



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111106** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

**C01G 5/00**

**C01G 49/00**

**A61P 31/04** (2006.01)

**B82Y 40/00**

**B82Y 30/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2014 07877**

(22) Дата подання заявки: **14.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.03.2016**

(41) Публікація відомостей про заявку: **10.10.2014, Бюл.№ 19**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.03.2016, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):

**Чан Тетяна Михайлівна (UA),  
Левітін Євген Якович (UA),  
Криськів Олег Степанович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

WO 2007/001453 A2, 04.01.2007

RU 2083331 C1, 10.07.1997

Паньков В.В., Степанович А.И. Синтез магнітних нанокмполитов на основе серебра и оксида железа. - Вестник БГУ. - 2010. - С.30-33

Iglesias-Silva E., Rivas J., Leon\lsidro L.M., Lopez-Quintela M.A. Synthesis of silver-coated magnetite nanoparticles // Journal of Non-Crystalline Solids. - 2007. - V. 353. - P. 829-831

Kumar A., Singhal A. Optical and magnetic behavior of Ag encapsulated  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> core-shell hollow nanotubes // Mat. Chem. Phys. - 2011. - V.131. - P. 230-240

Левітін Є.Я., Кунцевіч С.П. та ін. Фізико-хімічні дослідження часток магнетиту - компоненту магнітних лікарських форм // Фармаком. - № 4. - 2004. - С. 64-68

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МАГНІТНОГО НАНОКОМПЗИТУ Ag@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> З ОСТРІВКОВИМ СРІБНИМ ПОКРИТТЯМ**

(57) Реферат:

Винахід належить до хімії і може бути використаний у фармації та біомедицині. Спосіб одержання магнітного нанокмполиту Ag@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> полягає у тому, що синтез проводиться однореакторно при підвищеній температурі. Осаджувач вибрано для повнішого осадження магнетиту та пом'якшення умов синтезу. Срібло використовується як оболонка, яка запобігає адсорбції іонів із розчину та дає можливість уникати стадії стабілізації. Острівкове покриття забезпечує збереження магнітних властивостей одержаного нанокмполиту та надає йому бактерицидної і бактериостатичної дії.

UA 111106 C2



Винахід належить до фармації та біомедицини, а саме одержання магнітних нанокompatитів, які використовуються як носії для створення магнітокерованих лікарських засобів. Для практичного застосування магнітних наночастинок необхідні доступні способи їх одержання і наявність належних магнітних характеристик (намагніченість насичення, коерцитивна сила), термічна та хімічна стабільність, стійкість до агрегації у водних розчинах та біосумісних розчинниках та нетоксичність. Наночастки магнітних матеріалів надзвичайно схильні до агрегації, тому завжди передбачається їх стабілізація [1].

Найпоширенішими наночастиками феримагнітних металів та їх сполук є магнетит  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , який використовують як магнітний носій та магнітний наповнювач [2-3].

Магнетит медичного призначення одержують рідиннофазним методом хімічної конденсації за В.С. Елмором [4], в основі якого лежить процес осадження солей  $\text{Fe}^{2+}$  та  $\text{Fe}^{3+}$  концентрованим водним розчином аміаку за схемою:



Для одержання магнітних наночастинок з новими властивостями, проводять модифікацію їх поверхні органічними або неорганічними матеріалами (полімери, біомолекули, кремнезем, метали та ін.) одержуючи нанокompatити типу "ядро-оболонка" [5-6].

Модифікація поверхні магнетиту сріблом, передбачає появу бактерицидних та бактериостатичних властивостей системи, оскільки іони срібла сприяють відновленню пошкоджених тканин шкіри, знищенню старих і ракових клітин, нормалізації стану при запальних процесах тощо [7].

За найближчий аналог обрано відомий спосіб одержання наносистеми типу "ядро-оболонка" [8], який включає такі етапи синтезу: початкова підготовка наночастинок магнетиту за відомою методикою, диспергуванням його у циклогексан та стабілізації поліоксіетилен-10-олеїловим естером (Brij-97) при постійному перемішуванні 1-2 год. Після стабілізації зразка, залишки циклогексану видаляють додаванням циклогексиламіну і, для створення срібної оболонки, до стабілізованого магнетиту додають розчини аргентум нітрату та глюкози. Через 1-2 год. одержані наночастинок відділяють від маточного розчину магнітною сепарацією і промивають дистильованою водою. Одержують магнітний нанокompatит з розміром часток  $13 \pm 4$  нм, вкритих срібною оболонкою товщиною 2 нм.

