



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25046 (13) C1

(51)6 A 61 K 9/50

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) МІКРОКАПСУЛА

1

(21) 94063220

(22) 30.06.94

(24) 25.12.98

(46) 25.12.98, Бюл. № 6

(56) Патент США № 4247406,
кл. А 61 К 9/50, 1981.(72) Шклявська Ніна Іонівна, Сохов Сергій
Талустанович (RU), Федоренко Ольга
Мусіївна, Курбатова Галина Тихонівна,
Верхолімова Інна Анатоліївна (RU), Гулій
Леонід Іванович, Чуйко Олексій
Олексійович, Мельник Лариса Власівна,
Баклан Сергій Володимирович

2

(73) Інститут хімії поверхні АН України, Став-
ропольський державний медичний
інститут (RU)(57) Микрокапсула, содержащая магнитный
компонент, покрытый оболочкой из полиме-
ра, отличающаяся тем, что в качестве
магнитного компонента она содержит высо-
кодисперсный порошок железа, а в качестве
полимера – сшитый полиакриламид при сле-
дующем соотношении компонентов, мас %:

Высокодисперсный по- рошок железа	90–95
Сшитый полиакриламид	5–10

Изобретение относится к медицине, а
именно к магниточувствительным носите-
лям лекарственных и биологически актив-
ных веществ.

Доставка лекарственных препаратов к
органам – мишеням в организме человека
является одной из основных проблем хими-
отерапии. Одним из способов решения этой
проблемы является использование магнито-
чувствительных носителей лекарственных
веществ, которые вводятся внутрь крове-
носных сосудов, переносятся током крови и
локализируются в предназначенном месте
при помощи магнитного поля.

Известны магнитные микрокапсулы и
биологически совместимые наносферы и на-
ночастицы, имеющие диаметр не превыша-
ющий 1500 нм, предназначенные для
введения внутрь сосудов и локализации в
определенном месте, которые состоят из уг-
леводной кристаллической матрицы и маг-
нитных частиц [Заявка РСТ № W 0 83/01738,
кл. А 61 К 9/14, 1983]. Углеводная кристал-

лическая матрица представляет собой крах-
мал, гликоген, декстран или их производ-
ные.

Общими существенными признаками
известного и заявляемого технических ре-
шений является микрокапсула, состоящая
из магнитного компонента и полимерной,
частицы.

К причинам, препятствующим достиже-
нию технического результата, который мо-
жет быть достигнут при помощи
заявляемого изобретения, относится то, что
вышеуказанный носитель обладает недо-
статочно высокой гидролитической и фер-
ментативной устойчивостью.

Известны также магнитные композитные
микроферы на основе сетчатого органосили-
конового полимера, которые состоят из ядра,
представляющего собой намагничивающий-
ся материал размером менее $300 \cdot 10^{-4}$ мкм,
равномерно распределенный в сетке пол-
исилсесквioxсана, содержащего более,
чем 2 винильные группы в молекуле

(19) UA (11) 25046 (13) C1

и, возможно, ионогенную и/или невинильную активную группу и, поверхностного слоя, представляющего собой сетчатый кремнийорганический полимер [Заявка ЕПВ № 0435785, кл. А 61 К 9/50, С 08 J 3/12, В 01 J 13/02, 1991].

Общими существенными признаками известного и заявляемого технического решения является микрокапсула, состоящая из магнитного компонента и полимерной матрицы.

К причинам, препятствующим достижению технического результата, который может быть достигнут при помощи заявляемого изобретения, относится то, что полимерная матрица микрокапсулы обладает недостаточно высокой биологической совместимостью.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому эффекту является вводимый внутривенно биологически разрушаемый препарат микрокапсула, содержащий магнитные частицы, покрытые полимерной матрицей [Патент США № 4247406, кл. А 61 К 9/50, 9/38, 1981]. В качестве магнитных частиц носитель содержит Fe_3O_4 , а в качестве полимерной оболочки альбумин в количестве 5–350 вес ч Fe_3O_4 на 100 вес.ч. альбумина. Микрокапсула обеспечивает относительно быстрое высвобождение лекарственного или биологического активного вещества в водной среде или крови, и в случае, если на микросферы не воздействует протеолитический фермент, то носитель сохраняет свою целостность и активность в течение 48 часов.

Общими существенными признаками известного и заявляемого технических решений является микрокапсула, содержащая магнитный компонент и биосовместимую полимерную оболочку.

К причинам, препятствующим достижению технического результата, который может быть достигнут при помощи заявляемого изобретения, относится то, что микрокапсула обладает недостаточно высокой гидролитической и ферментативной стабильностью, и магнитной восприимчивостью.

