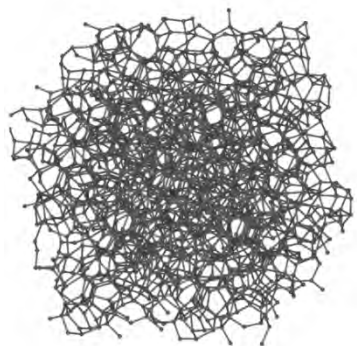


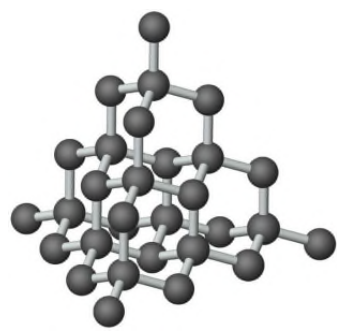
ПРОИЗВОДСТВО ФУЛЛЕРЕНОВ

А.А. Захаров, В.Т. Лебедев,
В.А. Шилин, С.В. Фомин, Д.И. Богмут

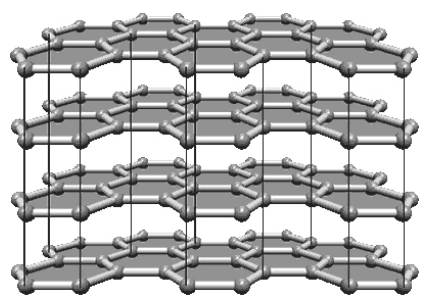
СТРУКТУРА УГЛЕРОДА



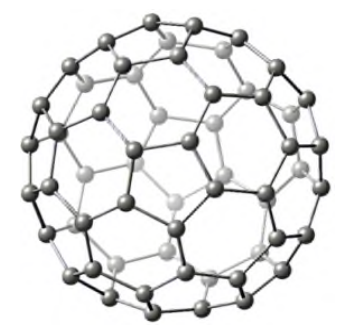
Сажа



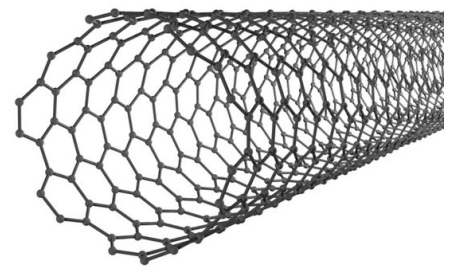
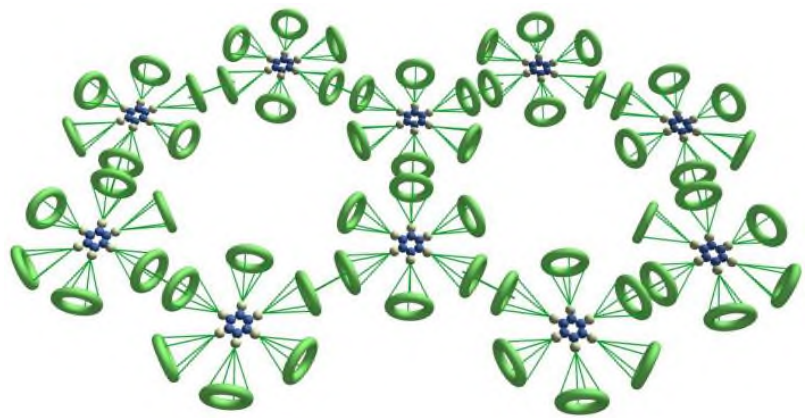
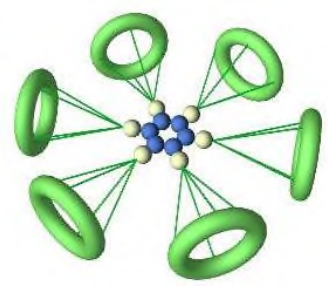
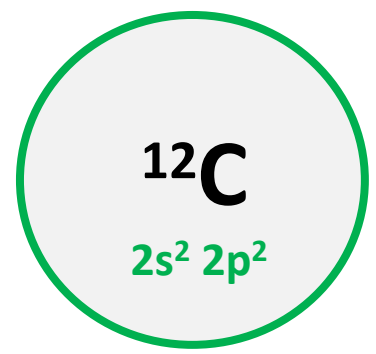
Алмаз



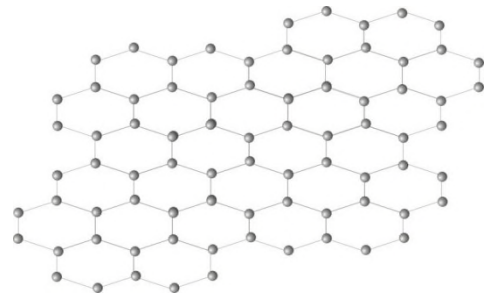
Графит



Фуллерен



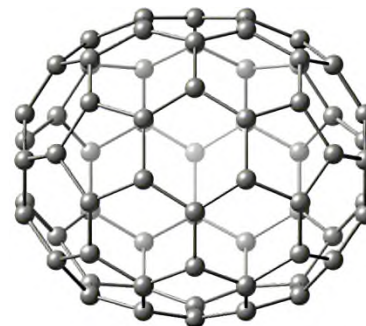
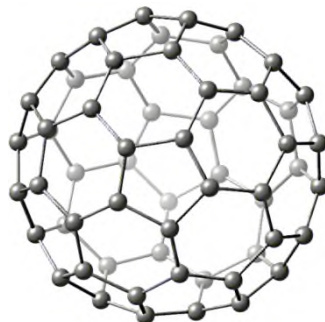
Нанотрубка



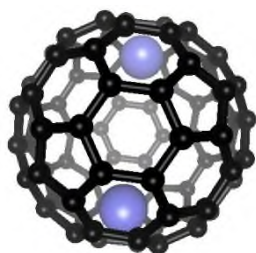
Графен

ФУЛЛЕРЕНЫ И ФУЛЛЕРЕНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ

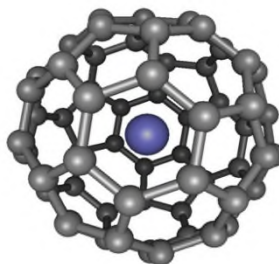
Фуллерены



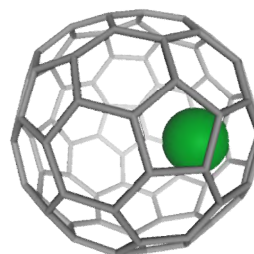
Эндоэдральные фуллерены



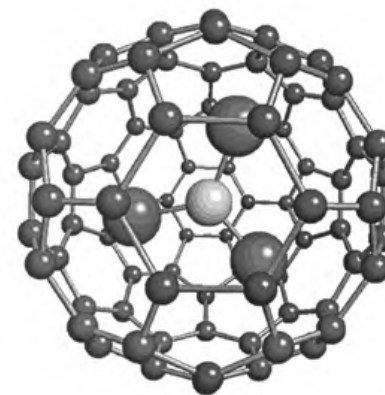
Ce₂@C80



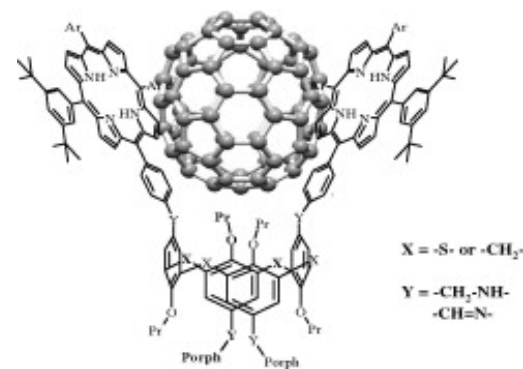
N@C60



Lu@C82



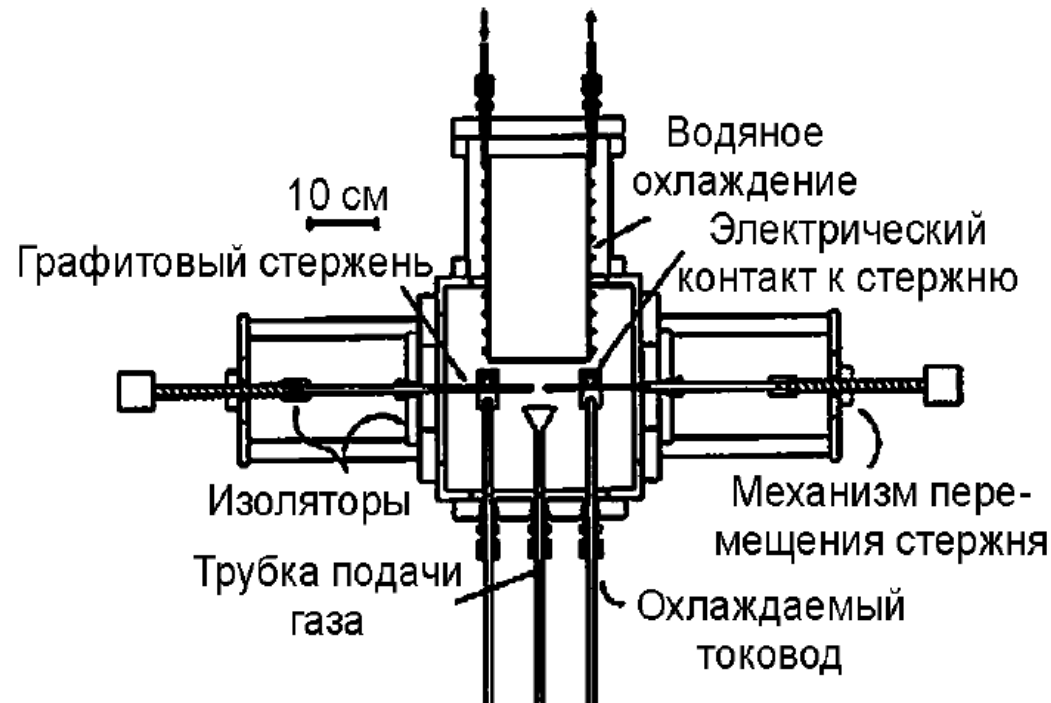
Фуллереновые комплексы



X = -S- or -CH₂-

Y = -CH₂-NH-
-CH=N-

ЭЛЕКТРОДУГОВОЙ СИНТЕЗ ФУЛЛЕРЕНОВ



Типичная схема электродуговой установки для синтеза фуллеренов.

