МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МАГНИТНЫЕ МЕТАЛЛ/УГЛЕРОДНЫЕ МЕЗОСКОПИЧЕСКИЕ КОМПОЗИТЫ С БИОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

^{1,2}КОДОЛОВ В. И., ²ШАБАНОВА И. Н., ²КОДОЛОВА-ЧУХОНЦЕВА В. В.,
²ТЕРЕБОВА Н. С., ¹ПЕРШИН Ю. В., ¹МУСТАКИМОВ Р. В.

¹ Ижевский государственный технический университет имени М.Т. Калашникова, 426069, г. Ижевск, ул. Студенческая, 7

² Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, 426067, г. Ижевск, ул. Т. Барамзиной, 34

АННОТАЦИЯ. Статья посвящена рассмотрению процесса получения и свойств медь/углеродных мезоскопических композитов, содержащих фосфор с последующей модификацией терапевтически активными веществами, такими, как аскорбиновая кислота, аденозинтрифосфорная кислота, уротропин. Получение магнитных фосфорсодержащих медь/углеродных мезоскопических композитов осуществлялось механохимическим способом путем совместного перетирания медь/углеродного мезокомпозиата с полифосфатом аммония (ПФА). Фосфорсодержащий медь/углеродный мезокомпозиат является магнитной мезочастицей с фосфор оксидным мостиком, который является связкой (линкером) с терапевтически активными веществами. Исходные медь/углеродные мезоскопические композиты являются медьсодержащими кластерами размером до 25 нм в оболочке из углеродных волокон, содержащих фрагменты полиацетилена и карбина с неспаренными электронами на стыках их соединений. При механохимическом взаимодействии медь/углеродного мезокомпозиата (МК) с полифосфатом аммония отмечено изменение степеней окисления фосфора и магнитных характеристик кластера меди. Максимальный атомный магнитный момент меди ($4,5\mu_B$) достигнут при соотношении МК к ПФА, равном 1:0,5. При этом количество неспаренных электронов на углеродной оболочке наноразмерной гранулы увеличивается, что может содействовать снижению активности свободных радикалов в пораженных участках организма. Поэтому полученные магнитные мезоскопические композиты с терапевтически активными веществами можно рассматривать не только, как транспортные средства лекарственных веществ, но и как ингибиторы радикальных процессов в организмах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мезоскопический медь/углеродный композит, модификация полифосфатом аммония, терапевтически активные вещества, неспаренные электроны, атомный магнитный момент, фрагменты полиацетилена и карбина, ингибиторы радикальных процессов.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время большое внимание уделяется созданию лекарственных средств с адресным направлением для действия на органы, которые нуждаются в соответствующем лечении. Обычно транспорт терапевтически активных веществ в соответствующий орган осуществляется за счет магнитных мезоскопических частиц, связанных линкером с лекарственным веществом. Иначе говоря, средства доставки лекарственных средств в организме построены по схеме: транспортная магнитная мезочастица – линкер – лекарственное вещество [1 – 10]. В приведенных работах в качестве магнитных мезочастиц обычно применяют железосодержащие наноразмерные частицы (чаще магнетит), а в качестве "связки" (линкера) связанные координационными или ковалентными мостиками органические вещества, которые зачастую трудно потом отсоединить от привитых лекарственных веществ. Это обусловлено тем, что используется несколько функциональных групп, посредством которых магнитная мезочастица связывается хотя бы с одним терапевтически активным веществом пригодным для лечения. В дальнейшем высвобождение от мезочастицы осуществляется переменным магнитным полем. Наличие прочных неактивных химических связей между «транспортным средством» и лекарственным веществом усложняет доставку лекарственного вещества к объекту его воздействия. Обменные процессы в организмах осуществляются с участием фосфорорганических веществ, поскольку $P(O)OS$ связи довольно легко разрушаются в водных средах. Поэтому предложено [11 – 13] модифицирование металлсодержащей магнитной мезочастицы