В основу изобретения положена задача разработать микрокапсулы, которые содержат магнитный компонент и биосовместимую полимерную оболочку определенного состава, которая обеспечивала бы повышение гидролитической, ферментативной стабильности и магнитной восприимчивости.

Поставленная задача достигается тем, что известная микрокапсула, содержащая магнитный компонент, покрытый оболочкой из полимера, согласно изобретению, в качестве магнитного компонента содержит вы-

сокодисперсный порошок железа, а в качестве полимера – сшитый полиакриламид при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Высокодисперсный порошок железа	90–95
Сшитый полиакриламид	5–10

Таким образом, заявляемая совокупность существенных признаков, а именно, содержание в составе микрокапсулы в качестве магнитного компонента высокодисперсного порошка железа, а в качестве полимерной оболочки – сшитого полиакриламида при определенном соотношении компонентов обеспечивает достижение технического результата. Для получения магниточувствительного носителя берут следующие реагенты:

Акриламид (ч) $CH_2 = CHCONH_2$ МРТУ 6-09-356-63; N,N'-метилден-бис-акриламид (ч) $CH_2(NHOCCH=CH_2)_2$ ТУ-6-09-195-70;

Глицерин $HOCH_2CH_2OH$ CH_2OH (ч.д.а) ГОСТ 6259-52,

Этиловый спирт CH_3CH_2OH ТУ ИРЕА 20-66;

Вода дистиллированная H_2O МРТУ 6-09-688-63

Рибофлавин Витамин B_2 – продукт фирмы Cematic Comp. Sigma, США.

Высокодисперсный порошок железа (ВДПЖ) получали по методике, описанной в статье О. М. Mikhailik, V. I. Povstugar et. al. "Surface Structure of Finely Dispersed Iron Powders. 1. Formation of Stabilising Coating."

Colloids and Surfaces, 52. 1991. 315–324, путем электроосаждения их водного раствора сульфата железа (II) в присутствии олеиновой кислоты в качестве стабилизатора, растворенной в органическом растворителе.

Магнитные микрокапсулы получали методом фотоинициированной полимеризации акриламида на поверхности частиц высокодисперсного порошка железа. На первой стадии производили адсорбцию фотоинициатора рибофлавина на поверхность частиц высокодисперсного порошка железа. Для этого готовили водный раствор фотоинициатора $0,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Затем проводили адсорбцию фотоинициатора на поверхность частиц

ВДПЖ путем встряхивания их с водным раствором рибофлавина. Количество адсорбированного рибофлавина определяли по исследованию контактного раствора методом УФ-спектроскопии, предварительно построив график зависимости оптической плотности полосы 440 нм от концентрации раствора. Судя по результатам анализа, содержание инициатора на поверхности частиц ВДПЖ соответствует 1,5–2,0 монослоя. Затем ВДПЖ с адсорбированным на повер-

40

45

50

55

Состав, магнитные характеристики, гидролитическая и ферментативная устойчивость микрокапсул

№ приме- ров	Содержание ком- понентов, мас. %		Козрци- тивная сила, Э	Элементный состав биосовместимой полимерной оболочки, мас. %										Содержание уг- лерода, мас. % (до испытаний 100%)	
	ВДПЖ	сшитый полиак- риламид		До испытаний				После испытаний на гид- ролитическую устойчи- вость			После испытаний на фер- ментативную устойчи- вость			После испыта- ний на гидро- лит. уст.	После испы- таний на фер- мен- тат. уст.
				С	Н	II	О	С	Н	II	С	Н	II		
1	93,52	6,48	1170,0	3,28	0,46	1,28	1,46	3,05	0,43	1,19	2,86	0,40	1,11	92,95	87,40
2	90,00	10,00	1120,6	5,08	0,70	1,97	2,25	4,80	0,66	1,87	4,64	0,64	0,18	94,80	91,54
3	95,00	5,00	1197,0	2,54	0,35	0,98	1,13	2,23	0,31	0,86	2,09	0,29	0,81	88,25	82,50
4	85,80	14,20	780,0	7,20	1,0	2,80	3,20	6,94	0,96	2,70	6,83	0,95	0,24	96,40	94,82
5	97,03 Fe ₃ O ₄	2,97 Альбу- мин	1270,0	1,51	0,21	0,58	0,67	1,26	0,18	0,48	1,19	0,17	0,45	83,50	78,85
6	74,53	25,47	800,0	13,5	1,78	4,20	5,60	12,22	1,61	3,80	10,84	1,43	3,37	90,52	80,50

25046

Упорядник

Техред М.Келемеш

Коректор М.Куль

Замовлення 4622

Гираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101