Недоліками наведеного способу є малодоступні та відносно дорогі полімери, значні затрати часу та багатостадійність. Суттєво знижує перспективи подальшого застосування цільового продукту як магнітоносія, втрата його магнітних властивостей за рахунок стабілізації та повного покриття сріблом [2-3].

Задачею винаходу є створення способу одержання магнітного нанокompatиту  $\text{Ag}@\text{Fe}_3\text{O}_4$  з острівковим срібним покриттям.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання нанокompatиту  $\text{Ag}@\text{Fe}_3\text{O}_4$  в умовах співосадження солей  $\text{Fe}^{2+}$  та  $\text{Fe}^{3+}$  в дисперсійному середовищі відбувається одночасне нанесення срібної оболонки, згідно з винаходом, передбачає проведення синтезу одnoreакторним способом, реакція відбувається за підвищеної температури 60-70 °С, як осаджувач використовують гідрат аміаку, а срібло при цьому утворює покриття у вигляді острівків.

Технічний результат досягається за рахунок:

1. Використання як осаджувача гідрату аміаку дає можливість повніше осаджувати магнетит (вихід продукту 90-95 %).

2. Синтез магнітного носія та подальше покриття його срібною оболонкою проводиться одnoreакторним методом.

3. Реакція відбувається за температури 60-70 °С, що дає можливість зменшити тривалість проведення експерименту.

4. Товщина покриття забезпечує високі магнітні характеристики, зберігаючи при цьому бактерицидні та бактериостатичні властивості.

5. Заявлений спосіб не передбачає стабілізації магнетиту, яка значно зменшує магнітні параметри цільового продукту.

6. Витримування зразка у постійному магнітному полі дає можливість швидко осаджувати частинки та проводити багатократне промивання.

Всі параметри заявленого способу визначені експериментально. Винахід ілюструється прикладом.

Приклад. Одержання наночастинок магнетиту зі срібним острівковим покриттям

І. Приготування розчинів.

Розчин 1. Суміш 13,89 г (0,05 моль)  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  і 26,90 г (0,1 моль)  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  розчиняють у дистильованій воді і доводять об'єм до 1 л.

Розчин 2. Розраховану масу  $\text{AgNO}_3$  розчиняють у дистильованій воді для одержання 0,1 % розчину.

Розчин 3. Розчин глюкози 10 %, у кількості, необхідній для повного відновлення  $\text{AgNO}_3$  (розчину 2).

5 II. Проведення синтезу (за модифікованою методикою Елмора [4]).

До 1 л розчину 1 тонким струменем при інтенсивному перемішуванні механічною мішалкою швидко додавали 25 % водний розчин аміаку, необхідний для проходження реакції утворення  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  і створення рН у межах 10-12 (92,32 мл) та подальшого нанесення срібного покриття (476,91 мл), що супроводжувалось утворенням чорного осаду  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

10 Для нанесення срібного покриття через 10-15 хв до одержаного розчину, попередньо нагрітого до 40 °С, при інтенсивному перемішуванні механічною мішалкою послідовно додавали розчини 2 та 3 і поступово підвищували температуру до 60-70 °С, при якій витримували реакційну суміш 40 хв. Про закінчення реакції відновлення свідчила зміна чорного забарвлення осаду на світло-коричнєве. Розчин витримували у постійному магнітному полі 24 год., промивали дистильованою водою до рН=9±10 та відфільтровували на лійці Бюхнера і висушували на повітрі за кімнатної температури.

15 Для ідентифікації речовин, якісного фазового аналізу та встановлення складу приповерхневого шару застосовували рентгенофазовий аналіз. Дифрактограми реєстрували на дифрактометрі ДРОН-УМ1 у випромінюванні  $\text{CoK}\alpha$  лінії анода с графітовим монохроматором у відбитому пучку при геометрії зйомки за Бреггом-Брентано у кутовому інтервалі 10-80 град з кроком 0,05.

20 Дифрактограма (Фіг. 1) свідчить про наявність двох фаз: для зразка 1 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) зареєстровані піки на  $2\theta$  21,3°, 35,2°, 41,55°, 50,75°, 63,2°, 67,65°, 74,5°; для магнетиту, вкритого срібною оболонкою, додаються відповідні піки 44,6°, 52° та 76,65°. На дифрактограмі зразка 2 ( $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ ) видно, що піки магнетиту не зникають, а знаходяться поряд з піками срібла, що свідчить про острівкове покриття.

25 Напівкількісний фазовий аналіз проводили з використанням програми Match!, версія 1.9a (табл.).

