



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **148331** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
B01J 13/00
C01G 3/00
B82Y 40/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2021 00020</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.01.2021</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 29.07.2021</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 28.07.2021, Бюл.№ 30</p>	<p>(72) Винахідник(и): Штапенко Оксана Всеволодівна (UA), Гевкан Іван Іванович (UA), Сирватка Василь Ярославович (UA), Сливчук Оксана Юріївна (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТВАРИН НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ, вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОЛОЇДНОГО РОЗЧИНУ НАНОЧАСТИНОК КУПРУМУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання колоїдного розчину наночастинок купруму виконують за рахунок відновлення аскорбіновою кислотою іонної форми купруму з розчину 5-водневого сульфату купруму ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$), стабілізації колоїдного розчину полівінілпіролідом ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$)_n. Витримують отриману суміш при температурі 60-70 °С та значенні рН 8,0 впродовж 8 годин при інтенсивному перемішуванні.

UA 148331 U

Галузь техніки, до якої належить корисна модель

Корисна модель належить до галузі нанотехнологій і неорганічної хімії, а саме способів одержання стабільних колоїдних наночастинок купруму. Такі розчини можуть бути застосовані у медицині, біотехнології, ветеринарії при створенні антимікробних засобів, а також для виготовлення лікарських препаратів, біологічно активних добавок для терапії та профілактики дефіциту купруму у тварин (препаратів з високою біологічною активністю).

Рівень техніки

В останній час успішно розвиваються дослідження, пов'язані із застосуванням наночастинок металів, які проявляють виражену біологічну (антимікробну) активність. Наночастинки купруму характеризуються вираженою біоцидною дією щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, активні проти штамів, стійких до антибіотиків, що дозволить створювати високоефективні протимікробні засоби на основі наночастинок металів та вирішити проблему антибіотикорезистентності.

На сьогодні встановлено, що хімічні і біологічні властивості наночастинок металів істотно відрізняються від властивостей їх солей. Відомо, що препарати купруму, введені в організм тварин у вигляді наночастинок, мають пролонговану дію і в сім разів менше токсичні порівняно з їх солями (Чекман І.С., 2008). Купрум є у складі багатьох ензимів, зокрема, тирозинази, цитохромоксидази, церулоплазміну. Визначальною є роль купруму у синтезі гемоглобіну, утворенні кісткової тканини, функціонуванні системи кровотворення і центральної нервової системи, під час лікування ревматоїдного артриту, пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, інфарктах міокарда. Показано, що за дефіциту купруму порушується ліпідний обмін з розвитком атеросклерозу, підвищується ризик розвитку розсіяного склерозу, цукрового діабету, гіпотиреозу, пригнічуються функції імунної системи, порушується гемоглобіноутворення, пригнічується кровотворення.

Відомий цілий ряд способів одержання колоїдного розчину наночастинок купруму. До основних методів синтезу належать: хімічний синтез, електрохімічний, фотохімічний, сонохімічний, термоліз.

Поширеним методом одержання наночастинок купруму є відновлення солей купруму борогідридом натрію. Так, у роботі (Петрик І.С., 2015) одержано наночастинки розміром 3-7 нм; дослідженнями (Сайкова С.В., 2012) повідомлено про синтез наночастинок купруму у діапазоні 20-40 нм. У роботі (Borkow G., 2004; Heliopoulos N.S., 2013) нанорозмірний порошок купруму розміром 20-100 нм одержано використовуючи борогідрид натрію як відновник та полівініпіролідон як стабілізатор. Недоліком цього методу є одержання нанорозмірного порошку купруму та використання борогідрата як відновника, що призводить до забруднення середовища бором та отриманням наночастинок низької стабільності, які легко окислюються на повітрі. Водночас, широке використання наночастинок купруму в медицині та ветеринарії здебільшого вимагає застосування так званих "зелених" методів синтезу, які виключають використання шкідливих для організму реагентів.