ИСТОЧНИКИ ПИТАНИЯ ДУГИ

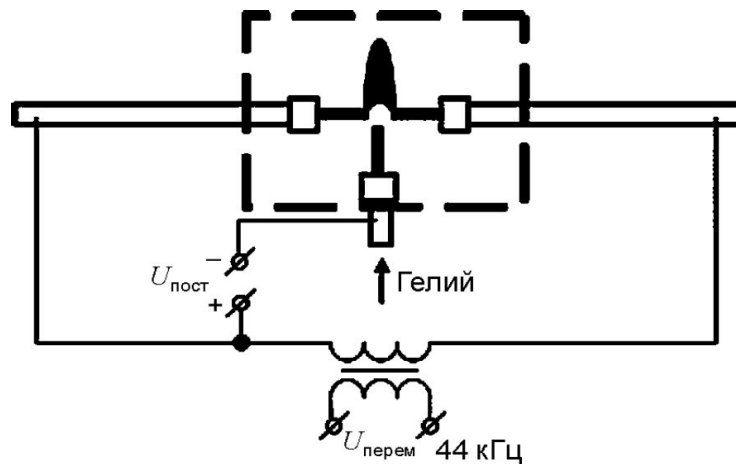
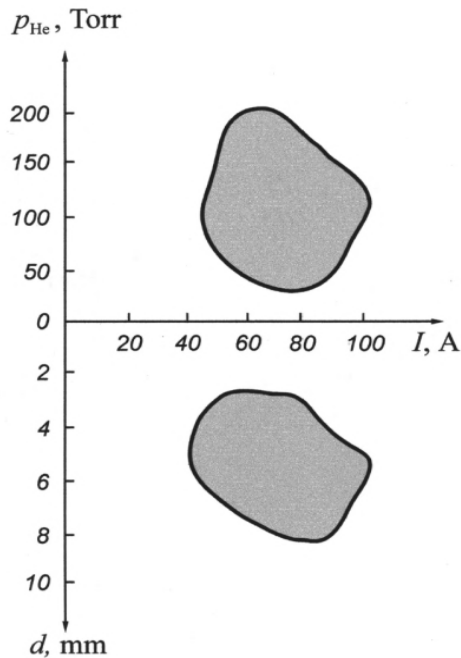


Схема подключения источников питания дуги переменным и постоянным током.

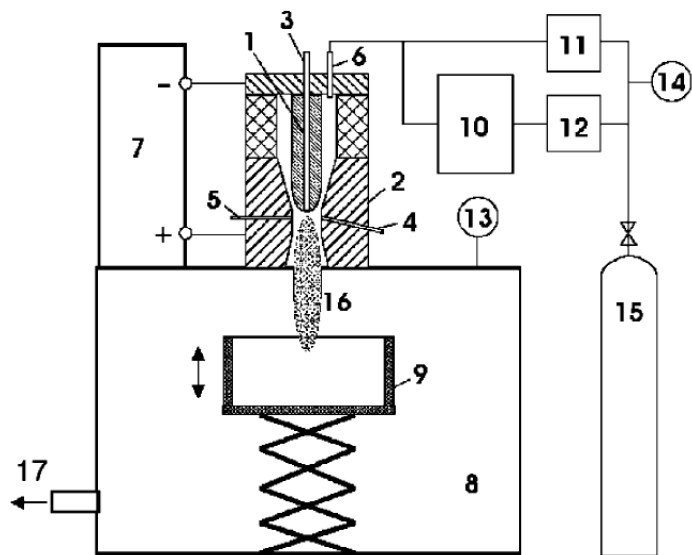
ПАРАМЕТРЫ ДУГОВОГО РАЗРЯДА



Установки, использующие электродуговой способ, имеет малую производительность при отсутствии возможности наращивания мощности. Установленный оптимальный диаметр электрода, с торца которого в плазму поступает углерод, составляет всего 6 мм. Повышение тока дуги приводит к увеличению эрозии электрода, однако не сопровождается увеличением выхода фуллеренов.

Область параметров дугового разряда (ток, давление гелия, межэлектродное расстояние) с содержанием фуллеренов в саже более 10%.

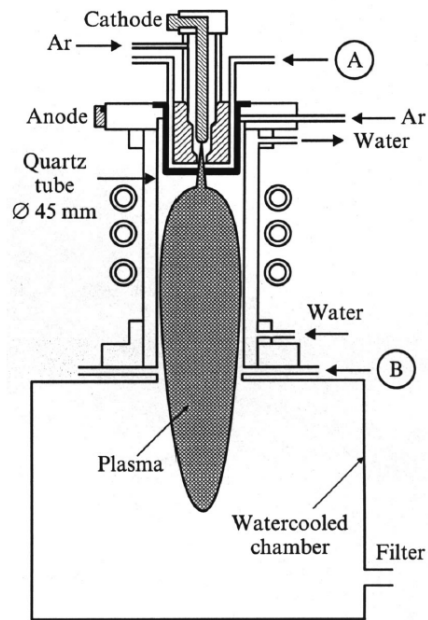
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЛАЗМОТРОНА ДЛЯ СИНТЕЗА ФУЛЛЕРЕНОВ



Плазмотрон имеет W катод, Si анод и несколько альтернативных каналов для подачи газа в который добавляется графитовый порошок. Зазор между электродами поддерживался в интервале 1–3 мм. Электропитание плазмотрона осуществлялось генератором постоянного тока мощностью 12 kW. В качестве плазмообразующего газа использовался Ar, расходом 18–20 л/мин. Эффективность испарения порошка 96–98%. Выход фуллеренов относительно вводимого порошка составил 1–2% при его расходе 200 мг/мин.

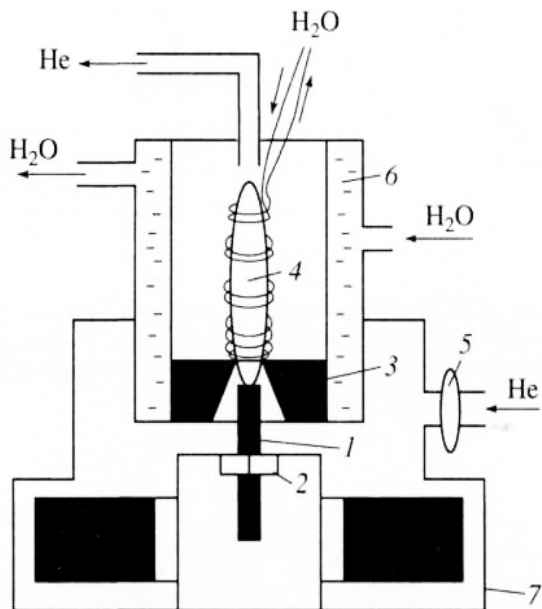
1 – катод, 2 – анод, 3, 4, 5, 6 – входные каналы, 7 – источник электропитания, 8 – охлаждаемая водой камера, 9 – подвижный сборник сажи, 10 – устройство подачи графитового порошка, 11, 12 – устройства управления подачи газа, 13, 14 – манометры, 15 – газовый баллон, 16 – плазменная струя, 17 – выходная труба.

ПЛАЗМОТРОН С ГИБРИДНОЙ ПЛАЗМОЙ



Генератор состоит из дугового плазмоторна постоянного тока (5 кВт) и радиочастотного разряда 4 МГц (20 кВт). Частицы углеродного порошка размером менее $10\ \mu\text{m}$ с удельной площадью поверхности $80\ \text{m}^2/\text{g}$ подавались в плазмоторн струей Ar через вход A. При атмосферном давлении газа выход фуллеренов в саже составил 7% при расходе углеродного порошка 500 мг/мин.

ПЛАЗМОТРОН С ТОКОМ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ



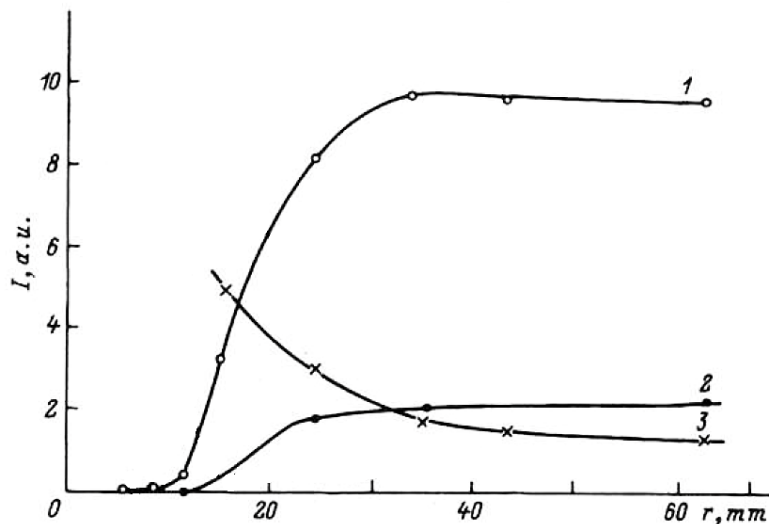
1 – внутренний графитовый электрод, 2 – графитовые контакты, 3 – внешний графитовый электрод, 4 – плазменная струя, 5 – расходомер, 6 – стенки камеры, 7 – понижающий трансформатор.

В плазмотроне использовались графитовые электроды, ток дуги равнялся 160 А при частоте 66 КГц, в качестве плазмообразующего газа применялся гелий при атмосферном давлении.

Содержание фуллеренов в саже неравномерно возрастает с увеличением расхода гелия и составляет 4% при 1 л/мин, практически не увеличиваясь до 17 л/мин, и достигает максимальной величины 20% при расходе гелия более 20 л/мин.

Увеличение тока приводило к возрастанию эрозии внутреннего электрода. При токах более 200А происходит отрыв крупных частиц с поверхности углеродного электрода.

