



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
B22F 9/24 (2020.02); B22F 1/0022 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019143632, 25.12.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.12.2019

Дата регистрации:
02.10.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.12.2019

(45) Опубликовано: 02.10.2020 Бюл. № 28

Адрес для переписки:

167000, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48,
Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
Отдел инновационной и патентно-юридической
деятельности

(72) Автор(ы):

Кошечкина Екатерина Дмитриевна (RU),
Кривошапкин Павел Васильевич (RU),
Кривошапкина Елена Федоровна (RU),
Назаровская Дарья Андреевна (RU),
Морозов Владимир Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Федеральный
исследовательский центр "Коми научный
центр Уральского отделения Российской
академии наук" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2399589 C2, 20.09.2010. RU
2337110 C2, 27.10.2008. RU 2455120 C1,
10.07.2012. EP 2952480 A1, 09.12.2015. JP 2011-
167620 A, 01.09.2011. JP 2009-148746 A,
09.07.2009. JP 2007-197296 A, 09.08.2007.

(54) Водная дисперсия на основе наночастиц оксида тантала, способ получения и применение ее в качестве контрастного средства для in-vivo диагностики

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к химико-фармацевтической промышленности и включает в себя получение водной дисперсии на основе наночастиц оксида тантала, водную дисперсию и ее применение в качестве рентгеноконтрастного средства для компьютерной томографии. Спиртовую дисперсию наночастиц оксида тантала TaO_x, где x от 1 до 2,5, с размером частиц 2-6 нм получают путем смешивания этилата тантала с органическим растворителем в виде изопропилового или пропилового спирта и выдержки смеси в течение 10-12 ч при температуре 200-220°C со скоростью нагрева 2°C/мин. Полученную спиртовую дисперсию наночастиц прикапывают к водной среде при

интенсивном перемешивании, проводят медленное выпаривание органического растворителя при температуре 65-75°C и pH дисперсии 5-7. Полученную водную дисперсию наночастиц подвергают ультразвуковой обработке в течение 0,5-3 ч. Водная дисперсия твердой фазы составляет 0,2-2 мас.%, агрегаты частиц оксида тантала имеют средний гидродинамический диаметр 64-147 нм, а электрокинетический потенциал дисперсии составляет от -52 мВ до -35 мВ. Обеспечивается высокая седиментационная и агрегативная устойчивость дисперсии в течение длительного времени и расширение арсенала средств для контрастирования. 3 н.п. ф-лы, 2 табл., 15 ил., 20 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
B22F 9/24 (2020.02); B22F 1/0022 (2020.02)

(21)(22) Application: **2019143632, 25.12.2019**

(24) Effective date for property rights:
25.12.2019

Registration date:
02.10.2020

Priority:

(22) Date of filing: **25.12.2019**

(45) Date of publication: **02.10.2020 Bull. № 28**

Mail address:

**167000, g. Syktyvkar, ul. Pervomajskaya, 48,
Institut khimii FITS Komi NTS UrO RAN, Otdel
innovatsionnoj i patentno-yuridicheskoy
deyatelnosti**

(72) Inventor(s):

**Koshevaya Ekaterina Dmitrievna (RU),
Krivoshapkin Pavel Vasilevich (RU),
Krivoshapkina Elena Fedorovna (RU),
Nazarovskaya Darya Andreevna (RU),
Morozov Vladimir Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie nauki Federalnyj issledovatel'skij
tsentr "Komi nauchnyj tsentr Uralskogo
otdeleniya Rossijskoj akademii nauk" (RU)**

(54) **AQUEOUS DISPERSION BASED ON NANOPARTICLES OF TANTALUM OXIDE, METHOD OF PRODUCING AND USE THEREOF AS CONTRAST AGENT FOR IN VIVO DIAGNOSIS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the chemical-pharmaceutical industry and involves preparing an aqueous dispersion based on nanoparticles of tantalum oxide, aqueous dispersion and use thereof as an X-ray contrast agent for computed tomography. Alcohol dispersion of nanoparticles of tantalum oxide TaO_x, where x is from 1 to 2.5, with particle size of 2–6 nm is obtained by mixing tantalum ethylate with an organic solvent in the form of isopropyl or propyl alcohol and holding mixture for 10–12 hours at temperature of 200–220 °C with heating rate 2 °C/min. Obtained alcohol dispersion of the nanoparticles is added to the aqueous medium with vigorous stirring,

the organic solvent is slowly evaporated at temperature of 65–75 °C and pH of dispersion is 5–7. Obtained aqueous dispersion of nanoparticles is subjected to ultrasonic treatment for 0.5–3 hours. Aqueous dispersion of the solid phase is 0.2–2 wt. %, the aggregates of the tantalum oxide particles have an average hydrodynamic diameter of 64–147 nm, and the electrokinetic potential of the dispersion ranges from –52 mV to –35 mV.

EFFECT: providing high sedimentation and aggregation resistance of the dispersion for a long period of time and widening the range of products for contrasting.

3 cl, 2 tbl, 15 dwg, 20 ex

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно касается синтеза частиц оксида тантала, получению водных дисперсий на их основе, и применению в качестве рентгеноконтрастного средства для компьютерной томографии.

Известен способ синтеза частиц оксида тантала путем гидролиза алкоксида тантала (пентабутоксид тантала) в органическом растворителе (толуол, 1-октадецен) в контейнере при температуре $205^{\circ}\text{C} \leq T < 300^{\circ}\text{C}$ и давлении $P \geq 0.9$ МПа в течение 1 – 10 часов. Отличительной особенностью является добавление воды в дисперсионную среду при синтезе, что вместе с высокими температурой и давлением позволяют сформировать кристаллические частицы дельта фазы оксида тантала [US2012108745].

Недостатком данного способа является использование высоких температур при синтезе, использование токсичного растворителя, формирование крупных частиц.

Известен способ получения порошков пентаоксида тантала сольвотермальной обработкой раствора пентабутоксида тантала в толуоле при 473 – 573 К в присутствии воды [H. Kominami, M. Miyakawa, S. Murakami, T. Yasuda, M. Kohno, S. Onoue, Y. Kera, B. Ohtani. Solvothermal synthesis of tantalum (V) oxide nanoparticles and their photocatalytic activities in aqueous suspension systems // Physical Chemistry Chemical Physics, 3(13), 2697–2703. doi:10.1039/b101313k]. Способ заключается в следующем. Пентабутоксид тантала в количестве 4.85 г добавляют к 70 см^3 толуола, после чего полученную смесь в пробирке помещают в 200 см^3 автоклав. В зазор между пробиркой и внутренней стенкой автоклава заливают 25 см^3 воды (или толуола). Автоклав тщательно продувают азотом, нагревают до $T=200 - 300^{\circ}\text{C}$ со скоростью $2.5^{\circ}\text{C} / \text{мин}$ и выдерживают при этой температуре в течение 2 – 8 часов. Полученные порошки оксида тантала промывают в ацетоне и высушивают на воздухе при комнатной температуре. Порошки, синтезированные при $T=300^{\circ}\text{C}$, представляют собой орторомбический оксид тантала, а порошки, полученные при 200 и 250°C , - аморфны.

К недостаткам данного способа относятся необходимость использования сложного оборудования для сольвотермальной обработки, использование токсичного растворителя при синтезе, а также получение частиц несферической формы при $T=300^{\circ}\text{C}$.

