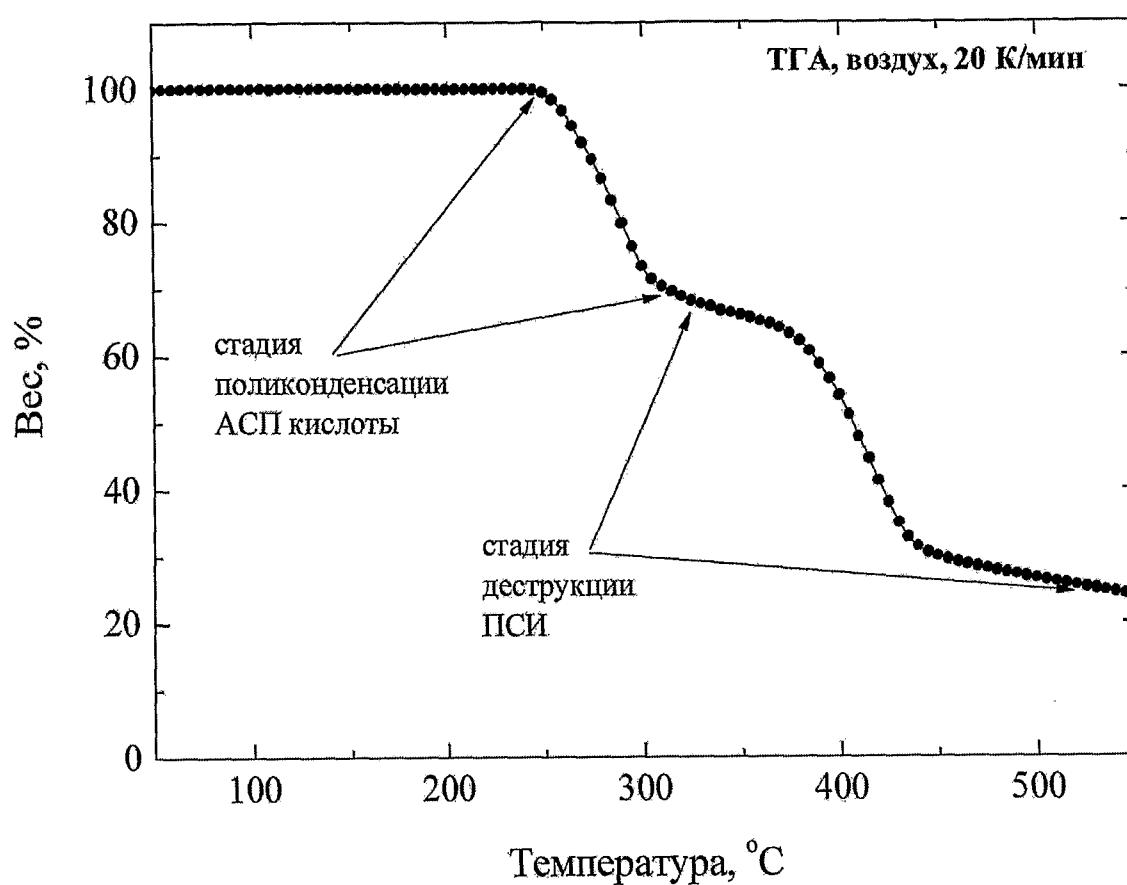
Формула изобретения**«Способ получения полимерного покрытия на поверхности частиц»**

1. Способ получения полимерного покрытия на поверхности частиц, включающий формирование реакционной системы, в состав которой вводят частицы в смеси с мономерами, и последующее проведение реакции полимеризации с образованием полимерного покрытия на поверхности частиц, отличающийся тем, что для проведения реакции полимеризации реакционную систему облучают электромагнитным излучением, которое частично или полностью поглощается частицами, на поверхности которых получают полимерное покрытие.
2. Способ по п.1, *отличающийся тем, что* в качестве электромагнитного излучения используют микроволновое излучение.
3. Способ по п. 1, *отличающийся тем, что* в качестве частиц, на поверхности которых получают полимерное покрытие, используют неорганические частицы.
4. Способ по п.п. 2 или 3, *отличающийся тем, что* в качестве неорганических частиц, на поверхности которых получают полимерное покрытие, используют неорганические частицы, поглощающие микроволновое излучение.
5. Способ по п. 4, *отличающийся тем, что* в качестве неорганических частиц, поглощающих микроволновое излучение, используют магнитные частицы.
6. Способ по п. 1, *отличающийся тем, что* в качестве мономеров используют аминокислоты.
7. Способ по п. 6, *отличающийся тем, что* в качестве аминокислоты используют аспарагиновую кислоту.



