

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013112628/13, 21.03.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.03.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.03.2013

(45) Опубликовано: 27.10.2014 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2416389 C1, 20.04.2011. KR
1020120058321 A, 07.06.2012. WO 2009087254
A1, 16.07.2009. WO 2011004376 A1, 13.01.2011

Адрес для переписки:

117556, Москва, Варшавское шоссе, 90, кв.17,
Успенскому Сергею Алексеевичу

(72) Автор(ы):

Успенский Сергей Алексеевич (RU),
Хабаров Владимир Николаевич (RU),
Селянин Михаил Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Успенский Сергей Алексеевич (RU),
Хабаров Владимир Николаевич (RU)(54) ТВЕРДОФАЗНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМОГО БИОАКТИВНОГО
НАНОКОМПОЗИТА НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕЛАНИНОМ СОЛИ
ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к природным полимерам полисахаридов и может быть использовано в медицине. Получаемый водорастворимый биоактивный нанокompозит включает модифицированную соединением из ряда меланинов соль гиалуроновой кислоты в качестве матрицы и наночастицы золота как наполнитель. Способ предусматривает химическое взаимодействие твердофазных порошков соли гиалуроновой кислоты,

соединения из ряда меланинов, золотохлористоводородной кислоты или соли золота в условиях одновременного воздействия давления в пределах от 50 до 1000 МПа и деформации сдвига в механохимическом реакторе при температуре от -18° до 110°С. Изобретение позволяет получать водорастворимый биоактивный нанокompозит с высоким выходом целевого продукта и высоким содержанием золота в нем. 13 з.п. ф-лы, 18 пр.

RU 2 532 032 C1

RU 2 532 032 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 532 032**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.

C08B 37/08 (2006.01)

B82B 3/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013112628/13, 21.03.2013

(24) Effective date for property rights:
21.03.2013

Priority:

(22) Date of filing: 21.03.2013

(45) Date of publication: 27.10.2014 Bull. № 30

Mail address:

117556, Moskva, Varshavskoe shosse, 90, kv.17,
Uspenskomu Sergeju Alekseevichu

(72) Inventor(s):

Uspenskij Sergej Alekseevich (RU),
Khabarov Vladimir Nikolaevich (RU),
Seljanin Mikhail Anatol'evich (RU)

(73) Proprietor(s):

Uspenskij Sergej Alekseevich (RU),
Khabarov Vladimir Nikolaevich (RU)

(54) **SOLID-PHASE METHOD OF PRODUCING WATER-SOLUBLE BIOACTIVE NANOCOMPOSITE BASED ON MELANIN-MODIFIED HYALURONIC ACID SALT AND GOLD NANOPARTICLES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to natural polysaccharide polymers and can be used in medicine. The obtained water-soluble bioactive nanocomposite includes a melanin compound-modified hyaluronic acid salt as a matrix and gold nanoparticles as filler. The method includes chemical reaction of solid-phase hyaluronic acid powder, a melanin compound,

aurichlorohydric acid or a gold salt in conditions of simultaneous pressure action in the range of 50 to 1000 MPa and shearing deformation in a mechanochemical reactor at temperature of -18° to 110°C .

EFFECT: invention enables to obtain a water-soluble bioactive nanocomposite with high output of the end product and high content of gold.

4 cl, 18 ex

R U 2 5 3 2 0 3 2 C 1

R U 2 5 3 2 0 3 2 C 1

Изобретение относится к природным полимерам из класса полисахаридов, а именно к твердофазному способу получения биоактивного нанокompозита на основе соли гиалуроновой кислоты (ГК), меланина и наночастиц золота, который может найти применение в медицине, в частности фотон захватной терапии (ФЗТ), фототермической

5 терапии, фото- и радиосенсибилизации, химиотерапии, лечение ревматоидного артрита, антиВИЧ терапии, косметологии, эстетической дерматологии и пластической хирургии.

Известен способ синтеза наночастиц гадолиния, железа, никеля, меди, эрбия, европия, празеодимия, диспрозия, гольмия, хрома или марганца на основе меланина в растворе [патент US 5310539, 1994, Melanin-based agents for image enhancement].

10 Известен способ получения наночастиц благородных металлов и изготовления материалов и устройств, содержащих наночастицы (патент RU 2233791, Губин С.П. и др., публ. 2004.08.10). Данный способ получения наночастиц включает формирование двухфазной системы - молекулярного слоя на поверхности водной фазы, содержащего водонерастворимые металлоорганические молекулы прекурсора (использовались

15 соединения -ацетат палладия, $\text{Au}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)\text{Cl}$), и проведение процессов синтеза наночастиц металла в результате химических превращений исходных реагентов-предшественников под действием химических воздействий или химических и физических воздействий, или их комбинаций в мономолекулярном слое на поверхности жидкой фазы. При этом восстановитель (борогидрид натрия) вводили в водную фазу. Способ

20 изготовления материалов, содержащих наночастицы, заключается во введении указанных выше частиц в состав материала.