полифосфатом аммония (ПФА). В качестве мезочастицы выбран медь/углеродный мезокомпозит (МК), достаточно хорошо представленный в работах [14 – 17], потому что медь обладает бактерицидными и антимикробными свойствами, повышает защитные силы организма. Медь/углеродный МК, модифицирован ПФА по методу, предложенному в работе [12]. Процесс модификации осуществлялся механохимическим способом, в ходе которого частично происходит восстановление фосфора и образование линкера, состоящего из восстановленного фосфора и фосфор-оксидных групп, содержащих фосфор со степенями окисления +3 и +5. Исследования фосфорсодержащего медь/углеродного МК проведено с использованием комплекса методов исследования. Основными из них являются рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия, просвечивающая электронная микроскопия высокого разрешения, электронная микродифракция, электронный парамагнитный резонанс, рентгенография.

Фосфорсодержащий медь/углеродный МК, согласно исследованиям, проведенным с помощью рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии, образует ковалентные связи с терапевтически активными веществами. При этом отмечен рост атомного магнитного момента меди, который по значению выше ($\mu = 4,5\mu_B$) по сравнению с наноструктурами на основе магнетита ($\mu = 2,5\mu_B$). Поэтому эти вещества представляют интерес как средство доставки лекарственных веществ в определенный участок организма с помощью управляемого магнитного поля соответствующих веществ.

Целью настоящей статьи является обсуждение процесса получения фосфорсодержащих медь/углеродных мезоскопических композитов с интеркалированными терапевтически активными веществами, например, такими, как аскорбиновая кислота, аденозинтрифосфорная кислота, уротропин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение магнитных мезоскопических частиц с присоединенными к ним терапевтически активными веществами проводится механохимическим способом по следующей схеме:

- Окислительно-восстановительный синтез медь/углеродного мезоскопического композита из оксида двухвалентной меди и поливинилового спирта при мольном соотношении реагентов 1:4.
- Окислительно-восстановительный процесс модификации медь/углеродного МК ПФА при соотношении реагентов 1:1 и 1:0,5 мольных долей [12, 13].
- Модификация фосфорсодержащего медь/углеродного МК терапевтически активными веществами такими, как аденозин три фосфорная кислота (соотношение 1:0,02), аскорбиновая кислота (соотношение 1:0,2), уротропин (соотношение 1:0,5) [11].

Механохимический синтез осуществляется с помощью механической ступки путем совместного перетирания реагентов при затрате энергии примерно 260 – 270 кДж/моль. После механохимического процесса образовавшийся мезоскопический продукт подсушивался и выдерживался в закрытом тигле при температуре до 400 °С для первого этапа и около 150 °С для второго и третьего этапов. Затем полученный продукт выдерживался в вакууме при 100 – 150 °С не более 3 минут.

Результаты механохимического процесса с термохимическим окончанием оценивались с помощью рентгенографии, рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии, электронного парамагнитного резонанса и просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения.

Рентгенографическое исследование проведено на дифрактометре ДРОН-3 при использовании медного катода.

ЭПР исследование проведено с помощью ЭПР спектрометра Е - 3 ("Varian"). В качестве образца сравнения использовался дифенил пикрилгидразил.

Исследования методом рентгеноэлектронной спектроскопии проводились на рентгеновском фотоэлектронном магнитном спектрометре с разрешением 10^{-4} , светосилой прибора – 0,085 % при возбуждении AlK_{α} линией 1486,5 эВ, в вакууме 10^{-8} – 10^{-10} . Технологическая направленность рентгеноэлектронных магнитных спектрометров обусловлена тем, что магнитный энергоанализатор конструктивно отделен от вакуумной камеры спектрометра.

На основе теории Ван-Флека разработана модель, описывающая связь параметров мультиплетного расщепления $Cu3s$ -спектров с изменением числа некомпенсированных d -электронов и атомным магнитным моментом в металлах наноструктур.