ОБРАЗОВАНИЕ ФУЛЛЕРЕНОСОДЕРЖАЩЕЙ САЖИ



Зависимость интенсивности ионных токов для различных компонент масс-спектра от расстояния r от оси дуги.

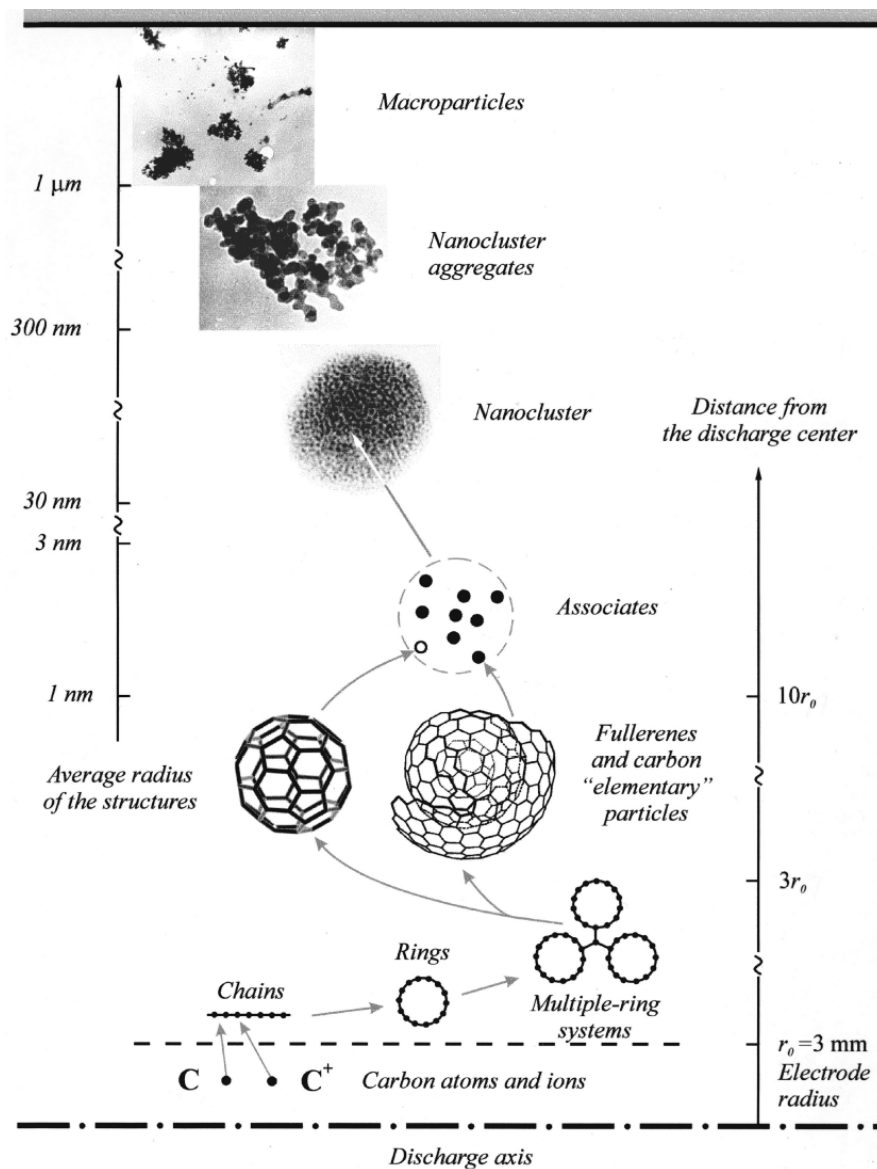
1 – кластер C_{60} , $m = 720$ м.а.у.,

2 – кластер C_{70} , $m = 840$ м.а.у.,

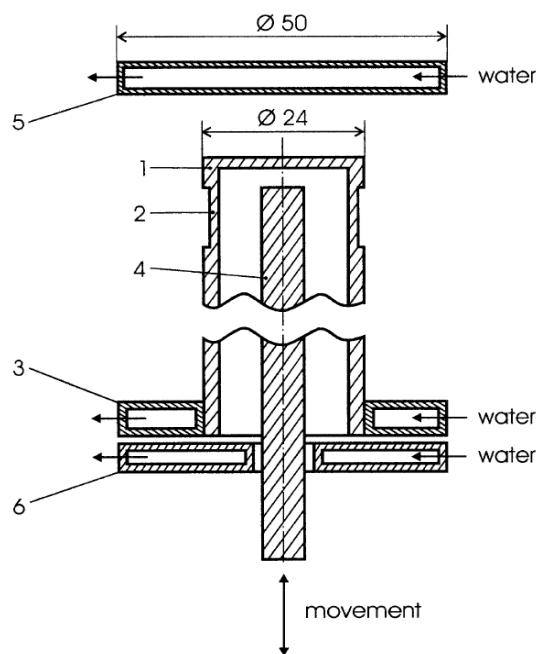
3 – кластер $m = 600$ м.а.у.

Электроды диаметром 6 мм с зазором между ними в 5 мм размещались в камере диаметром 180 мм. Камера заполнялась гелием под давлением 100 мм рт. ст. Ток дуги составлял 80 А. Для сбора фуллереносодержащей сажи использовалась охлаждаемая медная трубка диаметром 6 мм. Трубка была согнута в кольцо диаметром 60 мм и располагалась напротив зазора эксцентрично относительно оси электродов. Внутренняя сторона трубки, обращенная к электрической дуге, была сплющена таким образом, что образовалась плоская поверхность шириной примерно 4 мм. На этой поверхности во время горения дуги конденсировалась сажа.

ОБРАЗОВАНИЕ ФУЛЛЕРЕНОСОДЕРЖАЩЕЙ САЖИ



ВЛИЯНИЕ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ НА СИНТЕЗ ФУЛЛЕРЕНОВ



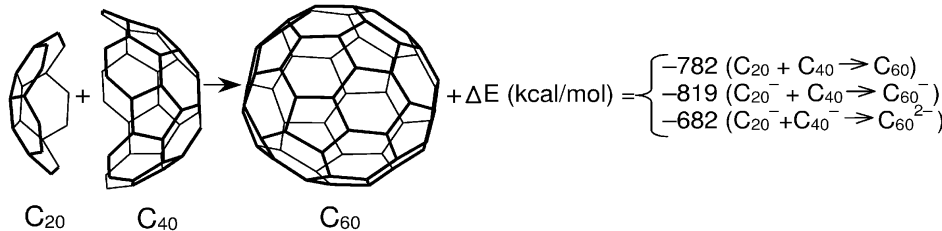
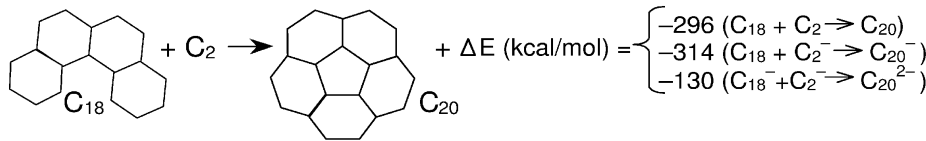
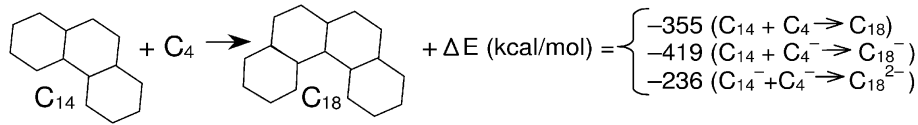
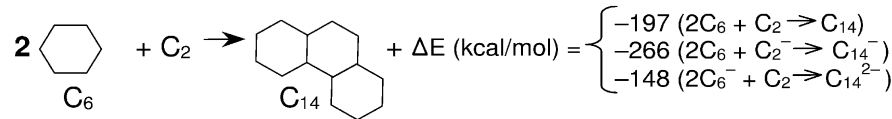
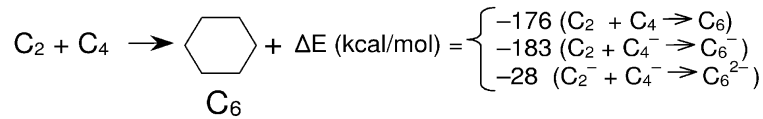
- 1—графитовый стакан,
- 2—тепловой мостик,
- 3—охлаждаемый токоввод,
- 4—графитовый стержень,
- 5—охлаждаемый сборник сажи,
- 6—охлаждаемый экран.

Устройство помещалось в вакуумную камеру, которая откачивалась и заполнялась гелием при давлении 70 мм рт. ст. Электрическая дуга создавалась между графитовым стержнем (4) и дном графитового стакана (1). Дуговой разряд имел ток 240А при напряжении 24В. Площадь теплового пятна, с которого происходило термическое испарение графита, равнялась $\sim 0,5$ см, эрозия $\sim 5 \cdot 10^{-6}$ г/с, что соответствовало температуре поверхности ~ 3000 К. Над стаканом размещался водоохлаждаемый сборник сажи (5). Расстояние между стаканом (1) и сборником сажи (5) равнялось 20 мм. Было проведено три различных эксперимента:

- 1) между стаканом и сборником сажи не подавалось разницы потенциалов (0,1% C_{60} в саже);
- 2) зажигался слаботочный разряд между стаканом (катод) и сборником сажи (анод), (0,1% C_{60} в саже);
- 3) зажигался слаботочный разряд между сборником сажи (катод) и стаканом (анод) (2-3% C_{60} в саже).

В плазме синтез фуллеренов идет более эффективно, чем в неионизированном углеродном паре.