Известен сольвотермальный способ синтеза частиц оксида тантала, взятый за прототип, осуществляющийся путем добавления 0.2 г этилата тантала к 20 мл безводного бензилового спирта. Полученную смесь переносили в тефлоновый стакан объемом 45 мл, после чего помещали в стальной автоклав, плотно закрывали и ставили в печь.

Автоклав выдерживался при температуре 250°C в течении 24 часов. Полученную мутную суспензию центрифугировали, промывали осадок в этаноле и дихлорметане и высушивали на воздухе при 60°C [N. Pinna, G. Garnweitner, M. Antonietti, M. Niederberger. Non-Aqueous Synthesis of High-Purity Metal Oxide Nanopowders Using an Ether Elimination Process // Advanced Materials, 16(23-24), 2196–2200. doi:10.1002/adma.200400460].

Полученный порошок представлял собой мелкие частицы оксида тантала с размером кристаллитов около 1.2 нм. После обжига при 600°C размер частиц увеличился до 20 – 30 нм и они организовались в анизотропные агломераты.

К недостаткам данного метода можно отнести образование мутной белой суспензии на стадии синтеза частиц, использование токсичных компонентов и невозможность получения устойчивой водной дисперсии на их основе без использования стабилизаторов.

Из уровня техники известны средства, применяемые в медицине в качестве контрастных средств для рентгеновской компьютерной томографии на основе оксида тантала [RU2639567;US8871310;WO2008092059].

Известные средства получены иным способом и имеют иные свойства.

5 Задача изобретения состоит в разработке нового способа получения частиц оксида тантала и устойчивых водных дисперсий на их основе и исследование области применения синтезированных материалов.

10 Технический результат способа получения частиц оксида тантала состоит в том, что обеспечивается сокращение времени синтеза целевого продукта, стабильность заданных свойств, при этом при варьировании условий синтеза способ позволяет получать частицы с заданными размерами, в частности: наночастицы с малым размером ядра (2 – 6 нм) с узким распределением по размерам и сферические микрочастицы (0.1 – 5 мкм) без использования токсичного растворителя, а также образования токсичных соединений при синтезе.

15 Технический результат способа получения водных дисперсий наночастиц состоит в том, что позволяет получать устойчивые дисперсии без использования стабилизаторов, обладающие высокой седиментационной и агрегативной устойчивостью в течение длительного времени. Характеристики дисперсий: средний гидродинамический диаметр агрегатов частиц 64 – 147 нм, величина электрокинетического потенциала от -52 мВ до
20 -35 мВ, концентрация твердой фазы от 0.2 мас.% до 2 мас.%.

Технический результат по применению полученной водной дисперсии наночастиц состоит в расширении арсенала средств, применяемых для контрастирования в медицине. Высокие рентгеноконтрастные свойства таких дисперсий позволяют использовать их в качестве контрастного средства для рентгенологических исследований
25 (рентгенография, рентгеноскопия, рентгеновская компьютерная томография и другие).

Технический результат достигается тем, что способ получения частиц оксида тантала, включающий добавление этилат тантала к органическому растворителю, выдерживание смеси при высокой температуре в течение времени, обеспечивающим получение частиц, согласно изобретения, в качестве органического растворителя используют
30 изопропиловый или пропиловый спирт, процесс ведут в атмосфере инертного газа, выдерживание смеси осуществляют в течение 10 – 72 ч. при температуре 200 – 220°C со скоростью нагрева 2°C/мин. Водную дисперсию наночастиц оксида тантала с концентрацией твердой фазы 0.2 – 2 масс.% со средним гидродинамическим диаметром агрегатов частиц 64 – 147 нм, величиной электрокинетического потенциала от -52 мВ
35 до -35 мВ получают путем замены спиртовой дисперсионной среды наночастиц оксида тантала с размером ядра от 2 нм до 6 нм на водную среду путем медленного выпаривания органического растворителя при температуре T=65 – 75°C при перемешивании и pH=5 – 7. Полученная водная дисперсия наночастиц оксида тантала
40 применима в качестве контрастного средства для in-vivo диагностики методом рентгеновской компьютерной томографии.

Изобретение осуществляется следующим образом.

Первое техническое решение включает получение частиц TaO_x. Синтез проводят путем добавления прекурсора (этилат тантала) к органическому растворителю
45 (изопропиловый, пропиловый спирты) в тефлоновом стакане в атмосфере инертного газа (аргон, азот), после чего стакан помещают в стальной автоклав, герметично закрывают его и ставят в печь. Условия обработки: 200 – 220°C, нагрев 2°C/мин, выдержка при максимальной температуре 10 – 72 ч.

В зависимости от условий синтеза, полученные частицы представляют собой: 1) наночастицы с малым размером ядра (2 – 6 нм) с узким распределением по размерам и 2) микрочастицы сферической формы (0.1 – 5 мкм). Частицы представляют собой аморфную фазу оксида тантала (TaO_x , где $x=1 - 2.5$). Для формирования

5 орторомбической фазы Ta_2O_5 необходимо провести обжиг частиц при температуре 700 – 800°C. Использование этилата тантала вместо другого распространенного прекурсора – хлорида тантала [M. Niederberger, N. Pinna. *Metal Oxide Nanoparticles in Organic Solvents. Synthesis, Formation, Assembly and Application* // Springer Science & Business Media, 2009, 10 р. 217; Y. Zhu, F. Yu, Y. Man, Q. Tian, Y. He, N. Wu. Preparation and performances of nanosized Ta_2O_5 powder photocatalyst // *Journal of Solid State Chemistry*, 2005, 178(1), 224–229. doi: 10.1016/j.jssc.2004.11.015], а также отсутствие стабилизаторов, позволяет получить частицы и дисперсии на их основе обладающие высокой чистотой и не содержащие примесей.

15 Благодаря своим выдающимся химическим и физическим свойствам, таким, как константа диэлектрической проницаемости 50 – 70, ширина запрещенной зоны ~4 еВ, показатель преломления ~2.125, высокотемпературным пьезоэлектрическим свойствам, а также химической, механической и температурной стойкости, наноматериалы на основе оксидов тантала находят множество применений: от медицины до 20 микроэлектроники [Naveenraj, S., Lee, G.J., Anandan, S., Wu, J. J. Nanosized tantalum based materials – synthesis and applications // *Materials Research Bulletin*, 2015, 67, 20–46. doi:10.1016/j.materresbull.2015.02.060]. Известно применение наночастиц оксида тантала в качестве катализатора для фотодеградации органических соединений под действием УФ-излучения [Q. Li, C. Liang, Z. Tian, J. Zhang, H. Zhang, W. Cai. Core-shell $Ta_xO@Ta_2O_5$ 25 structured nanoparticles: laser ablation synthesis in liquid, structure and photocatalytic property. *Cryst. Eng. Comm.*, 2012, 14, 3236. L. E. Gomes, M. F. Silva, R. V. Gonçalves, G. Machado, G. B. Alcantara, A. R. L. Caires, H. Wender. Synthesis and Visible-Light-Driven Photocatalytic Activity of Ta^{4+} Self-Doped Gray Ta_2O_5 Nanoparticles // *The Journal of Physical Chemistry C*, 30 2018, 122(11), 6014–6025. doi:10.1021/acs.jpcc.7b11822.] и фотолиза воды [J. Duan, W. Shi, L. Xu, G. Mou, Q. Xin, J. Guan. Hierarchical nanostructures of fluorinated and naked Ta_2O_5 single crystalline nanorods: hydrothermal preparation, formation mechanism and photocatalytic activity for H_2 production // *Chem. Commun.* 2012, 48, p. 7301–7303.]. Оксид тантала является 35 перспективным материалом для антиотражающих (просветляющих) покрытий линз и солнечных батарей [K. Koc, F.Z. Terphan, G.G. Terphan. Antireflecting coating from Ta_2O_5 and SiO_2 multilayer films // *J. Mater. Sci.*, 2005, 40, p. 1363–1366.]. Как пьезоэлектрический материал, он может быть использован для изготовления фильтров на поверхностных акустических волнах [J. Rubio, J.M. Denis, J. Albella, M. Martinez-Duart. Sputtered Ta_2O_5 40 antireflection coatings for silicon solar cells // *Thin Solid Films*, 1982, 90 (4), p. 405.] и различных механических датчиков [S.M. Vaezi-Nejad. Selected Topics in Advanced Solid State and Fibre Optic Sensors // *The Institution of Electrical Engineers and Technology*, 2000, p. 253.]. Благодаря высокой константе диэлектрической проницаемости и совместимости с кремнием, тонкие пленки на основе оксида тантала используются в транзисторах [Y. Nakagawa, M. Yawata, S. Kakio. Enhancement of Photoelasticity Assisted by Surface Acoustic Wave and Its Application to the Optical Modulator // *Electron. Commun. Jpn., Part II: Electron.* 2001, 84 (5), p. 46.], а также при изготовлении активных элементов энергонезависимой памяти нового типа ReRAM [Konstantin V. Egorov, Dmitry S. Kuzmichev, Pavel S. Chizhov, Yuri