Відомим є синтез наночастинок купруму методом хімічного синтезу з використанням борогідрату натрію як відновлювача та ПВП (полівінілпіролідону) як поверхнево-активної речовини для запобігання окисненню та коагуляції синтезованих наночастинок купруму в атмосфері нітрогену (Rahimi P., 2010; Патент CN 102941350B). Недоліком цього методу є необхідність використання атмосфери інертних газів.

Відомий також метод отримання наночастинок металів за використання мікрохвиль (патент US 8864871B2 2006 "Method for manufacturing copper nanoparticles using microwaves"), що включає приготування суміші розчину, який містить одну з солей купруму (CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, CuSO_4 , $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}$, купрум (II) ацетилацетонат, купрум (II) карбонат, купрум (II) циклогексану бутират, купрум (II) стеарат, купрум (II) перхлорат, купрум (II) етилендіамін і $\text{Cu}(\text{OH})_2$), диспергуючого агента (PVP (полівінілпіролідон), СТАВ (цетилтриметиламоній бромід), SDS (додецилсульфат натрію), Na-CMC (карбоксиметилцелюлоза натрію), відновник та органічний розчинник. Для отримання монодисперсних частинок купруму отриманий розчин піддають впливу електромагнітних хвиль до досягнення температури розчину суміші до 30-50 °С, перемішування та наступним зниження температури розчину суміші. Недоліком цього методу є використання органічного розчинника етиленгліколю, діетиленгліколю, триетиленгліколю та поліетиленгліколю. Подальше використання наночастинок купруму для розробки ветеринарних чи медичних препаратів вимагає отримання гідрофільних наночастинок, оскільки їх застосування передбачає використання саме водного середовища.

Агрегація нестабільних хімічно активних наночастинок купруму є лімітуючим фактором якості синтезованих наночастинок. Наночастинки Cu характеризуються такими унікальними властивостями і можуть бути використані як бактерицидні та антимікробні препарати, але за

доступу повітря колоїдні розчини наночастинок купруму є нестабільними порівняно з наночастинками ауруму та аргентуму. Це вимагає використання під час синтезу наночастинок допоміжних агентів, які запобігають окисненню, агрегації та зменшують ступінь їх дисперсності.

Відомий спосіб стабілізації наночастинок купруму з інкапсульованих наночастинок купруму у водному середовищі за рахунок використання амінів, які утворюють водорозчинні комплекси (UA 91374 //a2012 02436 від 2012 р. "Спосіб диспергування і стабілізації наночастинок міді у водних середовища", Патент JP 4822783B2 "Method for producing metal nanoparticles and colloid of particles obtained by the method" від 2005 р.).

Альтернативою цим методам є використання як відновника біологічних метаболітів або їх аналогів та біологічних систем для синтезу наночастинок. Патентна література розкриває різновид способів отримання наночастинок купруму: відновленням розчину сульфату купруму за допомогою L-аскорбінової кислоти або L-аскорбату (патент Японії № 63-186803), спосіб для відновлення розчину сульфату купруму за допомогою D-ериторбінової кислоти або D-ериторбату (патент Японії № 63-186805), спосіб відновлення розчину сульфату купруму сполукою борогідриду (патент Японії № 63-186811), спосіб відновлення розчину сульфату купруму з ароматичним з'єднанням, що має гідроксильну (-OH) групу (патент Японії № 1-225705), метод для додавання ініціатора реакції до водного змішаного розчину, що містить іони купруму, відновника та комплексоутворювача, щоб забезпечити відновлення, а потім для додавання іонів купруму відновника та регулятора рН до розчину для отримання тонкого порошку міді (патент Японії № 63-274706), спосіб змішування луку гідроксиду до водного розчину солі купруму, що містить іони купруму, для утворення оксиду купруму, додаючи до розчину відновлюючий цукор для відновлення оксиду купруму до оксиду купруму, а потім додаючи до розчину відновник гідразину для відновлення оксиду купруму (патент Японії № 2003-342621), спосіб реагування оксиду купруму з відновником, таким як гідразин, у розчиннику, що містить сполуку сульфуру та захисний колоїд, для отримання дрібних частинок купруму (патент Японії № 2004-256857) та ін.