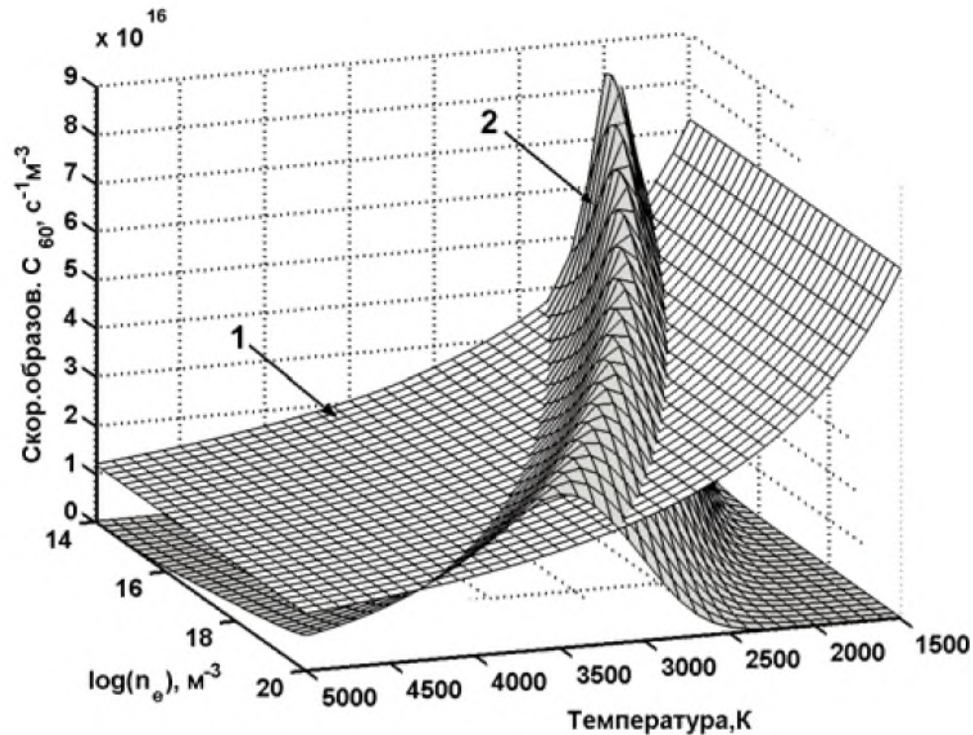
ОБРАЗОВАНИЯ УГЛЕРОДНЫХ КЛАСТЕРОВ



Энергетически наиболее выгодными являются реакции образования моноанионов. Энергия образования нейтральных молекул выше на 10-50 Ккал/моль. Наименее выгодным является образование дианионов. Энергия их образования выше энергии образования моноанионов на величину 100-130 Ккал/моль.

Существует оптимальное значение концентрации электронов, при котором концентрация моноанионов максимальна и образование кластеров наиболее благоприятно.

УСЛОВИЯ СИНТЕЗА ФУЛЛЕРЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЭЛЕКТРОНОВ



Скорость образования С₆₀ в зависимости от температуры и концентрации электронов. 1 — без учета зарядов, 2 — с учетом зарядов реагирующих кластеров.

Интенсивное образование фуллерена С₆₀ происходит в области температур 2500 – 3500 К.

Чурилов Г.Н., Федоров А.С. Новиков П.Н., Алиханян А.С, Никитин М.И., Глуценко Г.А., Булина Н.В., Емелина А.Л., Внукова Н.Г. Основные закономерности и механизмы процесса формирования молекул фуллерена и фуллереновых производных в ионизированном углеродном паре. // Препринт №816Ф. ИФ СО РАН. Красноярск. 2002. 32 с.

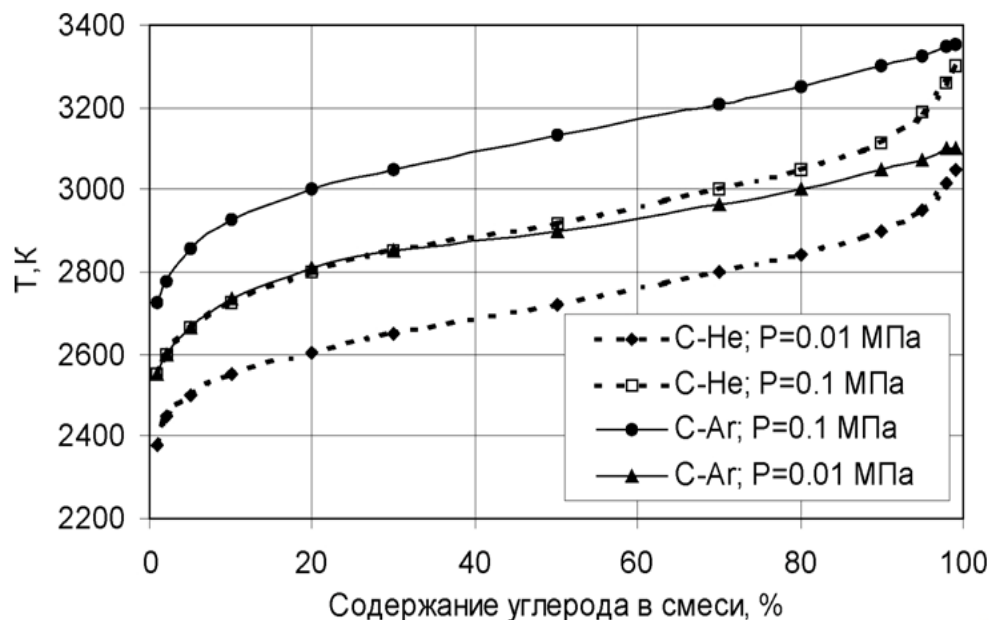
ТЕМПЕРАТУРНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ФУЛЛЕРЕНОВ

Нагрев смеси $C_{60}+C_{70}$ производился в герметичной ампуле и продолжался от нескольких минут до нескольких часов. Фуллерены начинали разрушаться при температуре 1073–1173 К. Экспериментально была определена энергия активации распада фуллеренов равная 266 ± 9 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Это указывает на существование механизма распада с низкой энергией, который вероятно включает процесс изомеризации с одной или более перестановками углеродных колец и последующим выбросом C_2 .

На основании этого был сделан вывод о необходимости быстрого удаления образовавшихся фуллеренов из перегретой области синтеза потоком охлаждающего газа.

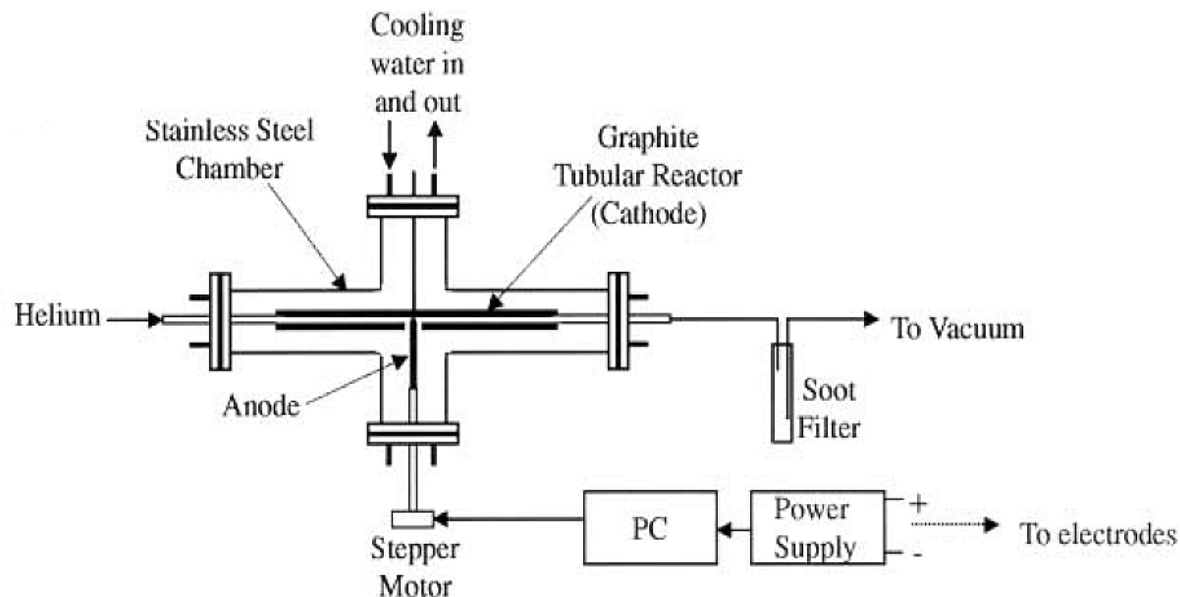
ТЕМПЕРАТУРНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ФУЛЛЕРЕНОВ

Энергия активации для удаления C_2 из молекулы фуллерена составила $515 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($5,3\text{eV}$) для C_{60} и $415 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($4,3\text{eV}$) для C_{70} . Молекула C_{60} оставалась стабильной при $T < 2650 \text{ K}$, в то время как для молекулы C_{70} границей стабильности была температура 2440 K .



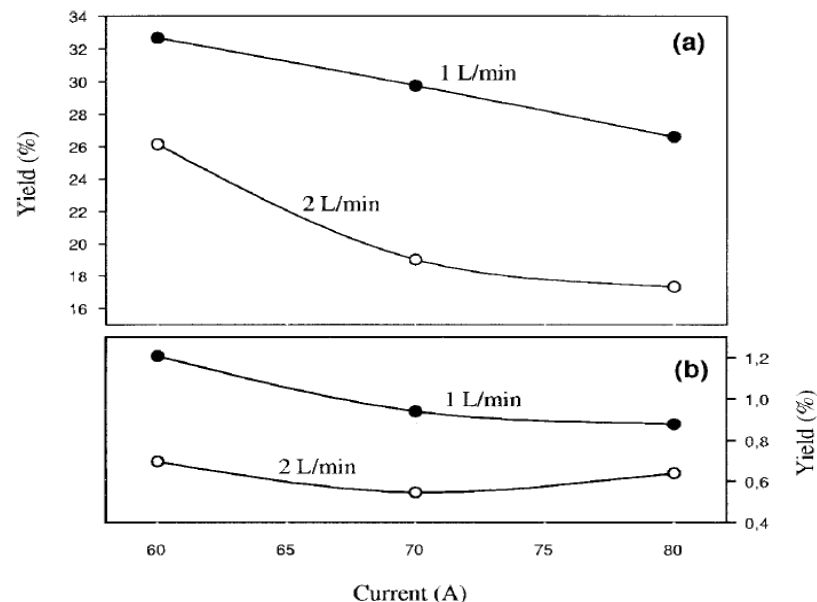
Зависимость температуры устойчивости фуллерена C_{60} от давления и соотношения масс углерода и буферного газа в смеси.

ТЕМПЕРАТУРНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ФУЛЛЕРЕНОВ



Увеличение времени пребывания частиц углерода в горячей зоне при снижении расхода гелия с 2 до 1 л·мин⁻¹ привело к повышению содержания фуллеренов в саже выдуваемой из трубчатого реактора. Максимальное содержание фуллеренов в саже составило 32% при минимальном расходе гелия и токе дуги, полученными в эксперименте. Содержание фуллеренов в саже оставшейся в трубчатом реакторе не превысило 1,2%.

РЕЗУЛЬТАТ ЭКСПЕРИМЕНТА



Содержание фуллеренов в саже удаленной потоком гелия (a) и оставшейся в трубчатом реакторе (b).

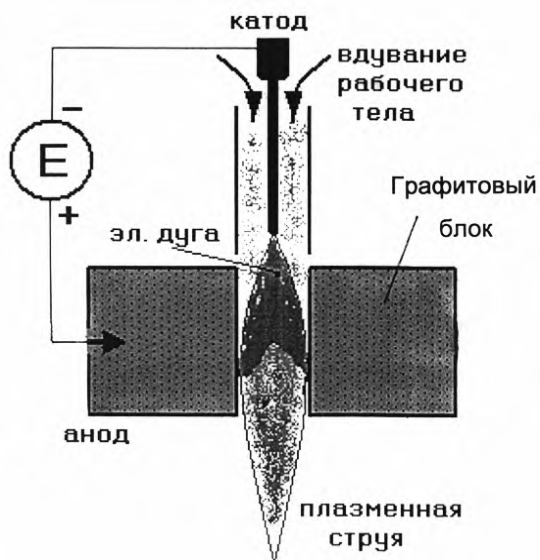
Увеличение размеров области синтеза и более длительное нахождение в ней частиц графита в условиях турбулентности могут повысить эффективность процесса образования фуллеренов, что проявляется в увеличенном содержании фуллеренов в саже.

ПУТИ УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫХОДА ФУЛЛЕРЕНОВ

- 1. Использование плазменной струи плазмотрона для испарения углерода и производства фуллеренов.** Применение плазмотрона практически не имеет ограничения по вкладываемой мощности, что позволит интенсивно испарять большие количества углерода и получать большое количество исходного материала (атомов и ионов углерода) для последующего синтеза фуллеренов.
- 2. Формирование оптимизированной зоны синтеза.** Создание турбулентной зоны достаточного объема с температурами при которых происходит синтез фуллеренов, повысит вероятность образования молекул фуллеренов. Наличие некоторой тепловой устойчивости образовавшихся молекул способствует их выходу из "горячей" зоны синтеза.
- 3. Управление электронной плотностью в зоне синтеза.** Поддержание оптимального значения концентрации электронов в зоне синтеза способствует образованию углеродных кластеров и последующему синтезу фуллеренов.
- 4. Использование катализаторов.** Катализаторы позволяют расширить нижнюю температурную границу синтеза фуллеренов и создают пространственную неоднородность концентрации электронов в плазме, что способствует синтезу фуллеренов.
- 5. Устранение факторов негативно влияющих на получение фуллеренов.** Устранение факторов препятствующих образованию и/или приводящих к распаду сформированных фуллеренов положительно отражается на производстве фуллеренов.

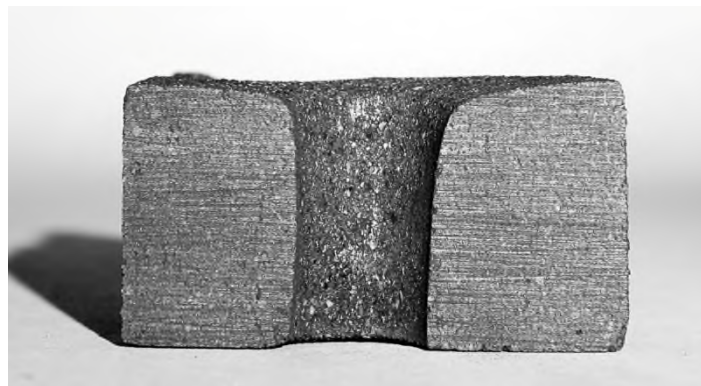
ЭКСПЕРИМЕНТЫ В ПИЯФ

ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ИСПАРЕНИЮ ГРАФИТА С ПОМОЩЬЮ ПЛАЗМОТРОНА



Вес графитового блока до испарения составлял 311,5 г. После испарения графита плазменной струей в течение 3 мин 10 с, вес графитового блока составил 287,1г. После испарения проходной размер отверстия графитового блока увеличился с $\varnothing 10$ мм до $\varnothing 15,1$ мм. Изменение веса графитового блока равно 24,4 г.

В плазмотроне использовался ток силой 200А. Давление аргона на входе в плазмотрон составляло 1,5 атм.



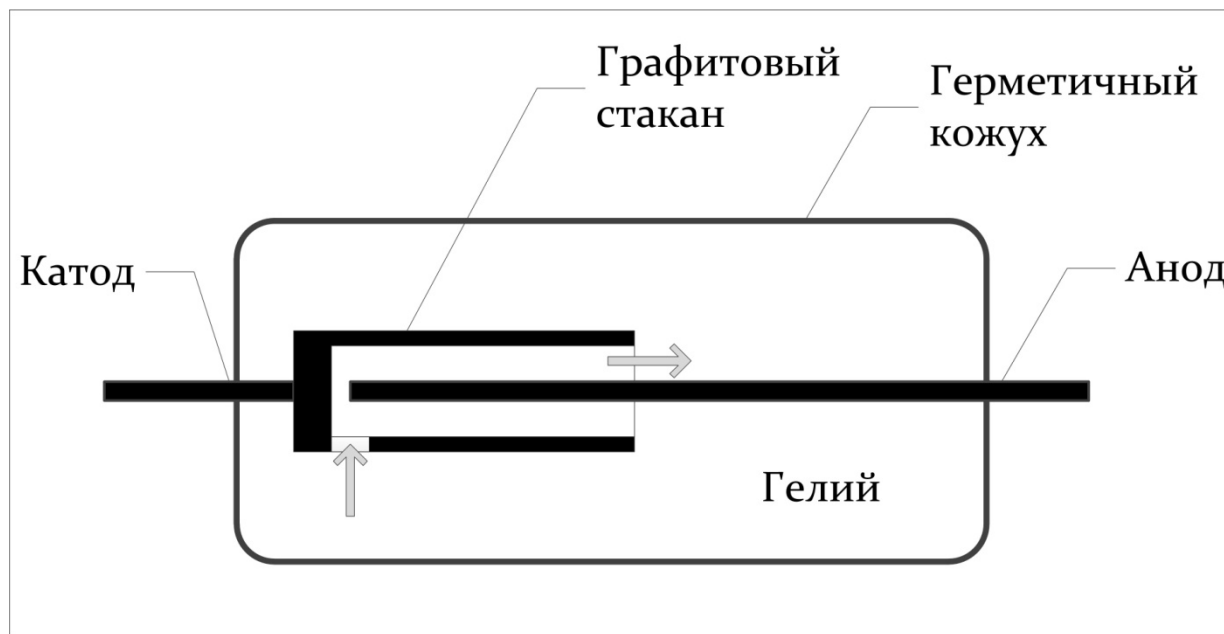
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО ИСПАРЕНИЮ ГРАФИТА С ПОМОЩЬЮ ПЛАЗМОТРОНА

Вес графитового блока до испарения	311,5 г	
Вес графитового блока после испарения	287,1 г	
Вес испаренной части графита	24,40 г	
Объем графитового блока до испарения	186,0 см ³	
Плотность графитового блока	1,675 г·см ⁻³	
Поверхность графитового блока	199,25 см ²	
Диаметр отверстия в графитовом блоке	1,0 см	
Диаметр входа и выхода отверстия после испарения	2,0 и 1,5 см	
Объем отверстия в графитовом блоке до испарения	3,22 см ³	
Объем отверстия в блоке после испарения	10,17 см ³	
Вес графита испаренного из отверстия	11,64 г	
Вес графита испаренного с внешней поверхности	12,76 г	
Интенсивность испарения из отверстия	0,285 г·см ⁻² ·мин ⁻¹	
Интенсивность испарения с внешней поверхности	0,024 г·см ⁻² ·мин ⁻¹	

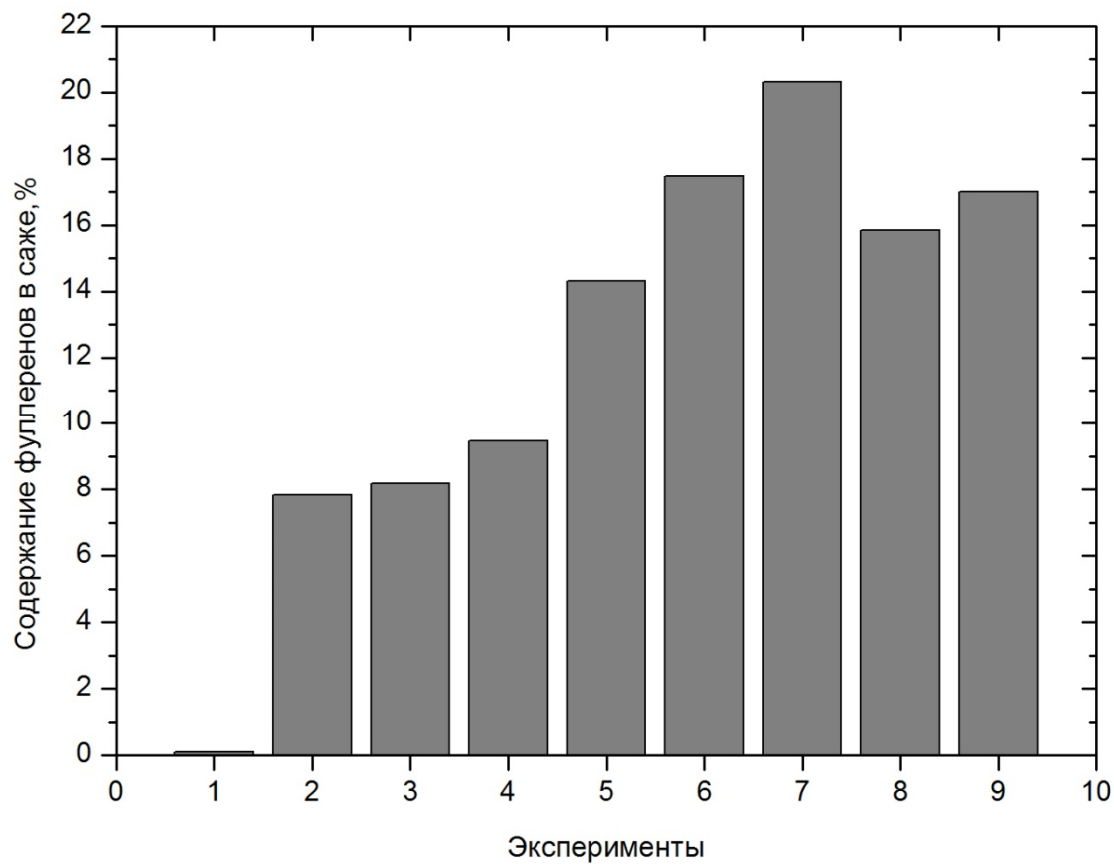
Скорость испарения углерода составила 461г/час.