Yu. Lebedinskii, Cheol Seong Hwang, and Andrey M. Markeev. In Situ Control of Oxygen Vacancies in TaO_x Thin Films via Plasma-Enhanced Atomic Layer Deposition for Resistive Switching Memory Applications. ACS Applied Materials & Interfaces., 2017, 9 (15), 13286-13292. DOI: 10.1021/acsami.7b00778.].

5 Второе техническое решение основано на использовании наночастиц для получения водной дисперсии. На основе полученных наночастиц оксида тантала по способу, описанному выше, приготавливают устойчивую водную дисперсию, которая может быть использована в качестве контрастного средства в рентгеновских методах диагностики (рентгенография, рентгеноскопия, рентгеновская компьютерная

10 томография и другие).
Устойчивая водная дисперсия с концентрацией твердой фазы 0.2 – 2 масс.% на основе полученных наночастиц формируется путем замены спиртовой дисперсионной среды на водную медленным выпариванием органического растворителя при температуре
15 T=65 – 75°C при перемешивании и pH_{дисперсии}=5 – 7. Для обеспечения долговременной седиментационной и агрегативной устойчивости дисперсия подвергается ультразвуковой обработке в течение 0.5 – 3 ч. Получают дисперсии со средним гидродинамическим диаметром агрегатов частиц 64 – 147 нм, величиной электрокинетического потенциала от -52мВ до -35мВ, которые сохраняют свою устойчивость в течении минимум 6 месяцев
20 при комнатной температуре.

Третье техническое решение заключается в применении полученной дисперсии по назначению. Водные дисперсии наночастиц TaO_x обладают высокими
рентгеноконтрастными свойствами и являются основой контрастных средств для
рентгеновской компьютерной томографии. Так, при концентрации твердой фазы 2
25 масс.%, величина контрастности дисперсии соответствует 419 ± 4 НУ.

Для пояснения реализации изобретения проведены научные и прикладные исследования. Результаты исследований представлены на рисунках 1-15.

Рисунок 1 – Распределение частиц по размерам для спиртовой дисперсии наночастиц оксида тантала.

30 Рисунок 2 – Рентгенограмма порошка синтезированных наночастиц оксида тантала (T=220°C, выдержка 12 часов).

Рисунок 3 – ПЭМ изображение наночастиц оксида тантала.

Рисунок 4 – EDX-спектр наночастиц оксида тантала.

35 Рисунок 5 – Изотерма низкотемпературной адсорбции азота на наночастицах оксида тантала.

Рисунок 6 – СЭМ изображения синтезированных частиц оксида тантала (T=220°C, выдержка 72 часа).

40 Рисунок 7 – СЭМ изображение синтезированных частиц оксида тантала (T=220°C, выдержка 12 часов, V_{воды}=0.02 мл).

Рисунок 8 – ПЭМ изображения синтезированных частиц оксида тантала (T=220°C, выдержка 12 часов, V_{воды}=0.02 мл).

45 Рисунок 9 – СЭМ изображения синтезированных частиц оксида тантала (T=220°C, выдержка 12 часов, V_{воды}=0.045 мл).

Рисунок 10 – СЭМ изображение синтезированных частиц оксида тантала (T=200°C, выдержка 12 часов, V_{воды}=0.02 мл).

Рисунок 11 – Рентгенограмма порошка наночастиц оксида тантала, термически обработанных при 700°C (голубая кривая) и 800°C (синяя кривая).

Рисунок 12 – ПЭМ изображения синтезированных частиц оксида тантала, термически обработанных при 700°C.

Рисунок 13 – Жизнеспособность клеток линий фибробластов сосочкового слоя дермы и мезенхимальных стволовых клеток по отношению к разным концентрациям наночастиц.

Рисунок 14 – а) Снимки КТ для дисперсий оксида тантала различной концентрации; б) Зависимость рентгеновской плотности дисперсии от содержания твердой фазы Ta₂O₅.

Рисунок 15 – Серия КТ-снимков крысы до и после введения дисперсии в желудок через следующие временные промежутки: 0 мин, 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2ч, 3ч, 4ч.

Результаты проведенных исследований подтверждены конкретными примерами.

В примерах 1 – 11 приведены экспериментальные данные по получению частиц оксида тантала, описаны их свойства;

В примерах 12 – 16 приведены экспериментальные данные по получению устойчивых водных дисперсий на основе наночастиц оксида тантала, описаны их свойства;

В примерах 17 – 18 приведены экспериментальные данные по изучению токсичности устойчивых водных дисперсий на основе наночастиц оксида тантала;

В примерах 19 – 20 приведены экспериментальные данные по изучению рентгеноконтрастных свойств устойчивых водных дисперсий на основе наночастиц оксида тантала.

Пример 1

В тefлоновый стакан объемом 25 мл содержащий 12.5 мл безводного изопропилового спирта по каплям добавляли 0.130 мл этилата тантала Ta(OC₂H₅)₅ в атмосфере аргона. Стакан с полученной смесью помещали в стальной кожух автоклава и плотно закрывали, ставили в печь. Параметры термообработки: выдержка 12 ч при температуре 200°C, скорость нагрева 2°C/мин.

На выходе получали устойчивую прозрачную дисперсию наночастиц оксида тантала в изопропиловом спирте с узким распределением частиц по размерам (PdI=0.164) и средним диаметром 2 нм. Результаты определения гидродинамического диаметра частиц представлены на рисунке 1.

Согласно данным порошковой рентгеновской дифракции, отображенным на рисунке 2, частицы имеют рентгеноаморфную структуру. Результаты изучения структуры и размеров частиц подтверждаются данными просвечивающей электронной микроскопии, представленным на рисунке 3. По данным EDX-спектра, изображенного на рисунке 4, образцы не имеют примесей. Удельная площадь поверхности образцов, определенная методом низкотемпературной сорбции азота, составила 72 м²/г. Изотерма низкотемпературной сорбции-десорбции азота порошка наночастиц оксида тантала представлена на рисунке 5.