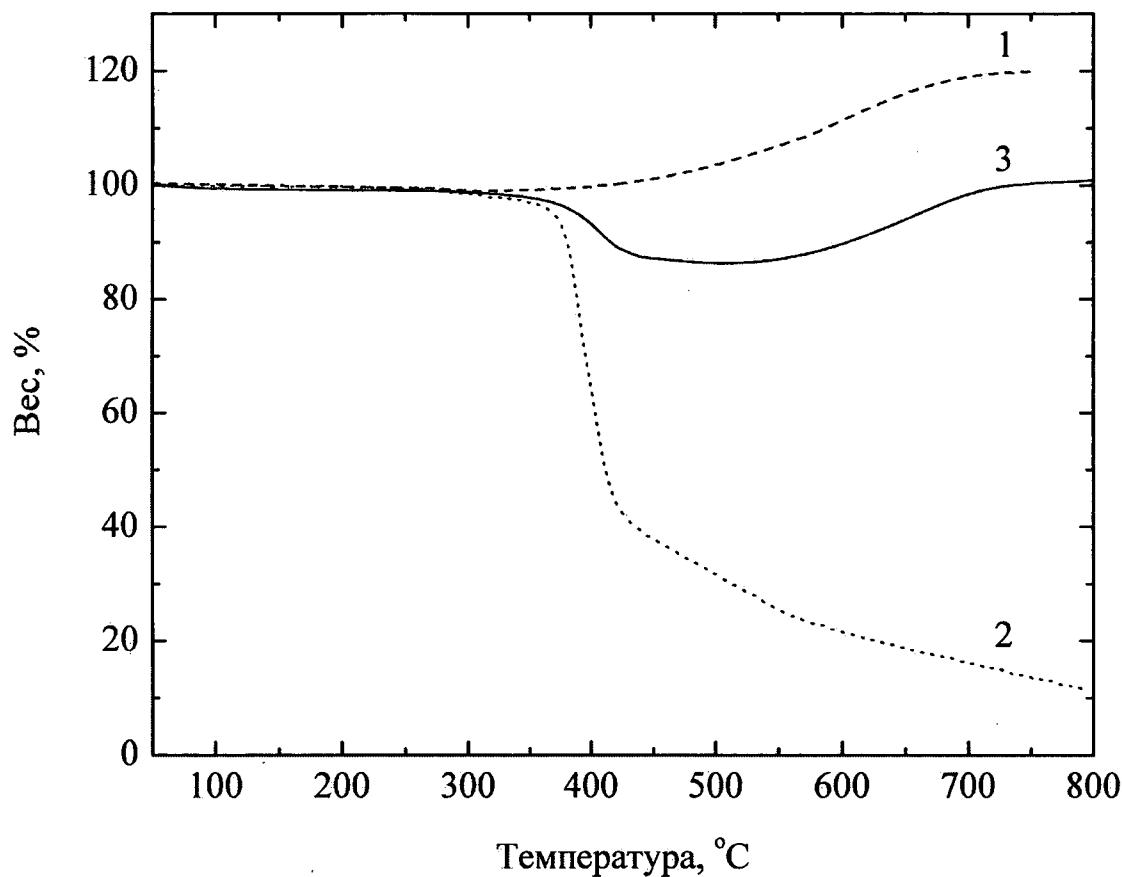
Фиг.1

2 / 6



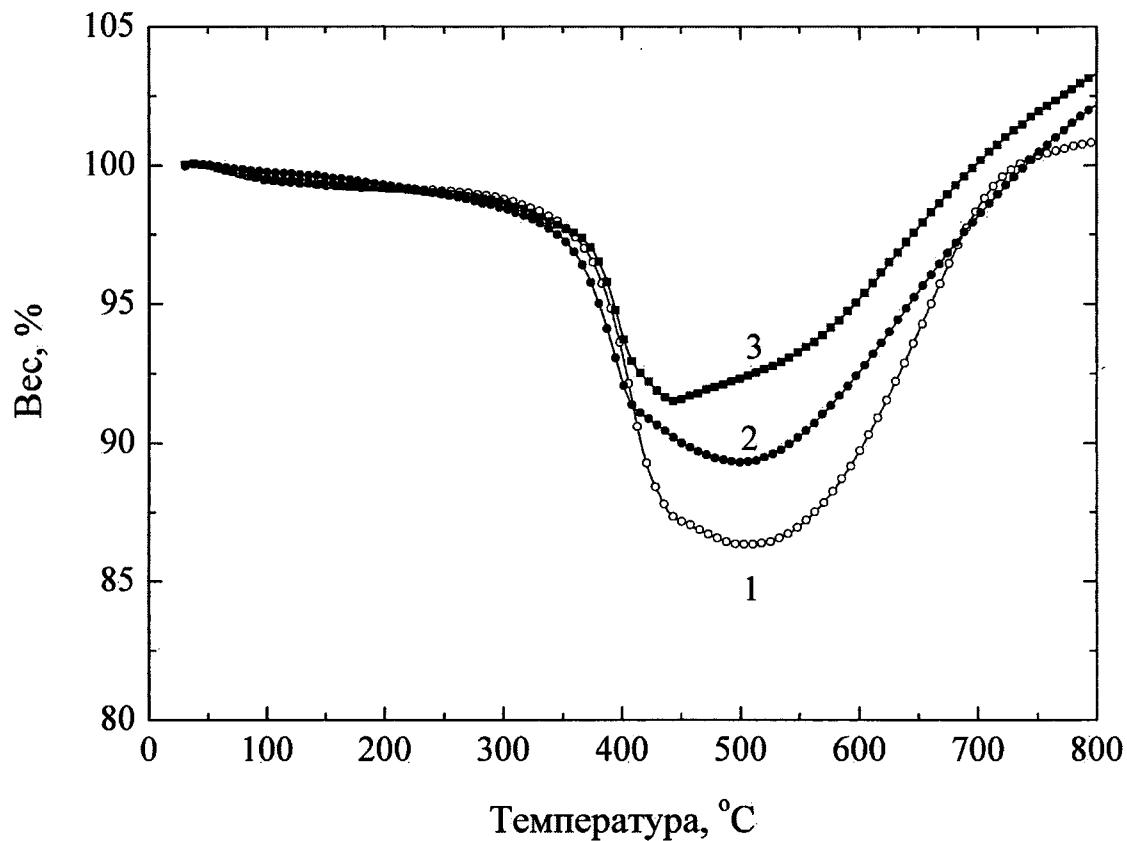