Скорость испарения графита внутри отверстия в 12 раз превысила скорость испарения с внешней поверхности графита.

ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ТЕРМИЧЕСКОЙ ЗОНЫ СИНТЕЗА ФУЛЛЕРЕНОВ



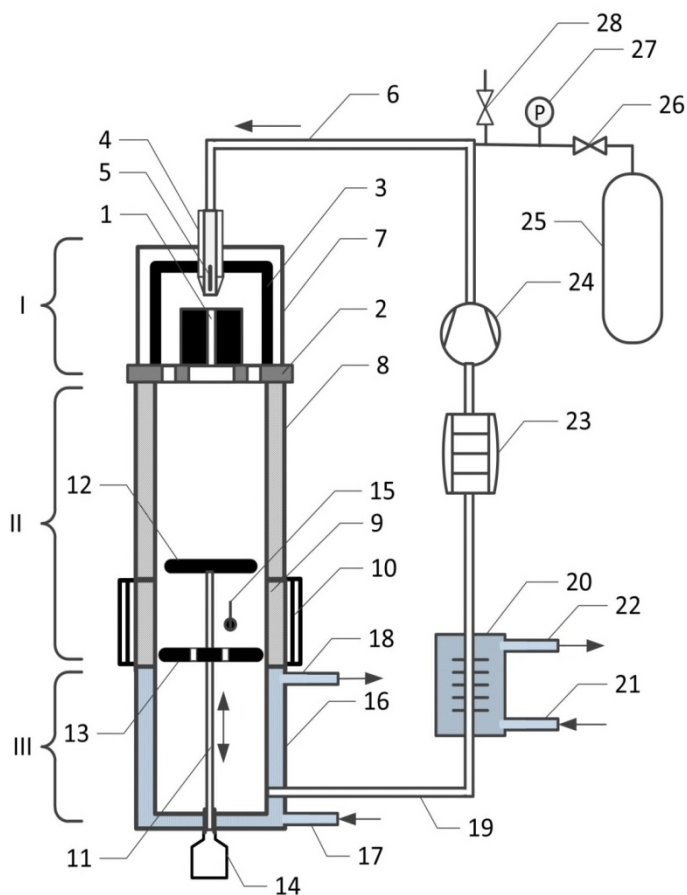
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ТЕРМИЧЕСКОЙ ЗОНЫ СИНТЕЗА ФУЛЛЕРЕНОВ



НАПРАВЛЕНИЯ ПО УВЕЛИЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДСТВА ФУЛЛЕРЕНОВ

- 1. Использование плазмотрона для испарения углерода и производства фуллеренов.**
- 2. Формирование оптимальной температурной зоны синтеза с турбулентным потоком.**
- 3. Управление электронной плотностью в зоне синтеза.**
- 4. Использование катализаторов и создание возможностей для получения эндодральных фуллеренов.**
- 5. Устранение факторов негативно влияющих на получение фуллеренов.**

ПРОИЗВОДСТВО ФУЛЛЕРЕНОВ С ПОМОЩЬЮ ПЛАЗМОТРОНА



I - узел плазмоторна, II - реактор синтеза, III - конденсатор, 1 - графитовый блок (анод), 2 - опорная плита, 3 - тепловой экран, 4 - головка плазмоторна, 5 - катод плазмоторна, 6 - труба подачи газа к плазмоторну, 7 - кожух плазмоторна, 8- верхний корпус реактора синтеза, 9 - нижний корпус реактора синтеза, 10 - тепловой экран, 11 - шток, 12 - верхняя перегородка, 13 - нижняя перегородка, 14 - привод штока, 15 - термометр, 16 - корпус конденсатора, 17 - труба подачи воды к конденсатору, 18 - труба отвода воды от конденсатора, 19 - выходная труба, 20 - теплообменник, 21 - труба подачи воды к теплообменнику, 22 - труба отвода воды от теплообменника, 23 - фильтр для сбора сажи, 24 - газодувка, 25 - баллон с инертным газом, 26 - запорный вентиль, 27 - манометр, 28 - вентиль для удаления газа.

Температурная зона плазменной струи в которой происходит синтез фуллеренов экранирована от излучения электрической дуги и располагается между верхней и нижней перегородками. Поддержание оптимального значения концентрации электронов в зоне синтеза производится за счет высокочастотного электрического разряда между перегородками. Зона синтеза теплоизолирована от внешней среды.

НАУЧНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ:
"НАНОМАТЕРИАЛЫ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ"

НАУЧНЫЙ ПРОЕКТ:
«СИНТЕЗ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ»

ТЕМА:
**"ФУЛЛЕРЕНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГАДОЛИНИЯ
ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ"**

ФУЛЛЕРЕННОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ В МЕДИЦИНЕ

Фуллереновые комплексы – это новое поколение лекарственных препаратов с широким терапевтическим потенциалом и уникальными свойствами.

Особенности фуллереновых комплексов:

1. Адресная доставка медицинских препаратов к проблемным тканям и органам.
2. Использование небольшой концентрации препаратов для диагностики и лечения.
3. Ограничение токсичности препаратов за счет инкапсуляции в фуллереновый каркас.
4. Тераностическое использование отдельных препаратов.

Тераностика – новое быстроразвивающееся направление в медицине, которое использует препараты, обладающие одновременно диагностическими и терапевтическими свойствами.

Медицинский журнал «Theranostics» имеет импакт фактор 8,02.
Физический журнал «Письма в ЖЭТФ» имеет импакт фактор 1,15.

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:
"ФУЛЛЕРЕНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГАДОЛИНИЯ
ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ»**

Препараты хелатных комплексов гадолиния широко используются в медицине в качестве контрастирующего средства при диагностике злокачественных опухолей методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Использование препаратов с гадолинием ограничено его токсичностью, что делает невозможным применение гадолиния в качестве лекарственного средства.

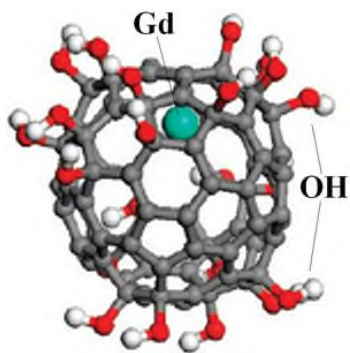
Имеются данные о возможности снижения токсичности иона гадолиния путем его инкапсуляции в фуллереновый каркас. Водорастворимые комплексы гадолиния в фуллерене Gd@Ful обладают антиангиогенным действием, что позволяет ингибировать разрастание кровеносных сосудов в опухоли и тем самым замедлять скорость ее развития. Наличие парамагнитных свойств Gd@Ful обеспечивает возможность неинвазивного наблюдения за поступлением препарата в опухоль, его дозировку и лечебный эффект за счет сокращения поступления крови в опухоль.

Перечисленные свойства делают препарат интересным и перспективным средством диагностики и лечения онкологических заболеваний.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

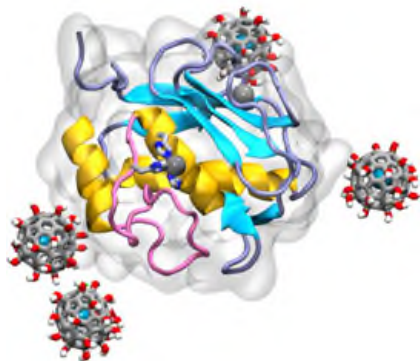
1. Kozlov V.S., Suyasova M.V., Lebedev V.T. Synthesis, Extraction, and Chromatographic Purification of Higher Empty Fullerenes and Endohedral Gadolinium Metallofullerenes. Russian Journal of Applied Chemistry. 2014. V.87. N 2. P. 121-127. ISSN 1070-4272. Pleiades Publishing. Ltd. 2014.
2. Seung-gu Kang, Guoqiang Zhou et al. Molecular mechanism of pancreatic tumor metastasis inhibition by $Gd@C_{82}(OH)_{22}$ and its implication for de novo design of nanomedicine. PNAS, September 18, 2012, vol. 109, no. 38, 15431–15436.
3. М.А. Орлова, Т.П. Трофимова, А.П. Орлов и др. Противоопухолевая активность производных фуллерена и возможности их использования для адресной доставки лекарств. Онкогематология, №2,2013, с.83- 89.
4. Ying Liu, Chunying Chen, Pengxu Qian et al. Gd-metallofullerenol nanomaterial as non-toxic breast cancer stem cell-specific inhibitor. NATURE COMMUNICATIONS. Published 23 Jan 2015.
5. Seung-gu Kang, Tien Huynh & Ruhong Zhou. Non-destructive Inhibition of Metallofullerenol $Gd@C_{82}(OH)_{22}$ on WWdomain: Implication on Signal Transduction Pathway. Scientific reports. Published 11 December 2012.

