

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202000048** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.06.30

(51) Int. Cl. **B01J 13/02** (2006.01)
B01J 13/22 (2006.01)
C09K 11/08 (2006.01)
B82Y 30/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.27

(54) **СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНДИКАТОРНЫХ МИКРОКАПСУЛ**

(96) **2019000154 (RU) 2019.12.27**

(72) Изобретатель:

(71) Заявитель:
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИТМО" (УНИВЕРСИТЕТ ИТМО)
(RU)**

**Хавлюк Павел (KZ), Куршанов Данил
Александрович (RU), Рогач Андрей
(HK), Дубовик Алексей Юрьевич (RU)**

(57) Способ изготовления индикаторных микрокапсул относится к системам для использования в медицине, биологии, экологии и различных отраслях промышленности. Материал представляет собой гибридные комплексы на основе микросфер карбоната кальция (CaCO_3), легированных магнитными наночастицами Fe_3O_4 и покрытых полиэлектролитной оболочкой, состоящей из чередующихся слоев полиаллиламиногидрохлорида (ПААГ) и полисульфостирола (ПСС) с внедренным слоем гигантских углеродных точек, дополнительно стабилизированных аминоэтиламинопропилизобутилом полиэдрического олигомерного силесквиоксана основного амина (ПОСС). Главным достоинством материала являются его сниженная токсичность за счет изоляции полимерной оболочкой и возможности последующего удаления индикаторной микрокапсулы вместе с анализируемой частицей, используя магнитное поле.

A1

202000048

202000048

A1

СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНДИКАТОРНЫХ МИКРОКАПСУЛ

Область техники

Изобретение относится к технике, которая может использоваться в качестве уникальных маркеров в виде индикаторных микрокапсул, имеющих в своём составе люминесцентные углеродные точки и магнитные наночастицы, для биологии, медицины, нефтяной промышленности.

Предшествующий уровень техники

Наиболее близка к заявляемому изобретению и принята в качестве прототипа гетероструктура нанокompозитных материалов «Изготовление фотолюминесцентных углеродных точек, внедрённых микрокапсулы из полиэлектролитов» (“Preparation of photoluminescent carbon dots-embedded polyelectrolyte microcapsules” Particuology Volume 11, Issue 3, June 2013, Pages 334-339), которую получают путем смешивания углеродных точек и сфер диоксида кремния, стабилизируют добавлением полиэлектролитов. Микрокапсулы, имеющие в составе углеродные точки (С-точки), представляющие собой типичные квазисферические и дискретные наночастицы, обладают способностью к нацеливанию и медленному высвобождению и имеют огромные перспективы клинического применения, получаются следующим образом: сначала микрочастицы SiO_2 (0,3 г) диспергируют в 6 мл раствора полиаллиламиногидрохлорид (ПААГ) ультразвуком в течение 6 мин и встряхивают в течение 10 мин перед центрифугированием и промыванием чистой водой. Затем их диспергируют в 6 мл раствора С-точек в течение 6 мин и встряхивают еще 10 мин с последующим центрифугированием и промыванием чистой водой. После повторения попеременной адсорбции с в количестве 4 раз были получены многослойные оболочки из ПААГ, С-точек и полисульфостиролом (ПСС).

Для защиты С-точек встроенных композитов были адсорбированы еще три слоя полиэлектролита. Полученные продукты представляли собой композиты $\text{SiO}_2@(\text{ПААГ}/\text{С-точки})_4\text{ПААГ}/\text{ПСС}/\text{ПААГ}$.

Прототип имеет следующие недостатки: кроме сложности изготовления, невозможно легко варьировать размер мезопористых кремнийдиоксидных микросфер, а получаемые микросферы растворяются только в присутствии плавиковой кислоты, что, в свою очередь, совершенно не подходит для использования в биологических целях.

Сущность изобретения

Техническими задачами, на решение которых направлено предполагаемое изобретение, являются упрощение технологии изготовления и уменьшение влияния используемых веществ на окружающую среду, а также возможность вывода полученных индикаторных микрокапсул из системы после использования.

Техническая задача решается тем, что в способе изготовления индикаторных микрокапсул на основе мезопористых микросфер, покрытых слоями полиэлектролитов и внедренными между слоями люминесцирующих углеродных точек в аминоэтиламинопропилизобутилом полиэдрического олигомерного силсесквиоксана (ПОСС) основного амина (POSS® AM0275), новым является то, что в качестве мезопористых микросфер используют микросферы карбоната кальция, которые получают смешиванием в равных долях водных растворов хлорида кальция и карбоната натрия с добавлением водного раствора магнитных наночастиц оксида железа в количестве примерно в двадцать раз меньше количества хлорида кальция или количества карбоната натрия, полученную смесь выдерживают около 30 секунд и центрифугируют 40 секунд на скорости 2500 об/мин, удаляют надосадочную жидкость, осадок промывают дистиллированной водой два раза, снова центрифугируют в том же режиме, затем добавляют раствор полиэлектролита полиаллиламиногидрохлорида (ПААГ) с концентрацией 6 мг/мл в растворе хлорида натрия (0,5 М) в количестве в два раза меньшим по сравнению с хлоридом кальция или карбоната натрия, полученную дисперсию встряхивают в течение 10 мин и