Известен твердофазный способ получения биоактивного нанокompозита [патент RU 2416389, опубл. в 2011 г.]. К недостаткам способа относятся: предварительная стадия получения сшитой соли гиалуроновой кислоты в виде пленки с использованием

25 ряда сшивающих агентов из класса эфиров; способ совмещает получение модифицированной ГК в твердом теле с напылением НЧ благородного металла в газовой фазе; заявленный способ позволяет получить композит со степенью наполнения $3 \cdot 10^{-2}$ до 10^{-1} мас.%, с недостаточной для решения проблем фото- и радиосенсибилизации, химиотерапии, лечение ревматоидного артрита, антиВИЧ терапии.

30 Из уровня техники не известен способ получения водорастворимого биоактивного нанокompозита на основе химически модифицированной соединениями из ряда меланинов соли ГК и наночастиц золота.

Задачей предлагаемого изобретения является создание экологически безопасного, принципиально нового способа получения водорастворимого биоактивного

35 нанокompозита на основе химически модифицированной соединениями из ряда меланинов соли ГК и наночастиц золота в одностадийном технологическом режиме в отсутствии жидкой среды, без больших энерго-, трудо- и водозатрат, и получение при этом целевых продуктов с высоким выходом и высоким содержанием золота.

40 Поставленная задача решается тем, что создан принципиально новый экологически безопасный способ получения водорастворимого биоактивного нанокompозита, включающего модифицированную соединением из ряда меланинов соль гиалуроновой кислоты в качестве матрицы и наночастицы золота как наполнитель, который заключается в том, что осуществляют химическое взаимодействие твердофазных

45 порошков соли гиалуроновой кислоты, соединения из ряда меланинов, золотохлористоводородной кислоты (ЗХВК) или соли золота в условиях одновременного воздействия давления в пределах от 50 до 1000 МПа и деформации сдвига в механохимическом реакторе при температуре от -18° до 110°C . Причем степень наполнения композита золотом (со степенью окисления 0, +2, +3) составляет от $5 \cdot 10^{-6}$ -5.

10^{-1} мас.% - до 80 мас.%. Наночастицы имеют размер от 1 до 50 нм.

В качестве соли гиалуроновой кислоты используют соль, выбранную из ряда: тетраалкиламмониевая, литиевая, натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, бариевая, цинковая, алюминиевая, медная, золотая или смешанная соль гиалуроновой кислоты

из вышеуказанного ряда или гидросоль гиалуроновой кислоты.

В частности, солью гиалуроновой кислоты является натриевая соль или смешанная соль или гидронатриевая соль.

В качестве соединения из ряда меланинов используют водорастворимый или нерастворимый феомеланин, эумеланин, алломеланин, синтетический или получаемый из природных источников. Отличительная особенность меланизированных структур является интенсивное парамагнитное поглощение в районе g-фактора свободного электрона с концентрацией неспаренных электронов больше 10^{17} спин на 1 г сухого вещества.

В качестве золотосодержащих реагентов используют золотохлористоводородную кислоту ($\text{HAuCl}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, где $n=3$ или 4), и соли золота - аураты: золотойодистоводородный калий ($\text{K}[\text{AuI}_4] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $n=3$ или 4), тетрахлораурат(III) калия ($\text{K}[\text{AuCl}_4]$, содержит 52% золота), тетрахлороаурат(III) аммония ($\text{NH}_4[\text{AuCl}_4]$, содержит 52% золота), тетрахлороаурат(III) натрия ($\text{Na}[\text{AuCl}_4] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, содержит 49% золота), тетрабромораурат(III) натрия ($\text{Na}[\text{AuBr}_4]$, содержит 33% золота), дицианоаурат калия ($\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_4]$, содержит 68,2% золота), тетрацианоаурат(III) калия ($\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_4]$, содержит 58% золота), дисульфитоаурат(I) аммония ($(\text{NH}_4)_3[\text{Au}(\text{SO}_3)_2]$, содержит 10% золота), бис(тиосульфато)аурат(I) натрия ($\text{Na}_3[\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, содержит 37%), хлоро(трифенилфосфан)золота(I) ($[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$, содержит 39% золота).

Мольное соотношение: соль гиалуроновой кислоты к соединению из ряда меланинов находится в пределах от 100:1 до 1:100.