ФУЛЛЕРЕНОЛ ГАДОЛИНИЯ



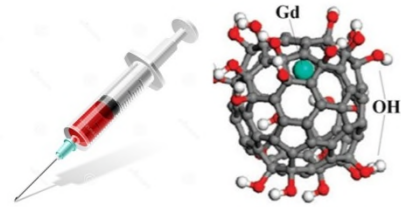
Фуллеренол гадолиния $Gd@C_{82}(OH)_{22}$

Как показали эксперименты на мышах, наночастицы надёжно блокировали рост и метастазы опухолей поджелудочной железы (одной из самых смертельных форм рака). Действуя на клеточном уровне, частицы фуллеренола гадолиния сдерживают экспрессию и снижают активность матричных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9.



$Gd@C_{82}(OH)_{22}$ прицепляется к MMP-9.

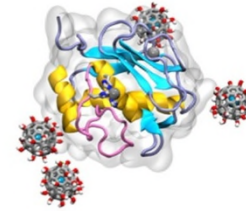
ТЕРАНОСТИКА



Gd@Full



МРТ



терапия



диагностика



ПРИЧИНЫ ПО КОТОРЫМ ФУЛЛЕРЕНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

1. Ограниченная доступность фуллереновых комплексов

1.1. Современные технологии имеют ограниченные объемы производства.

Производство фуллеренов исчисляется граммами, а производство эндоэдральных фуллеренов миллиграммами.

1.2. Высокая стоимость

Стоимость фуллеренов в сильной степени зависит от чистоты и массы фуллерена и составляет от нескольких десятков до нескольких сотен долларов за 1 г.

Стоимость эндоэдральных фуллеренов достигает нескольких тысяч долларов за 1г.

2. Недостаточная изученность

Недостаточная изученность свойств и возможностей использования фуллереновых комплексов связана в большой степени с их ограниченной доступностью для исследований.

Ограниченная доступность, высокая стоимость, недостаточная изученность, отсутствие механизмов внедрения и недостаточное финансирование не позволяют в настоящее время использовать фуллереновые комплексы для лечения онкологических заболеваний.

ЗАДАЧИ НАУЧНОГО ПРОЕКТА

В создании фуллереновых комплексов гадолиния для тераностики злокачественных опухолей можно выделить три задачи, которые требуют решения :

- 1) синтез фуллеренов и эндометаллофуллеренов (в том числе с гадолинием);
- 2) получение водорастворимых фуллереновых комплексов гадолиния;
- 3) проведение медицинских исследований фуллереновых комплексов гадолиния.

На основании задач научного проекта определяются этапы проекта.

ТРИ ЭТАПА НАУЧНОГО ПРОЕКТА

Этап 1. Разработка и создание высокоэффективной установки для производства эндометаллофуллеренов.

Этап 2. Разработка лабораторной технологии производительного синтеза водорастворимых фуллереновых комплексов гадолиния.

Этап 3. Проведение медицинских исследований фуллереновых комплексов гадолиния.

ЭТАП 1. РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ УСТАНОВКИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЭНДОМЕТАЛЛОФУЛЛЕРЕНОВ

1. Проведение НИОКР по разработке :
 - установки для испарения графита;
 - реактора для синтеза фуллеренов;
 - конденсатора для продуктов синтеза.
2. Создание лабораторной установки высокой производительности для получения сажи с высоким содержанием фуллеренов.
3. Проведение НИОКР на лабораторной установке с целью оптимизации и совершенствования процессов производства фуллеренов и эндоэдральных фуллеренов.
4. Разработка промышленной установки непрерывного действия с высокой производительностью.
5. Патентование РИД.

ЭТАП 2. РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СИНТЕЗА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ГАДОЛИНИЯ

Процесс получения фуллереновых комплексов включает следующие стадии:

- а) эффективная экстракция эндометаллофуллеренов гадолиния (ЭМФ) из фуллерено-содержащей сажи (ФСС);
- б) получения водорастворимой смеси эндометаллофуллеренов гадолиния методом гидроксирования;
- в) разделения водорастворимой смеси на индивидуальные компоненты и их очистка от сопутствующих примесей.

Экстрагирование Gd@Ful ароматическими растворителями (о-ксилолом и др.) с целью выделения фуллеренового экстракта, содержащего эндометаллофуллерены, дополнительное экстрагирование N,N- диметилформамидом (ДМФА), выделение из таких экстрактов концентратов, содержащих ЭМФ, последующая хроматографическая очистка эндометаллофуллерена Gd@C₈₂ с последующим переводом его в водорастворимую форму, очистка полученного препарата от сопутствующих примесей.

Экстрагирование растворителем типа ДГГ с целью извлечения всех фуллеренов и ЭМФ с кейджами разных размеров, перевод полученного экстракта в водорастворимую форму с последующим разделением (например, хроматографическим) на отдельные компоненты и очисткой полученных целевых фракций (Gd@C₆₀(OH)₂₂₋₂₆, Gd@C₇₀(OH)₂₂₋₂₆, Gd@C₈₂(OH)₂₂₋₂₆ и др.) до высокой степени чистоты, предъявляемой к медицинским фармпрепаратам.

ЭТАП 3. ПРОВЕДЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ГАДОЛИНИЯ

- Содержание медицинских исследований фуллереновых комплексов гадолиния:
- исследование релаксационных характеристик водных растворов комплексов Gd@Ful для выбора режимов мониторинга методом МРТ;
 - определение оптимальных доз контрастирования для наблюдения - ангиоингибирующих эффектов и его первичное подтверждение методом МРТ на животной модели;
 - разработка экспериментальной модели опухоли;
 - доклиническое исследование токсичности комплексов Gd@Ful при парентеральном введении на животной модели;
 - исследование механизма антиангиогенного влияния Gd@Ful при взаимодействии с васкулярным фактором роста сосудов VEGF и размера гипоксического действия на опухоль комплекса Gd@Ful в ангиогенезе;
 - исследование терапевтической эффективности препарата в доклинических исследованиях экспериментальной модели опухоли мыши;
 - разработка тераностической схемы подавления опухоли препаратом Gd@Ful;
 - подготовка патента на препарат и схему применения;
 - подготовка документов для получения разрешения на клинические испытания препарата в качестве нового противоракового средства.

**НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЗАДЕЛ
ПО ТЕМЕ ПРОЕКТА**

ПУБЛИКАЦИИ

1. Nikolaev I.V., Lebedev V.T., Grushko Yu.V., Sedov V.P., Shilin V.A., Török Gy., Melenevskaya E.Yu. Ordering of hydroxylated fullerenes in aqueous solutions. // Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures. 2012. V.20. Iss. 4-7. P. 345-350.
2. Voznykovskii A.P., Kudoyarova V. Kh., Kudoyarov M.F., Lebedev V.T. Self-organization processes in polymeric nanocomposites with C60 fullerenes. // Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures. 2012. V.20. Iss. 4-7. P. 361-366.
3. Vinogradova L.V., Torok Gy., Lebedev V.T. Amphiphilic Star-Shaped Polymer with Fullerene (C60) Branching Center and Its Micelle-Forming Properties in D2O Solutions. // Russian Journal of Applied Chemistry. 2012. V.85. N 10. P. 1594-1599.
4. Lebedev V.T., Török Gy., Vinogradova L.V. Structural features of fullerene-containing star-shaped polystyrene molecules with oligomer arms in solutions. // Polymer Science A. 2013. V.55. N 1. P. 32-38.
5. Lebedev V.T., Grushko Yu.S., Török Gy., Structure and self-assembly of fullerene-containing molecular systems. // Journal of Optoelectronics and Advanced Materials. 2013. V. 15. ISS. 3-4. P. 193-198.
6. Lebedev V.T., Kulvelis Yu.V., Orlova D.N., Melenevskaya E.Yu., Nasonova K.V., Vinogradova L.V. Structure formation of fullerene-containing propylene oxide oligomers in deuterium water. // Russian Journal of Applied Chemistry. 2013. V. 86. N 4. P. 567-573. ISSN 1070-4272, Pleiades Publishing, Ltd.
7. Lebedev V.T., Grushko Yu.S., Sedov V.P., Shikin V.A., Kozlov V.S., Orlov S.P., Sushkov P.A., Kolesnik S.G., Szhogina A.A., Shabalin V.V. Investigation of Radiation Resistance of Fullerenes under Irradiation with Fast Neutrons. Physics of the Solid State. 2014. V.56. N 1, P. 178-182.

ПРЕПРИНТЫ ПО ФУЛЛЕРЕНАМ

1. Лебедев В.Т., Кульвелис Ю.В., Орлова Д.Н., Лебедев В.М., Меленевская Е.Ю., Насонова К.В., Виноградова Л.В., Шаманин В.В. Структура водных растворов фуллерен содержащих олигопропиленоксидов», Сообщение ПИЯФ–2918, Гатчина, 2013. 15 с.
2. В.А. Шилин, В.П. Седов. Синтез и использование радиометаллофуллеренов для исследования химических и физических свойств наноматериалов. Сообщение ПИЯФ - 2919. Гатчина, 2013, 48 с.
3. В.А. Шилин, С.Г. Колесник, Н.А. Куликова, В.В. Кукоренко, В.П. Седов, А.А. Сжогина, С.В. Фомин, Ю.Е. Логинов, А.А. Афанасьев. Разработка технологии производительного получения водорастворимых эндоэдральных металлофуллеренов. Часть 1. Поиск оптимальных условий синтеза эндоэдральных металлофуллеренов РЗЭ. Сообщение ПИЯФ - 2933, Гатчина, 2013, 23 с.
4. В.П. Седов, А.А. Сжогина, Н.А. Куликова. Фуллерены в медицине, фармацевтике и косметике. Сообщение ПИЯФ- 2934, Гатчина, 2013, 41с.
5. В.В. Кукоренко, Н.А. Куликова, Л.И. Лисовская, В.П. Седов, А.А. Сжогина, С.В. Фомин, В.А. Шилин, Экспресс-анализ содержания фуллеренов в электродуговой саже. Препринт ПИЯФ-2952. Гатчина, 2014. 26 с.
6. В.П. Седов, А.А. Сжогина, Методы синтеза и идентификации гидроксированных производных фуллеренов-фуллеренолов. Препринт ПИЯФ-2953. Гатчина, 2014. 43 с.
7. М.В. Суюсова, В.С. Козлов, Синтез и хроматографическое исследование высших пустых и эндометаллофуллеренов в растворах. Препринт ПИЯФ-2941. Гатчина, 2014.
8. А.А. Захаров. Условия синтеза фуллеренов. Препринт ПИЯФ-2982. Гатчина, 2015. 34 с.