Близьким за технічною суттю до пропонованого способу синтезу наночастинок купруму є спосіб отримання колоїдного розчину наночастинок аргентуму, який полягає у відновленні аскорбіновою кислотою іонної форми аргентуму до колоїдного стану. При цьому додатково здійснюється стабілізація колоїдного розчину застосуванням в технологічному процесі малої концентрації ($4 \cdot 10^{-5}$ г/л) нітрату паладію (патент України № 2016-115359).

Недоліками запропонованого способу є забрудненість готового продукту органічними продуктами окиснення полімеру невстановленого хімічного складу та необхідність дорогого обладнання.

Важливим є також здешевлення способів синтезу наночастинок купруму, що передбачає виключення з технологічної схеми процесу дорогих органічних розчинників, та заміна токсичних відновників і стабілізаторів на екологічно безпечні аналоги.

Суть корисної моделі

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити новий, ефективніший, економічно вигідний, доступний і придатний до застосування спосіб отримання наночастинок, що уможливить виключення з технологічної схеми процесу синтезу дорогих органічних агентів, заміни токсичних відновників та стабілізаторів на екологічно безпечні аналоги, не буде потребувати великих затрат матеріалів, обладнання та при цьому у результаті синтезу будуть збережені оптично структурні характеристики наночастинок.

Поставлена задача вирішується наступним чином. Для синтезу наночастинок купруму як відновлюючий агент органічної природи було використано аскорбінову кислоту (АК), а для стабілізації колоїдного розчину полівінілпіролідон (C_6H_9NO)_n у концентрації 0,5-1 мг/мл.

Корисна модель дозволяє досягти наступного технічного результату: надає можливість синтезувати стабільні колоїди (не утворюють осад, не змінюють середній розмір) щонайменше впродовж 60 днів, надає можливість контролювати розмір наночастинок в діапазоні 10-20 нм, а також дозволяє синтезувати колоїдний розчин наночастинок купруму з концентрацією купруму до 0,6-1,2 мг/мл без втрати агрегативної стійкості.

У ході досліджень було вивчено вплив різних молярних концентрацій відновника - аскорбінової кислоти на синтез наночастинок купруму.

Суть корисної моделі пояснюється кресленнями: фіг. 1 та фіг. 2, де на фіг. 1 зображено залежність зміни піків екстинції від молярної концентрації аскорбінової кислоти, а на фіг. 2 - спектри екстинції отриманих наночастинок купруму за різних значень рН.

Показано, що молярна концентрація АК суттєво впливає на синтез наночастинок. Встановлено, що за молярної концентрації АК 0,1 М відсутня агрегація частинок купруму, отримані водні дисперсії НЧ купруму зберігають стійкість до седиментації впродовж тривалого

часу (фіг. 1). Подальше збільшення вмісту аскорбінової кислоти до 1 М у реакційній суміші не впливає на розмір наночастинок. Водночас, за зниження молярної концентрації АК до 0,04, 0,06 та 0,08 М спостерігається незначне агрегування наночастинок купруму, що призводить до різкого зростання значення їх полідисперсності.

5 Синтез наночастинок купруму є складнішим порівняно з отриманням наночастинок аргентуму через значно нижчий окисно-відновний потенціал реакції 0,337 В і 0,799 В для купруму і аргентуму відповідно, а тому реакцію необхідно проводити за значних надлишків відновника і гідроксид-іонів. Зміна рН може призвести до утворення гідролізованих форм купруму, а зміна іонної сили розчину впливає на активність реагуючих наночастинок купруму.

10 За умов проведення реакції з рН 6 отримано найнижчу інтенсивність максимуму на кривій розподілу наночастинок купруму за $\lambda=570$ нм, що згідно з даними літератури обумовлено утворенням нестійких наночастинок купруму, здатних до агрегації (фіг. 2).

Результати досліджень показали, що за умови підвищення рН до 8 поетапним додаванням гідроксиду натрію отримано спектри оптичного поглинання в інтервалі від 565 до 580 нм, які відповідають наночастинкам купруму.

15 За значення рН 9 та рН 11 подальше збільшення дисперсності не відмічали, проте крім наночастинок купруму присутні також домішки оксиду одновалетного купруму, що характеризується двома піками - найінтенсивніший за $\lambda=570$ нм та $\lambda=325$ нм, який за даними літератури відповідає оксиду купруму Cu_2O .