Для исследования структуры и фазового состава медь/углеродного мезоскопического композита и его модифицированных аналогов использовали просвечивающий аналитический электронный микроскоп FEI Tecnai G2F20 с ЭДС приставкой EDAX. Элементный и фазовый состав определялись по ЭДС-спектрам возбуждения вторичного рентгеновского излучения с построением карт распределения элементов. Сверхвысокое разрешение соответствовало масштабу 2 нм : 1,5 см.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для решения создания транспортного средства для адресной доставки терапевтически активных веществ в живых организмах необходимо определить круг понятий и параметров, приводящих к желаемому результату. Под адресной доставкой лекарств понимается транспорт молекул лекарственного вещества в заданную область организма, органа или клетки при помощи управляемого носителя, в качестве которого могут выступать медь/углеродные наноструктуры, имеющие высокий атомный магнитный момент на меди. Поскольку распаривание десяти d -электронов меди приводит к значительному росту атомного магнитного момента металла, можно ожидать довольно устойчивого перемещения транспортируемых лекарственных веществ в болезнетворный орган. Модифицирование терапевтически активных веществ медь/углеродными наноструктурами, обладающими высокими магнитными характеристиками, приводит к уменьшению количества наноструктур, которые необходимы для доставки. Достаточно несколько процентов наноструктур относительно лекарства.

Рост магнитных характеристик за счет распаривания d -электронов обеспечивается проведением окислительно-восстановительных реакций, протекающих при модификации и сопровождаемых, согласно [12, 14], явлением аннигиляции. При этом обнаружено, что магнитный момент меди растет пропорционально количеству задействованных в процессе электронов.

Анализ результатов исследования с помощью просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения (рис. 1, а) показал, что полученный медь/углеродный МК представляет собой мезочастицу, которая состоит из металлсодержащего ядра (размером от 10 до 20 нм), ассоциированного с углеродной оболочкой из аморфных углеродных волокон (длиной от 250 до 1000 нм). Рентгеновские фотоэлектронные исследования этого мезокомпозита (рис. 1, б) в сочетании с изучением электронного парамагнитного резонанса (рис. 1, в) свидетельствуют о строении углеродных волокон из полиацетиленовых и карбиновых фрагментов. На стыках этих фрагментов обнаружены, согласно ЭПР спектрам, неспаренные электроны (рис. 1, в).

Атомный магнитный момент меди в указанном МК определен по $Cu3s$ рентгеновскому фотоэлектронному спектру как $1,3\mu_B$.

Образование фосфорсодержащего фрагмента, связанного с медь/углеродным мезоскопическим композитом ($Cu-C$ МК), способствует повышению атомного магнитного момента меди и созданию линкера для связи с терапевтически активными веществами. Ниже приведены некоторые результаты механохимического модифицирования медь/углеродного МК полифосфатом аммония (рис. 2).

Рис. 1. ПЭМ изображение (а), C1s-спектр (б), ЭПР-спектр (в) медь/углеродного мезокompозита

Рис. 2. ПЭМ изображение (а), C1s-спектр (б), P2p-спектр (в) фосфорсодержащего медь/углеродного мезокompозита

Энергия связи P2p изменилась от 135 эВ, соответствующей PO_4 группе, до 129 эВ для P^0 (рис. 2, в). По соотношению пиков можно предположить, что процесс восстановления фосфора происходит интенсивно, что может свидетельствовать о сильном взаимодействии фосфора с медью. Спектр C1s этого МК (рис. 2, б) отличается от спектра, не модифицированного МК по относительной интенсивности составляющей C–H (она меньше) и соотношению составляющих sp^2 - и sp^3 -гибридизации атомов углерода. Интенсивность составляющей C–H в спектре модифицированного МК на 15 % ниже соответствующего значения медь/углеродного мезоскопического композита. Наибольшее увеличение атомного магнитного момента меди в фосфорсодержащем МК получено при соотношении реагентов, равным двум. В этом случае атомный магнитный момент меди равен $4,5\mu_{\text{B}}$. При соотношении реагентов равном единице магнитный момент уменьшается более чем в два раза. Этот результат можно объяснить снижением скорости квантов электрона при росте толщины слоя ПФК.

В табл. 1 приведены величины атомных магнитных моментов меди в медь/углеродном мезокompозите (Cu-C МК) после процесса механохимического модифицирования ПФА в механической ступке Retsch RM 200.