Таблиця

№	Зразок	Фазовий склад	Вміст фази, мас. %
1.	$\text{Fe}_3\text{O}_4$	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ JCPDS # 88-315	100
2.	$\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ JCPDS # 88-315 $\text{Ag}$ JCPDS # 87-717	67 33

30 Методом скануючої електронної мікроскопії встановлено, що середній розмір часток наноконструктури  $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$  31 нм (Фіг. 2).

Дані скануючої електронної мікроскопії (Фіг. 2, Фіг. 3) свідчать про те, що частинки вкритого оболонкою магнетиту менші за розміром, порівняно з непокритим  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (Фіг. 3). Це можна пояснити здатністю частинок магнетиту до агрегації, яка при наявності срібного покриття неможлива, оскільки срібло є стабілізатором.

40 Для дослідження магнітних властивостей порошок магнетиту та наноконструктури на його основі використовували вібраційний магнітометр VMP 3000. На основі одержаних даних будували циклічні залежності значень намагніченості від величини прикладеного зовнішнього магнітного поля (фіг. 4). Для зразка 1 намагніченість насичення становить 67,5 етл/г ( $\text{cm}^3/\text{r}$ ), для зразка 2-62,5 етл/г. Така невелика різниця обумовлена незначною площею закритої поверхні зразка 2, на якій відбувається зміна магнітних параметрів.

45 Порівняльний аналіз температурної залежності намагніченості насичення  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  та  $\text{Ag@Fe}_3\text{O}_4$ , вкритого суцільною оболонкою, показав, що намагніченість останнього у понад 20 разів нижча [8].

Таким чином, за сукупністю результатів фізико-хімічних досліджень встановлено, що в композиті, одержаному запропонованим способом, срібло перебуває на поверхні частинок у вигляді острівкового моношару.

50 Одержаний композит має високу чистоту завдяки оболонці, яка запобігає адсорбції іонів із розчину, що погіршують магнітні характеристики і дає можливість уникати агрегації модифікованих частинок, виконуючи роль стабілізатора. На відміну від прототипу, вкритого суцільним шаром срібла і з низькими магнітними властивостями, запропонований композит, завдяки точковому шару покриття, зберігає необхідну високу магнітокеріваність.

Перевага запропонованого способу одержання нанокompозиту  $Ag@Fe_3O_4$  полягає у забезпеченні більш точного керування процесом та його простоті, можливості одержувати частинки заданих розмірів [9] з високими магнітними характеристиками та відтворюваності результатів.

5 Формування композиційних структур типу "ядро-оболонка"  $Ag@Fe_3O_4$ , де ядром є магнетит, а оболонка - біосумісний хімічно інертний метал - Ag, дозволяє поєднувати корисні магнітні властивості ядра з бактерицидними та бактеріостатичними властивостями оболонки [7], що є перспективним для подальшого їх використання у фармації та медицині.

10 Джерела інформації:

1. Грицкова И.А., Гервальд А.Ю., Прокопов Н.И., Ширякина Ю.М., Н.С. Серхачева. Синтез полимерных микросфер, содержащих неорганические наночастицы // Вестник МИТХТ, 2011, - Т. 6, № 5.

15 2. Ведерникова И.А., Левитин Е.Я., Кунцевич С.П., Александров А.В., Оноприенко Т.А., Цихановская И.В. Исследование свойств синтетического мелкодисперсного магнетита, основного компонента МЛФ // Мат. Першої Міжнародної науково-практичної конференції "Науковий потенціал світу 2004". Том 75. - Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004. - С. 48-50.

3. Ведерникова І.О., Левітін Є.Я., Онопрієнко Т.О., Цихановська І.В., Александров О.В., Кунцевіч С.П. Фізико-хімічні дослідження часток магнетиту - компоненту магнітних лікарських форм // Фармаком. - № 4.-2004. - С. 64-68.

20 4. Elmore W.C. Ferromagnetic Colloid for Studying Magnetic Structures // Phys. Rev.-1938. - V. 54. P. 309-310.

5. Семенова Е.М., Воробьева С.А., Федотова Ю.А., Баев В.Г., Лесникович А.И. Синтез и свойства композиционных наночастиц железа - благородный металл // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 8. Минск, 2012. - С. 147.

25 6. Модифицирование поверхности нанокристаллического магнетита изопропилатом алюминия / А.Л. Петрановская, Д.Г. Усов, Н.В. Абрамов, Ю.О. Демченко, П.П. Горбик, О.М. Кордубан // Химия, физика и технология поверхности: Межвед. Сб. Науч. Тр. ИХП им. А.А. Чуйко НАН Украины. - К.: Наук, думка, 2007. - № 13. - С. 310-321.