Пример 2

Синтез отличается от Примера 1 тем, что синтез проводился в атмосфере азота.

Пример 3

Синтез отличается от Примера 1 тем, что температура выдержки составила 220°C.

На выходе получали устойчивую прозрачную дисперсию первичных наночастиц оксида тантала в изопропиловом спирте со средним диаметром 5.8 нм.

Пример 4

Синтез отличается от Примера 1 тем, что объем этилата тантала составил 0.2 мл, а время выдержки - 10 часов.

На выходе получали устойчивую прозрачную дисперсию первичных наночастиц оксида тантала в изопропиловом спирте с двумя пиками в распределениях частиц по размерам: средние диаметры 3.4 и 105 нм.

При замене дисперсионной среды на водную происходило быстрое формирование крупного полидисперсного осадка.

Пример 5

Синтез отличается от Примера 1 тем, что температура выдержки составила 220°C, а время выдержки - 72 часа.

На выходе получали частицы микронных размеров сферической формы (0.9 – 3.6 мкм). Микрофотографии полученных частиц представлены на рисунке 6.

Пример 6

Синтез отличается от Примера 1 тем, что к 12.5 мл безводного изопропилового спирта добавляли 0.02 мл воды, перемешивали спирт с водой в течение 15 минут, после чего по каплям добавляли 0.130 мл этилата тантала $Ta(OC_2H_5)_5$ в атмосфере аргона.

Параметры термообработки: выдержка 12 ч при температуре 220°C.

На выходе получали полидисперсные частицы сферической формы: основная фракция размером 200 – 300 нм, диапазон размеров 100 – 1200 нм. Микрофотографии полученных частиц представлены на рисунках 7, 8.

Пример 7

Синтез отличается от Примера 6 тем, что объем воды, добавленной к спирту составил 0.045 мл.

На выходе получали полидисперсные частицы сферической формы: основная фракция размером 300 – 400 нм, диапазон размеров 300 – 1400 нм. Микрофотографии полученных частиц представлены на рисунке 9.

Пример 8

Синтез отличается от Примера 6 тем, что температура выдержки составила 200°C.

На выходе получали белый осадок полидисперсных частиц сферической формы размерами 1.5-5 мкм. Микрофотографии полученных частиц представлены на рисунке 10.

Пример 9

Синтез отличается от Примера 1 тем, что органический растворитель – пропиловый спирт.

На выходе получали наночастицы оксида тантала в пропиловом спирте со средним диаметром 2.7 нм.

Таблица 1 Условия синтеза и свойства наночастиц TaO_x

Пример №	Реактивы	Условия получения (температура/время выдержки)	Диаметр частиц (диапазон, метод)	Устойчивость дисперсий	
				В спирте	В воде
1	Изопропиловый спирт, этилат тантала	200°C/12 ч	2 нм (0.8 – 4.85 нм, ДРС*)	Да	Да
2		200°C/12 ч	2.2 нм (1.5 – 3.12 нм, ДРС*)	Да	Да
3		220°C/12 ч	5.8 нм (2.7 – 11.7 нм, ДРС*)	Да	Нет
4		220°C/10 ч	3.4 нм, 105 нм (1.12 – 6.5 нм, 91.3 – 255 нм, ДРС*)	Да	Нет
5		220°C/72 ч	Полидисперсный образец 0.9 – 3.6 мкм (СЭМ**)	Нет	Нет
6	Изопропиловый спирт, эти-	220°C/12 ч	Полидисперсный образец: основная фракция 200 – 300 нм, диапазон 0.1 – 1.2 мкм (СЭМ**, ПЭМ***)	Нет	Нет

7	лат тантала, вода	220°C/12 ч	Полидисперсный образец: основная фракция 300 – 400 нм, диапазон 0.3 – 1.4 мкм (СЭМ**)	Нет	Нет
8		200°C/12 ч	Полидисперсный образец 1.5 – 5 мкм (СЭМ**)	Нет	Нет
9	Пропиловый спирт, этилат тантала	220°C/12 ч	2.7 нм (1.5-4.85 нм, ДРС*)	Да	Да

* ДРС - метод динамического светорассеяния. Измерения проводились на приборе Malvern Zetasizer Nano ZS;

** СЭМ - сканирующая электронная микроскопия (сканирующий электронный микроскоп VEGA3 TESCAN);

*** ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия.

Пример 10

Водная дисперсия наночастиц, полученных в соответствии с примером 3, высушивалась при 105°C. После проводили термообработку порошка при 700°C и 800°C (выдержка при максимальной температуре 1 час, скорость нагрева 5°C/мин).

На выходе получали частицы оксида тантала, имеющие упорядоченную кристаллическую решетку, соответствующую орторомбической фазе Ta₂O₅ (JCPDS 01-089-2843), что подтверждается методом рентгенофазового анализа, представленным на рисунке 11. Размер области когерентного рассеяния, рассчитанный по уравнению Шеррера для образцов термически обработанных при 700°C и 800°C, составил 16 нм.

Пример 11

Синтез частиц проводился в соответствии с примером 6. Полученную дисперсию с осадком центрифугировали, после чего осадок промывался несколько раз этиловым спиртом, водой. Дисперсию частиц в воде высушивали при 105°C, после чего проводили термообработку порошка при 700°C (выдержка при максимальной температуре 1 час, скорость нагрева 5°C/мин).

На выходе получали частицы оксида тантала сферической формы, имеющие упорядоченную кристаллическую решетку орторомбической фазы Ta₂O₅ (JCPDS 01-089-2843), что подтверждается методом просвечивающей электронной микроскопии. Микрофотографии представлены на рисунке 12.

Пример 12

Для приготовления водной дисперсии оксида тантала к фиксированному объему воды при интенсивном перемешивании прикапывалась спиртовая дисперсия наночастиц, полученных в соответствии с примером 1. После чего изопропиловый спирт выпаривался из полученной дисперсии медленно при температуре ниже температуры кипения органического растворителя 70 – 75 (T_B=82.5°C). Спиртовая дисперсия и вода брались в объемных соотношениях, рассчитанных для получения концентрации твердой фазы оксида тантала 2 мг/мл в водной дисперсии.

Полученная дисперсия характеризовалась следующими параметрами: средний диаметр агрегатов частиц 80.6 нм, индекс полидисперсности 0.206, электрокинетический потенциал -35 мВ.

Пример 13

Процесс получения устойчивой водной дисперсии отличается от примера 12 тем, что спиртовая дисперсия частиц, полученных в соответствии с примером 1, прикапывалась к воде с pH=9 – 10 (20 мкл 0.1 М NaOH на 20 мл воды).

Полученная дисперсия характеризовалась следующими параметрами: средний

диаметр агрегатов частиц 63.6 нм, индекс полидисперсности 0.228, электрокинетический потенциал -52 мВ.

Пример 14

Для приготовления водной дисперсии оксида тантала к воде при интенсивном перемешивании прикапывалась спиртовая дисперсия наночастиц, полученных в соответствии с примером 9. После чего пропиловый спирт выпаривался из полученной дисперсии медленно при температуре ниже температуры кипения органического растворителя 85 – 90 ($T_B=97^\circ\text{C}$). Спиртовая дисперсия и вода брались в объемных соотношениях, рассчитанных для получения концентрации твердой фазы оксида тантала 2 мг/мл в водной дисперсии.