20 Відомості, що підтверджують можливість здійснення корисної моделі

Отримані результати вказують на те, що зі збільшенням рН підвищується кількість наночастинок купруму, проте найоптимальнішим середовищем для отримання наночастинок купруму високої дисперсності є значення рН 8. Подальше підвищення лужності середовища призводить до зниження ступеня відновлення купруму, що пов'язано зі зниженням активності іонів купруму внаслідок утворення гідроксиду.

25 Приклад конкретного виконання способу.

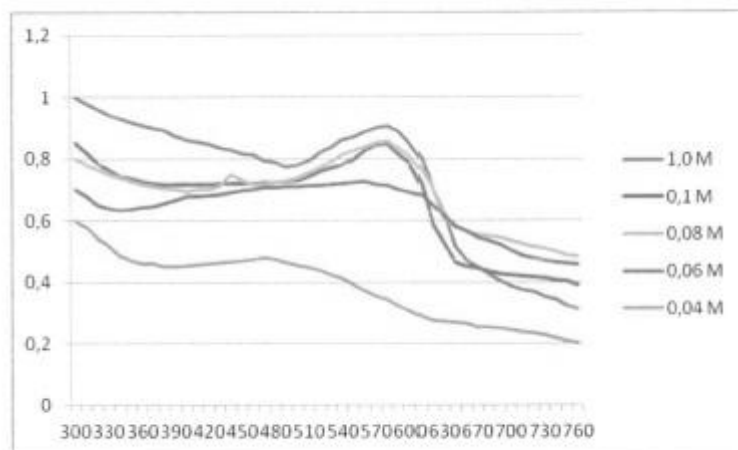
Спосіб одержання колоїдного розчину наночастинок купруму, що заявляється, проілюстровано наступним прикладом.

30 Пропонований спосіб реалізують на стандартному обладнанні методом змішування вихідних компонентів кваліфікації "осч" та "фарм". Спочатку змішують розчин 0,2 М 5-водневого сульфату купруму ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) і 1 М розчин аскорбінової кислоти, доводять рН до 8,0, після чого за інтенсивного перемішування доливають до суміші розчин 0,6-6 мас. % полівінілпіролідону. Отриману суміш нагрівають до 60-70 °С на водяній бані та витримують за цієї температури та значення рН 8,0 за умови постійного перемішування за допомогою магнітної

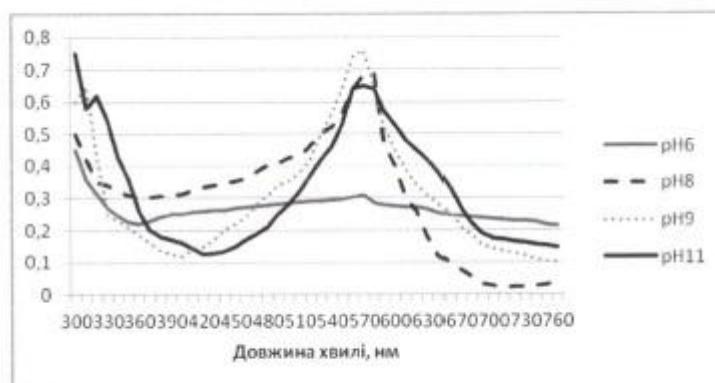
35 мішалки впродовж 8 годин. Таким чином, приклад конкретного використання підтверджує ефективність запропонованого способу одержання стабільного колоїдного розчину наночастинок купруму.

40 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання колоїдного розчину наночастинок купруму, що виконують за рахунок відновлення аскорбіновою кислотою іонної форми купруму з розчину 5-водневого сульфату купруму ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$), стабілізації колоїдного розчину полівінілпіролідонем $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$, витримують отриману суміш при температурі 60-70 °С та значенні рН 8,0 впродовж 8 годин при інтенсивному перемішуванні, отримують колоїдний розчин наночастинок купруму стабільний щонайменше впродовж 60 днів.



Фіг. 1



Фіг. 2