Таблица 1

Величины атомных магнитных моментов меди в системе «медь/углеродный мезокompозит – полифосфат аммония (Cu-C МК – ПФА)» при соотношениях 1:1 и 1:0,5

Система «Cu-C МК – ПФА»	μ_{Cu}
Cu-C МК – ПФА, соотношение 1:1	2,0
Cu-C МК – ПФА, соотношение 1:0,5	4,5

Экспериментальные исследования частиц медь/углеродного МК и системы «Cu-C МК – ПФА» методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) показали наличие делокализованных электронов на углеродной оболочке. В сравнении с исходным медь/углеродным МК его фосфорсодержащий аналог содержит на углеродной оболочке на порядок больше неспаренных электронов (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительные результаты ЭПР исследования для медь/углеродной мезочастицы и ее фосфорсодержащего аналога (соотношение реагентов при модификации 1:1)

Вещество	g-фактор	Число неспаренных электронов, спин/г
Медь/углеродный мезокомпозит	2,0036	$1,2 \cdot 10^{17}$
Система «Cu-C МК – ПФА»	2,0036	$2,8 \cdot 10^{18}$

Повышение атомного магнитного момента металла при смешении медь/углеродного мезоскопического композита с химическими соединениями, а также изменение количества делокализованных электронов на углеродных структурах связано с взаимодействием наноразмерной частицы с окружением, сопровождаемым явлениями аннигиляции и интерференции.

На рис. 3 приведены рентгеноэлектронные P2p-спектры фосфорсодержащих мезокомпозитов, полученных при соотношениях реагентов: Cu-C МК : ПФА, соответствующему 1 и Cu-C МК : ПФА, равному 2.

Процесс восстановления фосфора при соотношении 2 протекает почти на 50 % полнее [12], этот результат можно объяснить ростом скорости квантования электрона при уменьшении толщины слоя ПФА.

Рис. 3. Рентгеновские фотоэлектронные P2p-спектры: а) Cu/C + ПФА 1:1; б) Cu/C + ПФА 1:0,5 [12]

Пик, соответствующий энергии EP2p, равной 132,5 эВ, относят [18] к связи C=P, что свидетельствует о наличии явления интерференции, которое может усиливаться электромагнитным полем, возникшим при аннигиляции. Вполне вероятно, что восстановленный фосфор находится между углеродными волокнами, а энергия электромагнитного излучения, возникшего в результате аннигиляции, способствует интерференции и образованию прочных химических связей. Повышение атомного магнитного момента меди при соотношении 2 приводит к росту числа неспаренных электронов на два порядка. Наличие неспаренных электронов на углеродной оболочке МК может содействовать снижению активности свободных радикалов в пораженных участках. Следует отметить, что изменением условий, например, количества фосфорсодержащего фрагмента или природы присоединенных веществ, можно менять магнитные свойства

средства доставки. Высокий атомный магнитный момент меди (более 4 магнетонов Бора) можно использовать для адресной доставки лекарств.

Таким образом, предлагается транспортное средство, включающее медь/углеродный МК и фосфорсодержащую связку (линкер) для присоединения терапевтически активных веществ. В качестве примеров процессов дальнейшей модификации приводятся процессы модификации такими веществами, как аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), аскорбиновая кислота (АК), уротропин (У). Исследования электронной структуры лекарственных веществ, модифицированных с помощью магнитных мезочастиц, проведены с помощью рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (рис. 4).

Рис. 4. Рентгеновские фотоэлектронные C1s-спектры фосфорсодержащего медь/углеродного мезоскопического композита (а) и его аналогов, модифицированных аденозинтрифосфорной кислотой (соотношение 1:0,02) (б), аскорбиновой кислотой (соотношение 1:0,2) (в), уротропином (соотношение 1:0,5) (г)

После модифицирования фосфорсодержащего медь/углеродного МК, полученного при соотношении Cu-C МК к ПФА равном двум, аденозинтрифосфорной кислотой (соотношение реагентов 1:0,02) произошли следующие изменения структуры поверхности мезочастицы (наногранулы):

- В спектре C1s значительно увеличился максимум от связи C–H.
- Уменьшились максимумы в C1s-спектре от C–C(sp²) и C–C(sp³-гибридизации).
- В спектре C1s появился новый максимум C–C(sp-гибридизации) 283 эВ.
- В спектре C1s появился новый максимум C–N(286,7 эВ).
- В спектре Cu2p и P2p кроме ковалентной связи Cu–P появилась связь Cu–P–O.