Полученная дисперсия характеризовалась следующими параметрами: средний диаметр агрегатов частиц 83.39 нм, индекс полидисперсности 0.123, электрокинетический потенциал -47.7 мВ.

Пример 15

Процесс получения устойчивой водной дисперсии отличается от примера 12 тем, что для обеспечения долговременной агрегативной и седиментационной устойчивости, водная дисперсия с концентрацией 2 мг/мл подвергалась ультразвуковой обработке в течение 30 мин (35 кГц, 150 Вт).

После обработки дисперсия характеризовалась следующими параметрами: средний диаметр агрегатов частиц 68.8 нм, индекс полидисперсности 0.237, электрокинетический потенциал -48.2 мВ.

Пример 16

Процесс получения устойчивой водной дисперсии отличается от примера 13 тем, что спиртовая дисперсия и вода брались в объемных соотношениях, рассчитанных для получения концентрации твердой фазы оксида тантала 20 мг/мл в водной дисперсии.

Для обеспечения долговременной агрегативной и седиментационной устойчивости, полученная водная дисперсия оксида тантала подвергалась ультразвуковой обработке в течение 3 часов (35 кГц, 150 Вт).

Дисперсия характеризовалась следующими параметрами: средний диаметр агрегатов частиц 147 нм, индекс полидисперсности 0.361, электрокинетический потенциал -46.4 мВ.

Таблица 2 Свойства устойчивых водных дисперсий на основе TaO_x

Пример №	Электрокинетический потенциал, мВ	Гидродинамический диаметр агрегатов (Z-ave), нм	Индекс полидисперсности	Коллоидная устойчивость дисперсий (продолжительность хранения – 6 месяцев)
12	-35.0 ± ± 1.6 мВ	80.6 ± ± 1.3 нм	0.21 ± ± 0.01	Да
13	-52.0 ± ± 1.3 мВ	63.6 ± ± 0.9 нм	0.23 ± ± 0.01	Да
14	-47.7 ± ± 0.5 мВ	83.4 ± ± 0.7 нм	0.12 ± ± 0.02	Да
15	-48.2 ± ±	68.8 ± ±	0.24 ± ±	Да

	\pm 3.3 мВ	\pm 0.6 нм	\pm 0.02	
5	16 \pm \pm 2.6 мВ	147.1 \pm \pm 4.1 нм	0.36 \pm \pm 0.03	Да

Пример 17 Тест на цитотоксичность наночастиц TaO_x

Для исследования цитотоксичности наночастиц TaO_x была приготовлена водная дисперсия в соответствии с примером 12. Для работы с клеточными линиями полученная дисперсия была разбавлена до концентрации 200 мкг/мл и методом двойного разведения доведена до концентрации 0.781 мкг/мл.

Цитотоксичность синтезированных наночастиц оксида тантала изучалась с помощью МТТ-теста на здоровых клеточных линиях: фибробластах сосочкового слоя дермы и мезенхимальных стволовых клетках. Время экспозиции составило 72 ч. Результаты представлены на рисунке 13. Показано, что исследуемое вещество не оказывает существенного токсического влияния на клетки во всем исследуемом диапазоне концентраций (выживаемость составляет более 75%).

Пример 18 Тест на острую токсичность водной дисперсии наночастиц TaO_x

Для исследования острой токсичности in vivo был приготовлена водная дисперсия наночастиц оксида тантала в соответствии с примером 12, с тем отличием, что спиртовая дисперсия и вода брались в объемных соотношениях, рассчитанных для получения водной дисперсии с концентрацией твердой фазы оксида тантала 4 мг/мл. Дисперсии вводились в желудок крыс с помощью орального зонда до концентрации 3 г/кг. Состояние животных после введения дисперсии, их поведение, подвижность, пищевые привычки и состояние шерсти не отличались от контрольной группы, по крайней мере, в течение 14 дней. Таким образом, согласно рекомендациям ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития), материал был идентифицирован как нетоксичный; LD₅₀ > 3000 мг/кг.

Пример 19 Оценка рентгеноконтрастных свойств водных дисперсий TaO_x in-vitro

Для изучения зависимости рентгеноконтрастных свойств водных дисперсий наночастиц оксида тантала от содержания твердой фазы была приготовлена устойчивая водная дисперсия, полученная в соответствии с примером 16. Ее концентрация составила 20 мг/мл. Для построения градуировочной зависимости образец был разведен в следующих концентрациях: 0 (вода), 2, 4, 8, 10, 16 мг/мл. Контрастность измерялась в стандартных единицах HU (Шкала Хаунсфилда, англ. HU Hounsfield units). Объем дисперсии – 1 мл, материал кюветы – полистирол. Исследование проводилось на 16-ти срезовом компьютерном томографе Philips MX-16. Параметры съемки следующие: настройки экспозиции – 100 мкА и 120 кВ; ширина коллимации - 1.5 мм; скорость ротации - 0.5 с; тип компьютерной томографии - спиральная; толщина снимка - 1 мм.

Результаты, представленные на рисунке 14, показывают, что рентгеновская плотность дисперсий увеличивается с ростом концентрации твердой фазы по линейному закону. Значение контрастности для дисперсии 20 мг/мл составило 419 \pm 4 HU.

Пример 20 Использование водной дисперсии TaO_x для диагностики in-vivo

Для изучения применимости водной дисперсии наночастиц оксида тантала в качестве контрастного средства для in-vivo диагностики методом рентгеновской компьютерной томографии (КТ) была приготовлена устойчивая водная дисперсия, полученная в соответствии с примером 16. Контрастность оценивалась с помощью томографа Philips

МХ-16. Эксперимент проводился с беспородными самцами крыс (вес 0.8 кг)

Водная дисперсия вводилась в исследуемый орган перорально при помощи желудочного зонда. Объем дисперсии подбирался в соответствии с объемом желудка животного – 2 мл. На время проведения эксперимента неподвижность животного была обеспечена ингаляционной анестезией изофлураном. На рисунке 15 представлены КТ-снимки крыс, сделанные как до, так и после введения контрастного средства, через следующие временные промежутки: 0 мин, 10 мин, 30 мин, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа. Через 4 часа после введения дисперсии зафиксировано, что препарат достиг толстого отдела кишечника, из чего можно сделать вывод, что наночастицы прошли весь желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Контрастность наночастиц, а также период их циркуляции в ЖКТ позволяют детально изучить морфологические особенности органов брюшной полости.

Внешний облик животных, их физиологические признаки и поведение не менялись в течение всего времени наблюдения (14 дней).