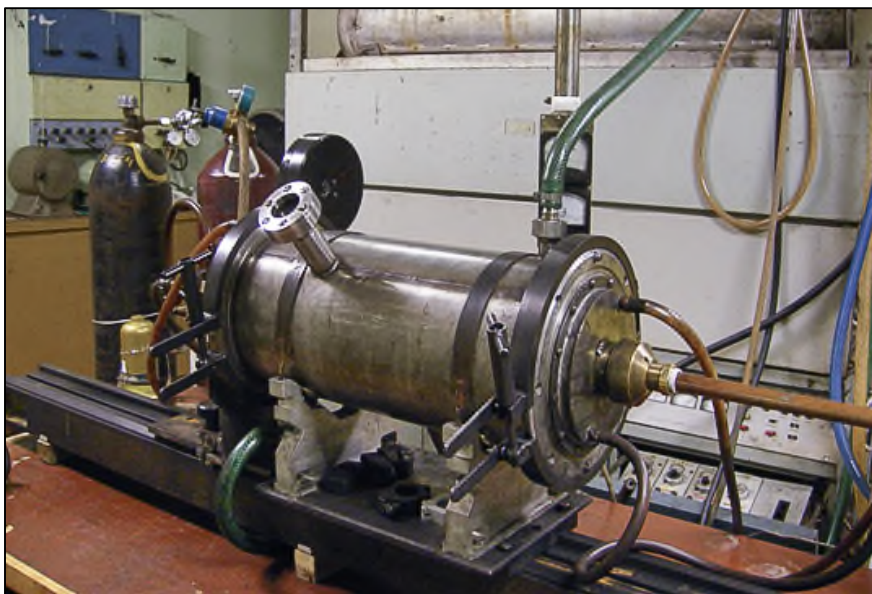
ПАТЕНТЫ ПО ФУЛЛЕРЕНАМ

1. Москалев П.Н., Седов В.П., Грушко Ю.С. Способ извлечения фуллеренов. Патент РФ № 2124473 на изобретение. Зарегистрировано 10.01.99г.
2. Седов В.П., Шилин В.А., Шило С.А., Томашевский Л.Г., Столяренко А.И., Владимиров А.В. Устройство для получения фуллереносодержащей сажи. Свидетельство РФ № 25317 на полезную модель. Зарегистрировано 27.09.2002.
3. Грушко Ю.С., Седов В.П. Способ получения фуллерена C₆₀. Патент РФ № 2224714 от 27 февраля 2004 года.
4. Ю.С. Грушко, В.П. Седов, В.С. Козлов, Е.В. Цирлина. Способ получения MRI-контрастирующего агента. Патент РФ № 2396207, 2010 г.
5. Грушко Ю.С., Седов В.П., Колесник С.Г. Способ получения фуллерена C₆₀. Патент РФ № 2456233, С2, МПК С01В 31/02, В01D 11/01, В01D 15/08, В82В 3/00, В82У 40/00. Опубликовано 20.07.2012, бюл. № 20, приоритет от 13.08.2010. (Получение фуллерена C₆₀ сверхвысокой чистоты /99,90 - 99,99 %/, практически не содержащего оксидных примесей).
6. Седов В.П., Колесник С.Г. Способ получения фуллерена C₇₀. Патент РФ № 2455230, С2, МПК С01В 31/02, В01D 11/02, В01D 15/08, В01D 9/00, В82В 3/00, В82У 40/00. Опубликовано 10.07.2012, бюл. № 19, приоритет от 13.08.2010. (Получение фуллерена C₇₀ сверхвысокой чистоты /более 99,90 %/ производительным способом).

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БАЗА

В ПИЯФ имеется установка электродугового типа для производства фуллереносодержащей сажи (ФСС). С помощью этой установки можно синтезировать фуллерены, высшие фуллерены в небольших количествах и эндометаллофуллерены, в том числе Gd@ Ful. Синтез фуллеренов происходит вокруг электрической дуги с последующей конденсацией сажи на холодной поверхности в среде буферного газа. В сажу переходит 30-40% графита при испарении графитового электрода. Среднее содержание фуллеренов в саже составляет порядка 10%. Таким образом, на образование фуллеренов идет лишь 3-4%.

В ПИЯФ имеется лабораторное оборудование и технологии сепарации продуктов синтеза. Лаборатория укомплектована высококвалифицированным персоналом.



Имеющаяся материально-техническая база позволяет проводить работу по всем этапам проекта параллельно.

Электродуговой генератор для синтеза фуллеренов и ЭМФ.

ФИНАНСОВАЯ ОЦЕНКА ПРОЕКТА

ФИНАНСОВАЯ ОЦЕНКА ЭТАПА № 1
РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ УСТАНОВКИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА
ЭНДОМЕТАЛЛОФУЛЛЕРЕНОВ

Стоимость оборудования и материалов – 1851 тыс. руб.

Фонд заработной платы ~ 3 600 тыс. руб. без учета налогов.

СТОИМОСТЬ ОБОРУДОВАНИЯ И МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЭНДОМЕТАЛЛОФУЛЛЕРЕНОВ

Таблица 1. Основное стандартное оборудование

№	Наименование оборудования	Стоимость, тыс.руб
1	Плазмотрон	495
2	Газодувка	210
3	Вакуумный насос, арматура, приборы	124
	Итого:	829

Таблица 2. Нестандартное оборудование

№	Наименование оборудования	Стоимость, тыс.руб
1	Реактор синтеза	620
2	Конденсатор	260
3	Система циркуляции инертного газа	130
	Итого:	1010

Таблица 3. Затраты на материалы

№	Наименование материала	Техническая характеристика (ГОСТ, ТУ)	Ед. изм.	Цена за ед., руб.	Кол., ед.	Сумма, тыс. руб.
1	Графит	ТУ 1915-109-081-2004	кг	450,0	25	11,25
2	Гелий	ТУ 0271-001-45905715-02	л	62,5	12	0,75
					Итого:	12,0

ФИНАНСОВАЯ ОЦЕНКА ЭТАПА № 2
РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СИНТЕЗА
ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ГАДОЛИНИЯ

Стоимость оборудования и материалов – 4527,79 тыс. руб.

Фонд заработной платы ~ 3 600 тыс. руб. без учета налогов.

СТОИМОСТЬ ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ГАДОЛИНИЯ

Таблица 4. Основное стандартное оборудование

№	Наименование оборудования	Стоимость, тыс.руб
1	Спектрофотометр СФ-2000	250
2	Хроматографическая система Shimadzu	2500
3	Аппараты разных номиналов для растворов	360
4	Выпарные аппараты разных типоразмеров	230
5	Реакторы разных номиналов с мешалкой	290
6	Эл. печь шахтная	46
7	Ротационный испаритель ИР-1М-3	120
8	Установка приготовления суспензий	130
	Итого:	3926

Таблица 5. Нестандартное оборудование

№	Наименование оборудования	Стоимость, тыс.руб
1	Устройство для сбора и обработки сажи	30
2	Комбинированный фильтр	230
3	Фильтр тонкой очистки раствора	45
4	Емкости для сбора растворов	8
5	Реактор-растворитель	75
6	Сборники растворов	15
	Итого:	403

СТОИМОСТЬ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ СИНТЕЗА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ГАДОЛИНИЯ

Таблица 6. Затраты на материалы

№	Наименование материала	Техническая характеристика (ГОСТ, ТУ)	Ед. изм.	Цена за ед., руб.	Кол., ед.	Сумма, тыс. руб.
1	Гадолиния оксид	ХЧ, ТУ 48-4-200-72	кг	37510	5	187,55
2	N,N-Диметилформамид	ХЧ, ГОСТ 20289-74	кг	220,00	10	2,2
3	Углерод четыреххлористый	ХЧ, ГОСТ 20288-74	л	363,00	5	1,815
4	о-Ксилол	ХЧ, ТУ 2631-088-44493179-03	кг	127,00	10	1,27
5	Изопропанол	ХЧ, ТУ 6-09-402-87	л	177,00	20	3,54
6	Ацетон	ОСЧ, ТУ 6-09-3513-86	л	103,0	5	0,515
7	Гептан	ХЧ, ТУ 2631-023-44493179-98	кг	190,0	10	1,9
					Итого:	198,79

**ФИНАНСОВАЯ ОЦЕНКА ЭТАПА № 3
ПРОВЕДЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ**

Финансовая оценка не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

1. Создание высокоэффективной установки для производства фуллерено-содержащей сажи, что позволит начать промышленное производство фуллеренов и эндометаллофуллеренов с целью их коммерческой реализации.
2. Разработка технологии производительного синтеза водорастворимых фуллереновых комплексов гадолиния, что позволит наладить их промышленный выпуск и коммерческую реализацию;
3. Развитие новой методики лечения онкологических заболеваний с перспективой лечения пациентов в центрах МРТ.

ПРЕДПРИНЯТЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Проведено несколько совещаний на уровне директоров с организациями:

1. Северо-Западный Центр Трансфера Технологий

Ген. директор Д.Н. Ковальчук

2. Северо-Западный кластер фармации и радиологии

директор Э.Р. Гусейнов

3. Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр

д.м.н., профессор Г.Е. Труфанов

4. ОАО «РАТЭК»

зам. директора А.Б. Вишневкин

5. Институт трансляционной медицины ИТМО

директор А.О. Конради

ВЫВОД

Без финансовой поддержки научного направления
из НИЦ «Курчатовский институт»
дальнейшая работа по фуллереновой тематике
не имеет реальной перспективы.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!