Следует отметить, что магнитный момент, определенный по $\text{Cu}3s$ -спектру, не изменился и равен $4,5\mu_B$. Эти изменения можно объяснить деформацией углеродной фосфорсодержащей оболочки при взаимодействии с модифицирующим агентом (АТФ) и прививкой фрагментов АТФ к оболочке.

В рентгеновских фотоэлектронных спектрах мезочастиц, полученных путем модификации фосфорсодержащего МК аскорбиновой кислотой при соотношении реагентов 1:0,2, выявлены следующие изменения:

- В спектре $\text{C}1s$ по сравнению с эталоном присутствует новый максимум от связи $\text{C}-\text{OH}$ (288 эВ).
- В спектре $\text{Cu}2p$ и $\text{P}2p$ наблюдаются максимумы $\text{Cu}-\text{P}$, $\text{Cu}-\text{O}$ и $\text{P}-\text{O}$.

Магнитный момент, определенный по $\text{Cu}3s$ -спектру, так же, как в предыдущем примере, сохранился и равен $4,5\mu_B$.

Изменения в рентгеновских фотоэлектронных спектрах фосфорсодержащего МК, модифицированного уротропином в соотношении 1:0,5, также имеют место. Ниже приведены следующие особенности в спектрах:

- В $\text{C}1s$ -спектре наблюдается увеличение максимума $\text{C}-\text{H}$.
- В этом же спектре появляется максимум $\text{C}-\text{N}(287)$, а максимумы $\text{C}-\text{C}(\text{sp}^2)$ $\text{C}-\text{C}(\text{sp}^3)$ имеют близкую интенсивность.

- В спектре $\text{P}2p$ есть два максимума P_2O_5 (135 эВ) и P^0 с $\text{P}-\text{Cu}$ (129 эВ).

- В спектре $\text{N}1s$ выявлена прочная ковалентная связь $\text{N}-\text{C}$.

В этом случае магнитный момент, определенный по $\text{Cu}3s$ -спектру, близок к $4,5\mu_B$.

Обращает на себя внимание изменение механизма модифицирования при увеличении содержания МК и появление $\text{C}-\text{C}$ составляющей с sp -гибридизацией (карбиновой составляющей).

Таким образом, приведенные примеры указывают на присоединение терапевтически активных веществ к мезокомпозиту. При этом магнитный момент меди сохраняется. Последнее необходимо для применения полученных веществ на практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлено описание процессов получения магнитных мезоскопических частиц с присоединенными к ним терапевтически активными веществами для доставки соответствующих веществ в организме в органы, которым нужны эти вещества. Предложен определенный порядок получения указанных транспортных средств и последовательность операций. В качестве магнитных мезочастиц применены фосфорсодержащие медь/углеродные мезоскопические композиты (МК), с последующим присоединением к ним лекарственных веществ (ЛВ) в соотношении МК/ЛВ, соответствующем 1 : (0,5 – 0,02). Фосфорсодержащие медь/углеродные МК получены путем взаимодействия медь/углеродного мезокомпозита и полифосфата аммония при соотношении 1:0,5 (для создания высокого атомного магнитного момента меди). К полученному фосфорсодержащему МК механохимическим способом присоединяются терапевтически активные вещества такие, как аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) в соотношении МК : АТФ = 1:0,02, аскорбиновая кислота (АК) в соотношении МК : АК = 1:0,2, уротропин (У) в соотношении МК : У = 1:0,5.