Таким образом, устойчивые водные дисперсии на основе наночастиц оксида тантала применимы для использования в медицине и могут выступать как в качестве индивидуальных контрастных средств для рентгеновских методов медицинской диагностики (рентгенография, рентгеновская компьютерная томография), так и в качестве основы для их создания. Результат открывает возможности для дальнейших исследований, например, для разработки радиосенсибилизаторов для увеличения эффективности лучевой терапии [Y. Chen, G. Song, Z. Dong, X. Yi, Y. Chao, C. Liang, K. Yang, L. Cheng, Liu, Z. Drug-Loaded Mesoporous Tantalum Oxide Nanoparticles for Enhanced Synergetic Chemoradiotherapy with Reduced Systemic Toxicity // *Small*, 2016, 13(8), 1602869. doi:10.1002/smll.201602869; F. Gong, J. Chen, X. Han, J. Zhao, M. Wang, L. Feng, Y. Li, Z. Liua, L. Cheng. Core-shell TaO_x@MnO₂ nanoparticles as a nano-radiosensitizer for effective cancer radiotherapy // *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(15), 2250–2257. doi:10.1039/c8tb00070k], систем для доставки лекарств [K. Bogusz, M. Zuchora, V. Sencadas, M. Tehei, M. Lerch, N. Thorpe, A. Rosenfeld, S. X. Dou, H. K. Liu, K. Konstantinov. Synthesis of methotrexate-loaded tantalum pentoxide-poly(acrylic acid) nanoparticles for controlled drug release applications // *Journal of Colloid and Interface Science*, 2019, 538, 286–296. doi:10.1016/j.jcis.2018.11.097], биосенсоров [Ravi Kant, Rana Tabassum, Banshi D. Gupta. A highly sensitive and distinctly selective d-sorbitol biosensor using SDH enzyme entrapped Ta₂O₅ nanoflowers assembly coupled with fiber optic SPR. *Sensors and Actuators B*, 2017, 242, 810–817.].

(57) Формула изобретения

1. Способ получения водной дисперсии наночастиц оксида тантала, характеризующийся тем, что получают спиртовую дисперсию наночастиц оксида тантала TaO_x, где x от 1 до 2,5, с размером частиц 2-6 нм путем смешивания этилата тантала с органическим растворителем в виде изопропилового или пропилового спирта и выдержки смеси в течение 10-12 ч при температуре 200-220°C со скоростью нагрева 2°C/мин, полученную спиртовую дисперсию наночастиц прикапывают к водной среде при интенсивном перемешивании, проводят медленное выпаривание органического растворителя при температуре 65-75°C и pH дисперсии 5-7, после чего полученную водную дисперсию наночастиц подвергают ультразвуковой обработке в течение 0,5-3 ч.

2. Водная дисперсия наночастиц оксида тантала, полученная способом по п.1, характеризующаяся тем, что концентрация твердой фазы составляет 0,2-2 мас.%, при этом агрегаты частиц оксида тантала имеют средний гидродинамический диаметр 64-

147 нм, а электрокинетический потенциал дисперсии составляет от -52 мВ до -35 мВ.

3. Применение водной дисперсии наночастиц оксида тантала по п.2 в качестве контрастного средства для *in-vivo* диагностики методом рентгеновской компьютерной томографии.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