центрифугируют в течение 30 сек на скорости 4000 об/мин, надосадочную жидкость удаляют, осадок разбавляют дистиллированной водой и добавляют раствор полиэлектролита полисульфостирола (ПСС) с концентрацией 6 мг/мл в растворе хлорида натрия (0,5 М), полученную дисперсию снова встряхивают в течение 10 мин и повторяют процесс очистки от избытка полиэлектролита центрифугированием в упомянутом режиме, внедрение углеродных точек в ПОСС в количестве, равном объёму магнитных наночастиц производят смешиванием их водного раствора с полученным раствором сфер карбоната кальция, затем удаляют непрореагировавшие углеродные точки и надосадочную жидкость, осадок встряхивают в течение 10 мин и подвергают процедуре окончательной очистки в прежнем режиме, оставшиеся сферы покрывают внешним слоем полиэлектролита ПСС с повторением процедуры добавления полиэлектролита в растворе хлорида натрия.

Настоящее изобретение предлагает вид микрокапсул, имеющих в своём составе люминесцентные С-точки и магнитные наночастицы, способ их получения путем смешивания магнитных наночастиц, С-точек и полиэлектролита, тем самым подготавливая микрокапсулу для времяразрешённой проточной цитометрии с целью обнаружения бактерий с чрезвычайно высокой чувствительностью и селективностью при минимальном количестве стадий обработки образца; позволяющих использовать микрокапсулы в качестве пероральных лекарственных форм с замедленным высвобождением в соответствии с различными терапевтическими целями в биомедицине с возможностью управления микрокапсулой магнитным полем с одновременным детектированием люминесценции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ изготовления индикаторных микрокапсул на основе мезопористых микросфер, покрытых слоями полиэлектролитов и внедренными между слоями люминесцирующих углеродных точек в

5 аминоэтиламинопропилизобутилом полиэдрического олигомерного силсесквиоксана (ПОСС) основного амина (POSS® AM0275), отличающиеся тем, что в качестве мезопористых микросфер используют микросферы карбоната кальция, которые получают смешиванием в равных

10 долях водных растворов хлорида кальция и карбоната натрия с добавлением водного раствора магнитных наночастиц оксида железа в количестве примерно в двадцать раз меньше количества хлорида кальция или количества карбоната натрия, полученную смесь выдерживают около 30 секунд и центрифугируют 40 секунд на скорости 2500 об/мин, удаляют надосадочную жидкость, осадок промывают дистиллированной водой два

15 раза, снова центрифугируют в том же режиме, затем добавляют раствор полиэлектролита полиаллиламиногидрохлорида (ПААГ) с концентрацией 6 мг/мл в растворе хлорида натрия (0,5 М) в количестве в два раза меньшим по сравнению с хлоридом кальция или карбоната натрия, полученную дисперсию встряхивают в течение 10 мин и центрифугируют

20 в течение 30 сек на скорости 4000 об/мин, надосадочную жидкость удаляют, осадок разбавляют дистиллированной водой и добавляют раствор полиэлектролита полисульфостирола (ПСС) с концентрацией 6 мг/мл в растворе хлорида натрия (0,5 М), полученную дисперсию снова встряхивают в течение 10 мин и повторяют процесс очистки от избытка

25 полиэлектролита центрофугированием в упомянутом режиме, внедрение углеродных точек в ПОСС в количестве, равном объёму магнитных наночастиц производят смешиванием их водного раствора с полученным раствором сфер карбоната кальция, затем удаляют непрореагировавшие углеродные точки и надосадочную жидкость, осадок встряхивают в

30 течение 10 мин и подвергают процедуре окончательной очистки в прежнем

5

режиме, оставшиеся сферы покрывают внешним слоем полиэлектролита ПСС с повторением процедуры добавления полиэлектролита в растворе хлорида натрия.

5

10

15

20

25

30

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202000048**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:****B01J 13/02 (2006.01)****B01J 13/22 (2006.01)****C09K 11/08 (2006.01)****B82Y 30/00 (2006.01)**

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

B01J 13/02, 13/22, G01F 11/18, C09K 11/08, 11/18, B82Y 30/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	YANG Xiaoling et al. Preparation of photoluminescent carbon dots-embedded polyelectrolyte microcapsules. Particuology, 2013, Vol.11, N.3, pp. 334-339	1
A	Nemany Abdelhamid Nemany Hanafy et al. Control of colloidal CaCO ₃ suspension by using biodegradable polymers during fabrication. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 2015, Vol.4, N.1, pp. 60-70	1
A	GAPONIK Nikolai et al. Luminescent Polymer Microcapsules Addressable by a Magnetic Field. Langmuir, 2004, Vol. 20, N. 4, pp. 1449-1452	1

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

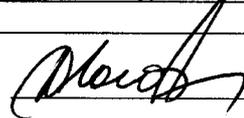
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **30/10/2020**

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



Д.Ю. Рогожин