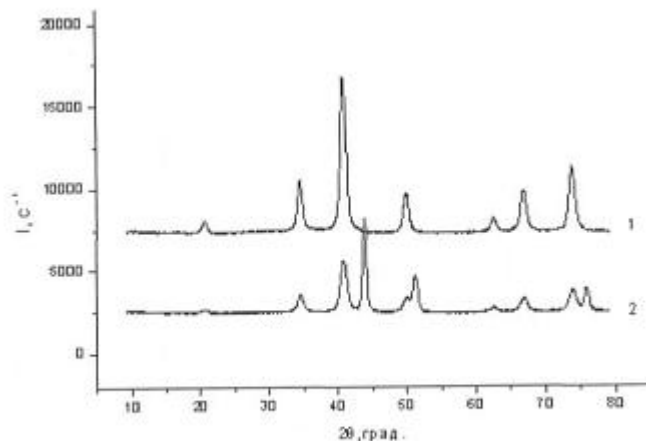
30 7. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И., Родионов П.П. Серебро в медицине. - Новосибирск, Наука-Центр, 2004, 254 с.

8. Iglesias-Silva E., Rivas J., Leor'nsidro L.M., Lopez-Quintela M.A. Synthesis of silver-coated magnetite nanoparticles // Journal of Non-Crystalline Solids.-2007. - V. 353. P. 829-831

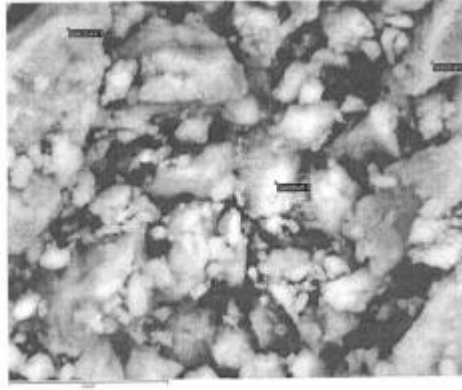
35 9. Thach C.V., Hai N.H., Chau N. Size Controlled Magnetite Nanoparticles and Their Drug Loading Ability // Journal of the Korean Phys. Soc.-2008. - V. 52, № 5. - p. 1332-1335.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

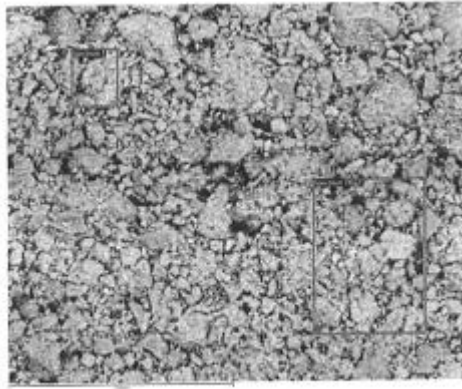
40 Спосіб одержання магнітного нанокompозиту  $Ag@Fe_3O_4$  в умовах співосадження солей  $Fe^{2+}$  та  $Fe^{3+}$  в дисперсійному середовищі з одночасним нанесенням срібної оболонки, який **відрізняється** тим, що синтез проводять однореакторним способом, реакцію здійснюють за підвищеної температури 60-70 °С, як осаджувач використовують гідрат аміаку.



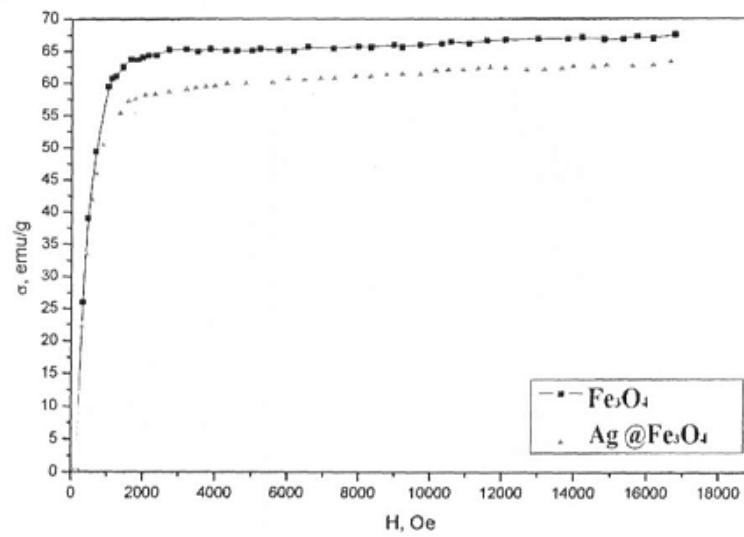
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601