1

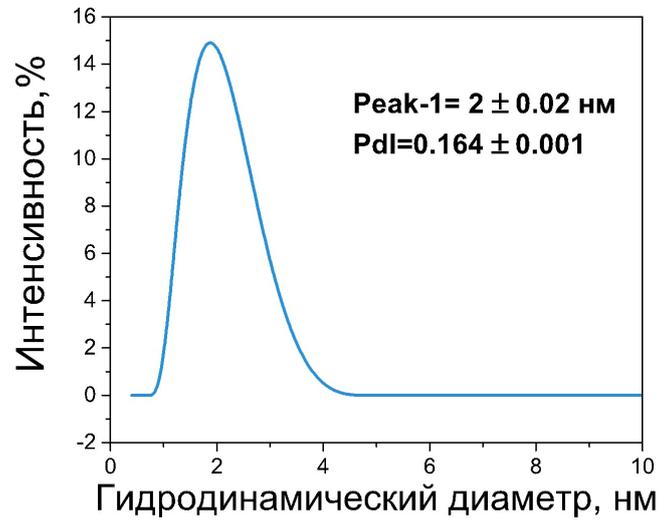


Рис. 1

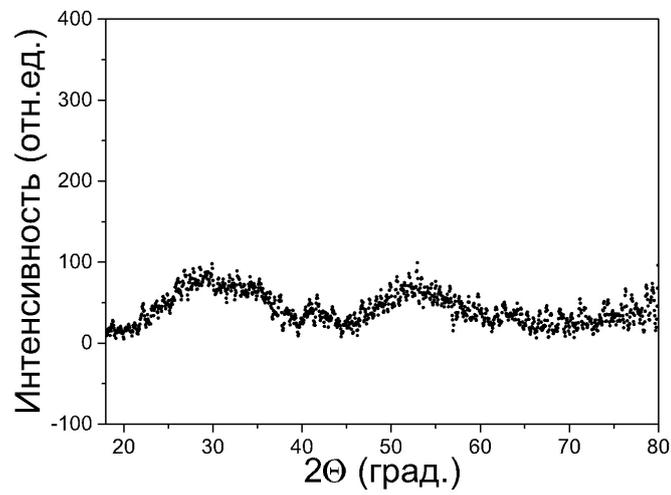


Рис. 2

2

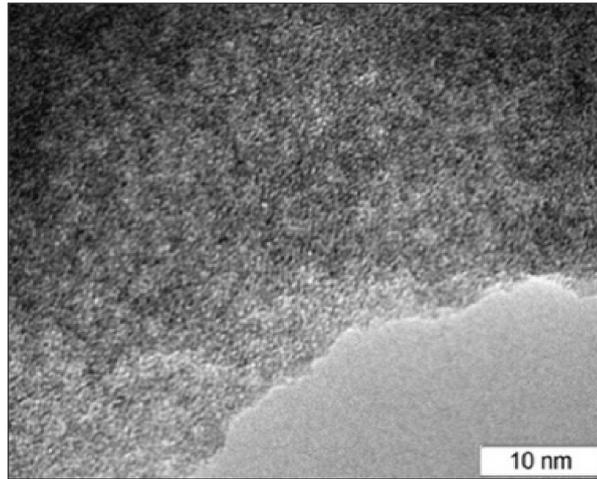


Рис. 3

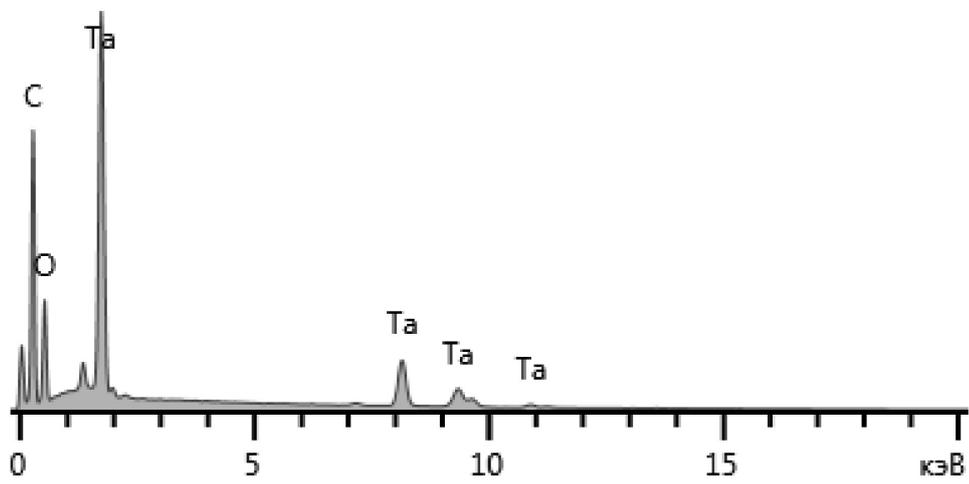


Рис. 4

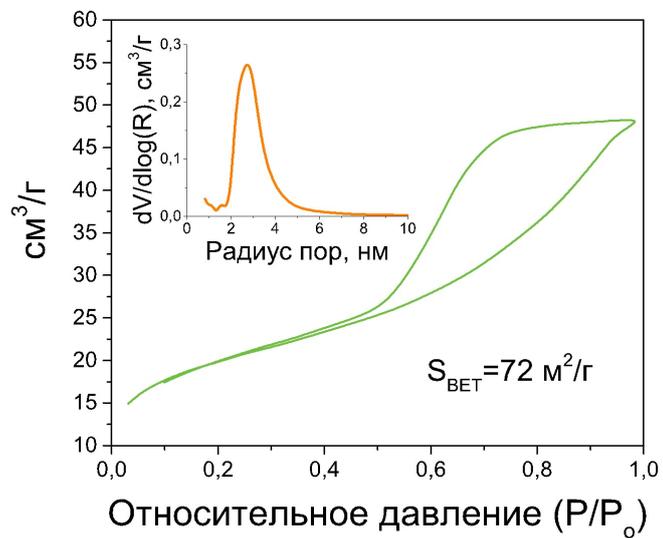


Рис. 5

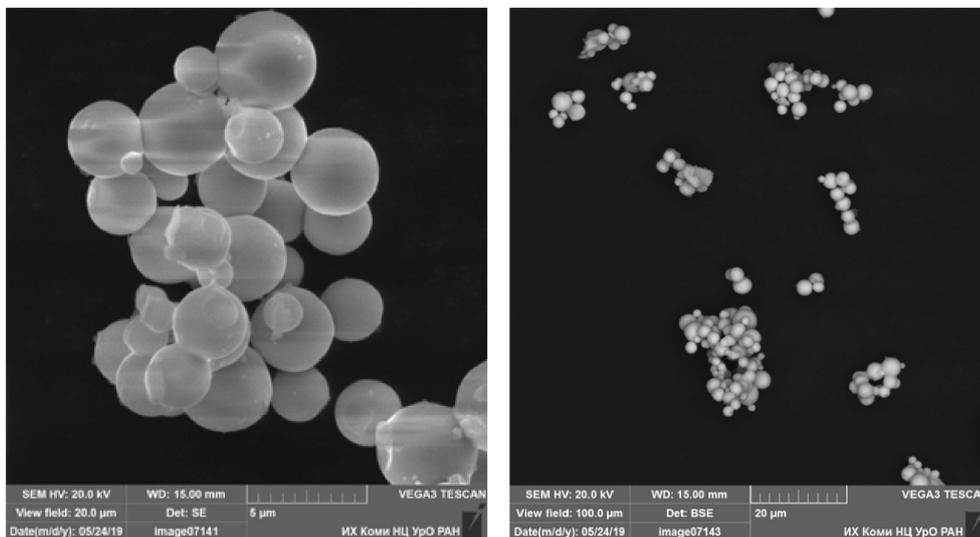


Рис. 6

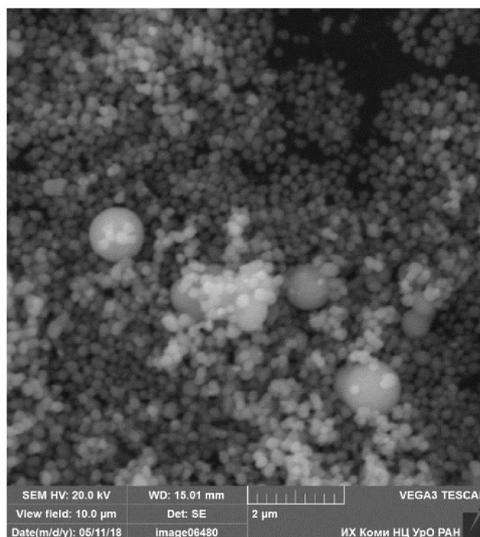


Рис. 7

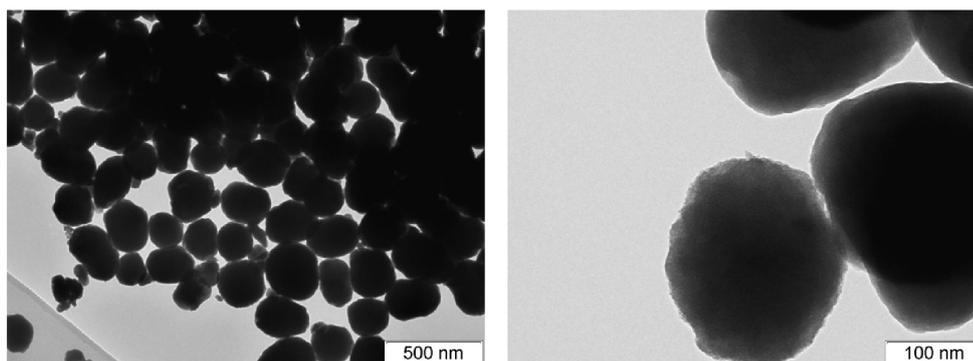


Рис. 8