Работа выполнена при частичной поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН 2018-2020 гг., проект 18-10-2-25.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexiou C. Magnetische Partikel zur Zielgerichteten Regionalen Therapie // Patent DE 10059151A1, 2002.
2. Тизен Б., Йордан А. Имплантируемые продукты, содержащие наночастицы // Патент РФ № 2524644, 2014.
3. Kresse M. (DE), Lawaczek R. (DE), Pfefferer D. (DE). Monocrystalline particles of iron-oxide for application in medical diagnosis and therapy // Patent EP 0516252 A2, 1992.
4. Kane P. D. Localized non-invasive biological modulation system // Patent WO 2003026618 A1, 2003.
5. Lesniak C., Schiestel T., Schmidt H., Jordan A. Nanoscale particles having an iron oxide-containing core enveloped by at least two shells // Patent WO 98/58673, 1998.
6. Jordan A., Waldoefner N., Decken K., Scholz R. Nanopartikel-wirkstoff-konjugate // Patent WO 2006108405B1, 2007.
7. Hoon-Yeng. Wafer cassette transport cart with self correcting fault alignment block and method // Patent US 2003028071, 2003.
8. Валдэфнер Н., Дэкен К., Йордан А., Шольц Р. Магнитная наночастица для лечения и/или профилактики рака, на ее основе инфузионный раствор и фармацевтическая композиция // Патент РФ № 2490027, 2013.
9. Фахруллин Р. Ф., Дзамукова М. Р. Средство адресной доставки лекарств в клетки и способ его применения // Патент РФ № 2014154195 А, 2016.
10. Валдэфнер Н., Дэкен К., Йордан А., Шольц Р. Магнитная наночастица для лечения и/или профилактики рака, на ее основе инфузионный раствор и фармацевтическая композиция // Патент РФ № 2490027, 2006.
11. Заявка на изобретение RU (11) 2018 143 197 (13) А.
12. Кодолов В. И., Тринеева В. В., Копылова А. А., Мустакимов Р. В., Пигалев С. А., Теребова Н. С., Махнева Т. М., Шабанова И. Н. Механохимическая модификация металл/углеродных нанокомпозитов // Химическая физика и мезоскопия. 2017. Т. 19, № 4. С. 569-580.
13. Мустакимов Р. В. Способ модификации металл/углеродных наноструктур полифосфатом аммония // Патент РФ № 2694092, 2019.
14. Копылова А. А., Кодолов В. И. Исследования взаимодействия медь углеродного нанокомпозита с атомами кремния кремниевых веществ // Химическая физика и мезоскопия. 2014. Т. 16, № 4. С. 556-560.
15. Kodolov V. I., Khokhriakov N. V., Trineeva V. V., Blagodatskikh I. I. Problems of Nanostructure Activity Estimation, Nanostructures Directed Production and Application // Nanomaterials Yearbook – 2009. From Nanostructures, Nanomaterials and Nanotechnologies to Nanoindustry. N.Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2010. pp. 1-18.
16. Chashkin M. A., Kodolov V. I., Zakharov A. I. et al. Metal/carbon nanocomposites for epoxy compositions: quantum-chemical investigations and experimental modeling // Polymers Research Journal, 2011, vol. 5, no. 1, pp. 5-19.
17. Мустакимов Р. В., Кодолов В. И., Шабанова И. Н., Теребова Н. С. Модификация медь/углеродных нанокомпозитов при помощи полифосфата аммония для применения в качестве модификаторов эпоксидных смол // Химическая физика и мезоскопия. 2017. Т. 19, № 1. С. 50-57.
18. Wang J. Q., Wu W. H., Feng D. M. Introduction to electron spectroscopy (XPS/XAES/UPS) (in Chinese). Beijing: National Defence Industry Press, 1992. 640 p.

MODIFIED MAGNETIC METAL/CARBON MESOSCOPIC COMPOSITES WITH BIO ACTIVE SUBSTANCES

^{1,2}Kodolov V. I., ²Shabanova I. N., ²Kodolova-Chukhonzeva V. V., ²Terebova N. S., ¹Pershin Yu. V., ¹Mustakimov R. V.