Фиг.2

3 / 6



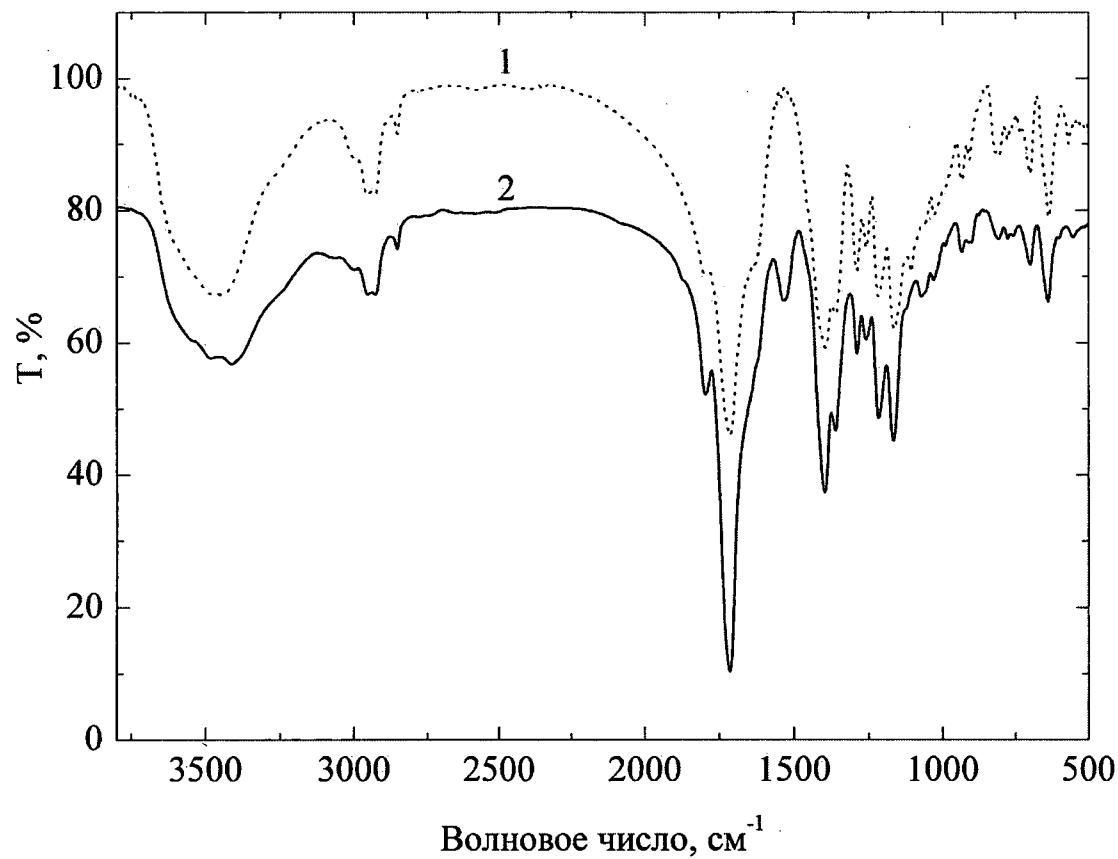
Фиг. 3

4 / 6