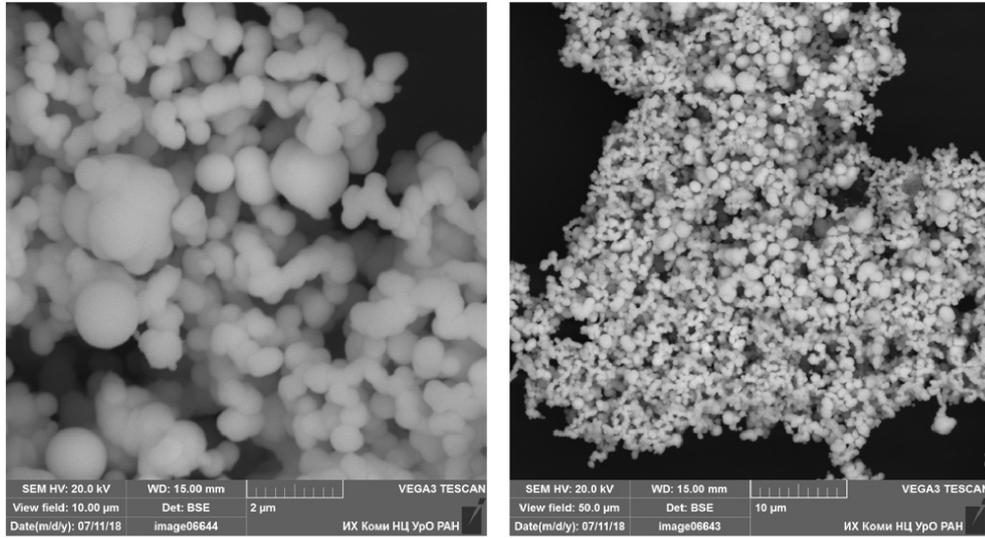


Рис. 9

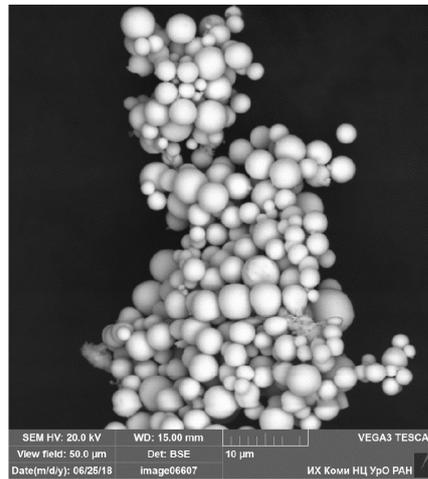


Рис. 10

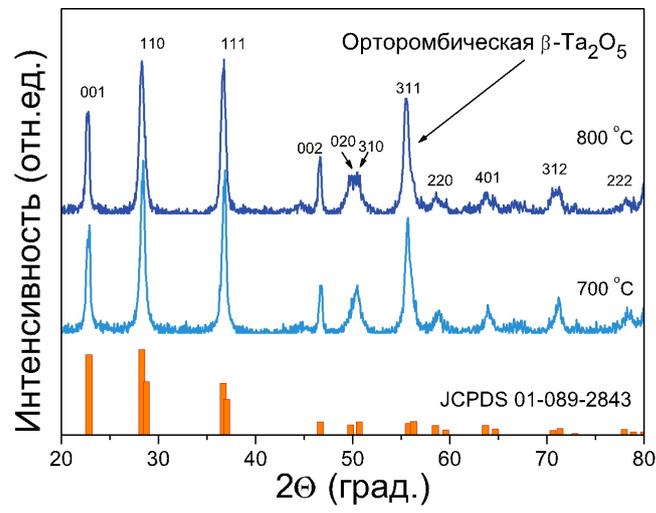


Рис. 11

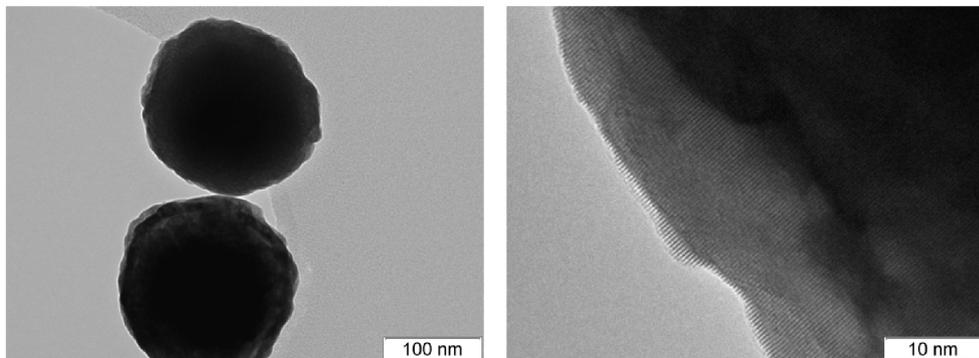


Рис. 12

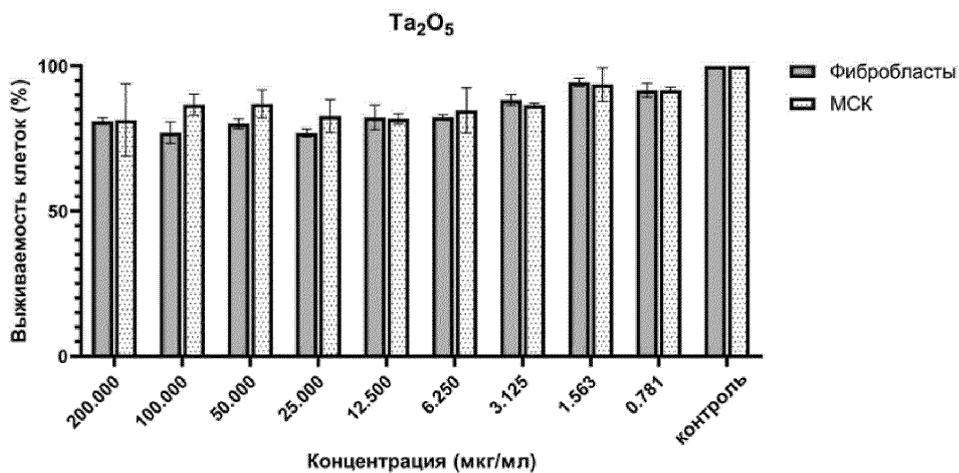
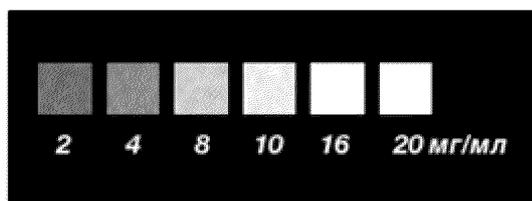


Рис. 13

а)



б)

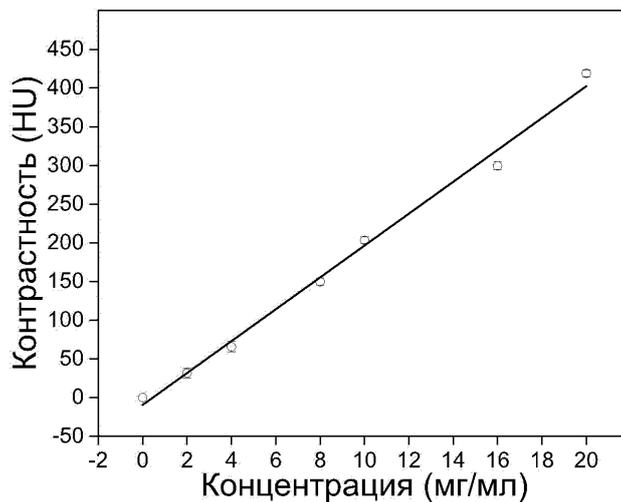


Рис. 14

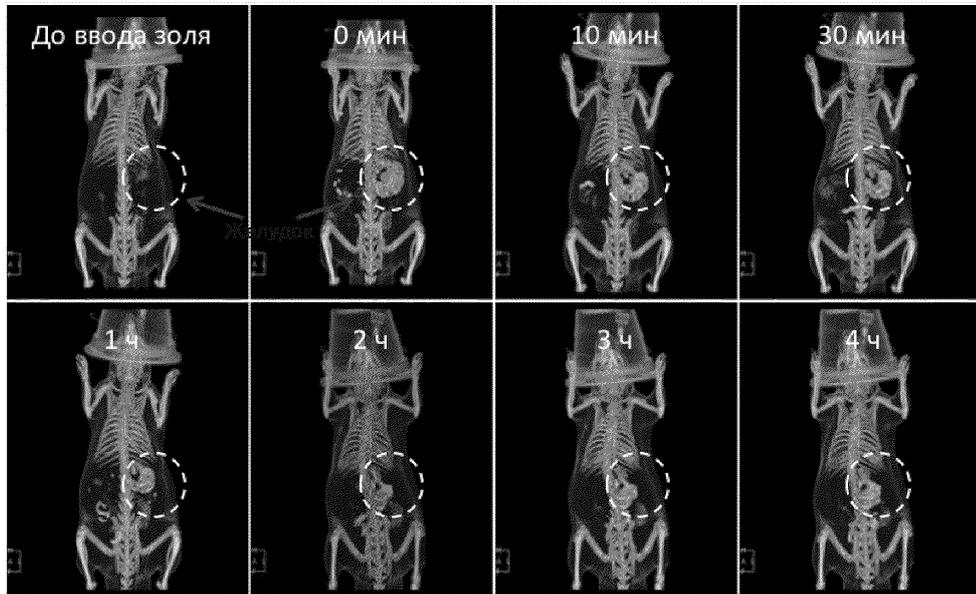


Рис. 15