¹ Kalashnikov Izhevsk State Technical University, Izhevsk, Russia

² Udmurt Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Science, Izhevsk, Russia

SUMMARY. The paper is dedicated to consideration of obtaining processes and properties of magnetic copper carbon mesoscopic composites, which contains phosphorus and then are modified with the addition of therapeutically active substances such as adenosine tri phosphoric acid, ascorbic acid and Urotropine. The producing of magnetic mesocomposites with additive bioactive substances is carried out on the following scheme: 1. the obtaining of copper carbon mesocomposite by mechanic chemical method owing to the joint grating of copper oxide powder with polyvinyl alcohol; 2. the modification of copper carbon mesocomposite by analogous method with the ammonium polyphosphate using for the obtaining of phosphorus containing copper carbon mesocomposite; 3. the connection of bio active substances to the phosphorus containing mesocomposite obtained. Phosphorus containing copper carbon mesocomposite is magnetic mesoparticle with phosphorus oxide link for therapeutically active substances. Initial copper carbon mesocomposite consists from copper containing clusters size of which is equaled to less than 25 nm and which is found in the carbon shell. Above shell contains the carbon fibers from poly acetylene and carbene fragments with unpaired electrons on joints of fragments. At the mechanic chemical interaction of copper carbon mesocomposite (MC) with ammonium polyphosphate (APP) the Phosphorus oxidation state change as well as the change of magnetic characteristics for copper cluster are observed. The maximum atomic magnetic moment of Copper is equaled to 4.5 μ_B and it's obtained at the relation MC to APP correspondent to 1:0.5. In this case the quantity of unpaired electrons on the carbon shell of nanosized granule is increased in ten times. This fact can testify about the possibility of free radical activity decrease in the striking parts of organism. The connection of above said bio active substances takes place owing to the active carbon shell by means of mechanic chemical method with the small energetic expenses. At the same time the high magnetic characteristics are preserved at the unpaired electrons presence on the carbon shell. Therefore the obtained magnetic mesoscopic composites with therapeutically active substances can be considered as transport for bio active substances and also as the inhibitors of radical processes in organisms.

KEYWORDS: mesoscopic copper/carbon composite, modification by ammonium polyphosphate, therapeutically active substances, unpaired electrons, atomic magnetic moment, poly acetylene and carbene fragments, radical processes inhibitors.