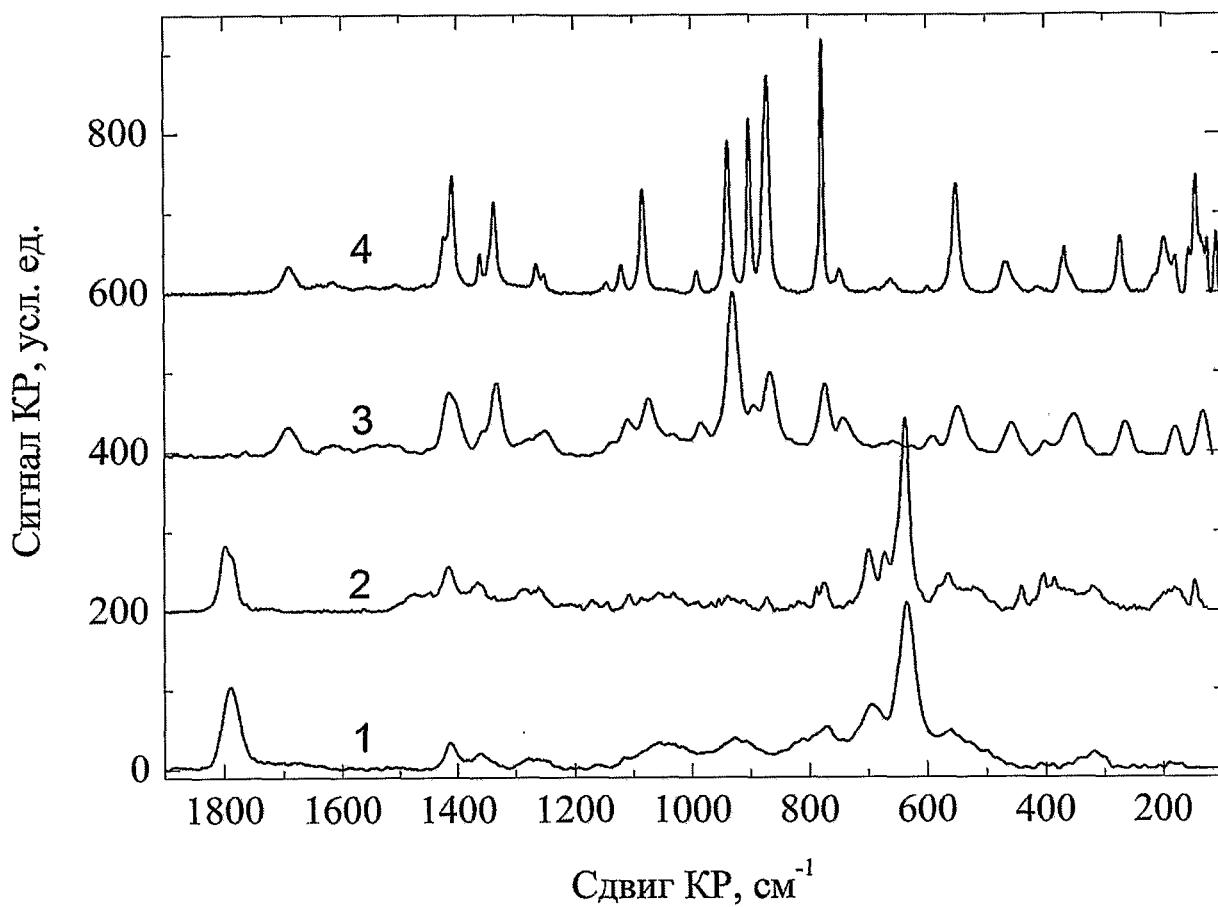
Фиг. 4

5 / 6



Фиг. 5

6 / 6



Фиг. 6