REFERENCES

1. Alexiou C. Magnetische Partikel zur Zielgerichteten Regionalen Therapie. *Patent DE 10059151A1*, 2002.
2. Tizen B., Yordan A. Implantiruemye produkty, soderzhashchie nanochastitsy [Implantierbare Produkte, die Nanopartikel enthalten]. *Patent RU 2524644*, 2014.
3. Kresse M. (DE), Lawaczeck R. (DE), Pfefferer D. (DE). Monocrystalline particles of iron-oxide for application in medical diagnosis and therapy. *Patent EP 0516252 A2*, 1992.
4. Kane P. D. Localized non-invasive biological modulation system. *Patent WO 2003026618 A1*, 2003.
5. Lesniak C., Schiestel T., Schmidt H., Jordan A. Nanoscale particles having an iron oxide-containing core enveloped by at least two shells. *Patent WO 98/58673*, 1998.
6. Jordan A., Waldoefner N., Decken K., Scholz R. Nanopartikel-wirkstoff-konjugate. *Patent WO 2006108405B1*, 2007.
7. Hoon-Yeng. Wafer cassette transport cart with self correcting fault alignment block and method. *Patent US 2003028071*, 2003.
8. Valdefner N., Deken K., Yordan A., Shol'ts R. Magnitnaya nanochastitsa dlya lecheniya i/ili profilaktiki raka, na ee osnove infuzionnyy rastvor i farmatsevticheskaya kompozitsiya [Magnetic nanoparticle for the treatment and / or prevention of cancer, based on it, an infusion solution and a pharmaceutical composition]. *Patent RU 2490027*, 2013.
9. Fakhrullin R. F., Dзамukova M. R. Sredstvo adresnoy dostavki lekarstv v kletki i sposob ego primeneniya [Means of targeted drug delivery to cells and method of its use]. *Patent RU 2014154195 A*, 2016.
10. Valdefner N., Deken K., Yordan A., Shol'ts R. Magnitnaya nanochastitsa dlya lecheniya i/ili profilaktiki raka, na ee osnove infuzionnyy rastvor i farmatsevticheskaya kompozitsiya [Magnetic nanoparticle for the treatment and / or prevention of cancer, based on it, an infusion solution and a pharmaceutical composition]. *Patent RU 2490027*, 2006.
11. *Zayavka na izobretenie RU (11) 2018 143 197 (13) A* [Application for invention RU (11) 2018 143 197 (13) A].
12. Kodolov V. I., Trineeva V. V., Kopylova A. A., Mustakimov R. V., Pigalev S. A., Terebova N. S., Makhneva T. M., Shabanova I. N. Mekhanokhimicheskaya modifikatsiya metall/uglerodnykh nanokompozitov [Mechanochemical modification of metal/carbon nanocomposites]. *Khimicheskaya fizika i mezoskopiya* [Chemical Physics and Mesoscopy], 2017, vol. 19, no. 4, pp. 569-580.
13. Mustakimov R. V. Sposob modifikatsii metall/uglerodnykh nanostruktur polifosfatom ammoniya [Method for modifying metal/carbon nanostructures with ammonium polyphosphate]. *Patent RU 2694092*, 2019.
14. Kopylova A. A., Kodolov V. I. Issledovaniya vzaimodeystviya med' uglerodnogo nanokompozita s atomami kremniya kremnievykh veshchestv [interaction between copper/carbon nanocomposite and silicon atoms in silicon-containing compounds]. *Khimicheskaya fizika i mezoskopiya* [Chemical Physics and Mesoscopy], 2014, vol. 16, no. 4, pp. 556-560.
15. Kodolov V. I., Khokhriakov N. V., Trineeva V. V., Blagodatskikh I. I. Problems of Nanostructure Activity Estimation, Nanostructures Directed Production and Application. *Nanomaterials Yearbook – 2009. From Nanostructures, Nanomaterials and Nanotechnologies to Nanoindustry*. N.Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2010. pp. 1-18.
16. Chashkin M. A., Kodolov V. I., Zakharov A. I. et al. Metal/carbon nanocomposites for epoxy compositions: quantum-chemical investigations and experimental modeling. *Polymers Research Journal*, 2011, vol. 5, no. 1, pp. 5-19.
17. Mustakimov R. V., Kodolov V. I., Shabanova I. N., Terebova N. S. Modifikatsiya med'uglerodnykh nanokompozitov pri pomoshchi polifosfata ammoniya dlya primeneniya kachestve modifikatorov epoksidnykh smol [The metal/carbon nanocomposites modification with using of ammonium polyphosphate for the application as nanomodifier of epoxy resins] *Khimicheskaya fizika i mezoskopiya* [Chemical Physics and Mesoscopy], 2017, vol. 19, no. 1, pp. 50-57.
18. Wang J. Q., Wu W. H., Feng D. M. *Introduction to electron spectroscopy (XPS/XAES/UPS)* (in Chinese). Beijing: National Defence Industry Press, 1992. 640 p.

Кодолов Владимир Иванович, доктор химических наук, профессор ИжГТУ, тел. 89127620350, e-mail: kodol@istu.ru

Шабанова Ирина Николаевна, доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник, УдмФИЦ УрО РАН, e-mail: xps@udman.ru

Кодолова-Чухонцева Вера Владимировна, доктор технических наук, старший научный сотрудник, УдмФИЦ УрО РАН, e-mail: Vera_Kodolova@mail.ru

Теребова Надежда Семеновна, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, УдмФИЦ УрО РАН, e-mail: xps@udman.ru

Першин Юрий Витальевич, аспирант ИжГТУ, e-mail: docyp@yandex.ru

Мустакимов Ростислав Валерьевич, аспирант ИжГТУ, e-mail: rostmust@mail.ru