Мольное соотношение золотохлористоводородной кислоты к соединению из ряда меланинов находится в пределах от 1:1000 до 1:4 соответственно.

Мольное соотношение золотойодистоводородного калия к соединению из ряда меланинов находится в пределах от 1:1000 до 1:8 соответственно.

Продолжительность воздействия давления и деформации сдвига, в частности, находится в пределах от 0,1 до 30 минут, в частности 6 минут при давлении 500 МПа. В качестве механохимического реактора можно использовать, в частности, наковальни Бриджмена или аппарат шнекового типа.

В случае осуществления процесса, где механохимическим реактором являются наковальни Бриджмена, реакционную смесь подвергают деформации сдвига путем изменения угла поворота нижней наковальни, в частности, в пределах от 50 до 350 градусов. При этом для лучшей реализации способа предпочтительно исходные реагенты предварительно гомогенизировать в смесителе при температуре от -18 до 5°C до получения однородной порошкообразной смеси. В данном случае можно использовать в качестве смесителя мельницу или смеситель шнекового типа, например двухшнековый экструдер.

В частности, механохимическим реактором является аппарат шнекового типа, например, выбранный из ряда: двухшнековый экструдер с однонаправленным вращением шнеков, двухшнековый экструдер с противоположно направленным вращением шнеков, двухшнековый экструдер с набором кулачков различного типа, например транспортные, запирающие, перетирающие.

Способ может быть реализован последовательно, например, сначала осуществляют химическое взаимодействие соли гиалуроновой кислоты вместе с соединением из ряда меланинов, после чего продукт подвергают взаимодействию с ЗХВК. При этом мольное соотношение: ГК к соединению из ряда меланинов или к сумме модифицируемых агентов находится в пределах от 100:1 до 1:100, а соотношение ЗХВК к соединению из ряда меланинов, находится в пределах от 1:1000 до 1:8 соответственно.

В реакционную смесь дополнительно можно вводить, по крайней мере, одну стабилизирующую добавку. В качестве стабилизирующей добавки используют вещество, выбранное из группы: карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), тетраалкиламмониевая, литиевая, натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, бариевая, цинковая, алюминиевая, медная, золотая или смешанная соль КМЦ из вышеуказанного ряда или гидросоль КМЦ, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза. Причем мольное соотношение: соль гиалуроновой кислоты к стабилизирующей добавке в пределах от 100:1 до 1:1.

Условия, при которых реализуется предлагаемый способ, позволяют осуществить одновременно или последовательно химическое взаимодействие исходных реагентов, а именно ЗХВК или соли золота, восстановленных в ходе синтеза до наноразмерного золота (0,+2,+3), с одной стороны, с гидроксильными группами соли (солей) ГК с образованием эфиров ГК и с другой стороны - с карбоксильными, amino-, o- гидрохиноновыми, o-хиноновыми и семихиноновыми, индолхиноновыми группами соединения из ряда меланинов - с образованием стабильных хелатных поликомплексов меланин-золото-ГК, меланин-ГК-золото, меланин-золото, ГК-золото и их смесей.

Такие поликомплексы по стабильности в целом не уступают ковалентно связанным системам, так как содержат периодически повторяющиеся полихелатные фрагменты, распределенные по макроцепям макрокомплекса.

О количественном выходе целевых продуктов судили по данным ИК-Фурье спектрального анализа исходных реагентов и продуктов реакции. Установлено, что в спектрах этих продуктов полосы в области $1650-1590\text{ см}^{-1}$ подтверждают наличие большого количества сопряженных систем в исследуемых препаратах меланина, а изменения характера полос в области $3430-3370\text{ см}^{-1}$ соответствующие колебаниям -ОН групп в сторону $418, 441, 445\text{ см}^{-1}$ соответствующие колебаниям Au-0. Размер наночастиц благородных металлов оценивался по положению максимума поглощения разбавленных коллоидных растворов (гидрогелей) в УФ-спектрах [Л.А. Дыкман, В.А. Богатырев, С.Ю. Щеголев, Н.Г. Хлебцов. ЗОЛОТЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ. Синтез, свойства, биомедицинское применение. М., Наука. 2008, стр.46].

Изобретение может быть проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1. 6,0 г ($15 \cdot 10^{-3}$ моля) порошкообразной натриевой соли ГК, 1,0 г ($1 \cdot 10^{-2}$ моля) феомеланина и 2,0 г ($5 \cdot 10^{-3}$ моля) золотохлористоводородной кислоты (ЗХВК) гомогенизируют в мельнице при -18°C в течение 10-15 мин. Затем однородную порошкообразную смесь подают в зону питания двухшнекового экструдера, где материал захватывают транспортирующие элементы и перемещают его по длине цилиндра при вращении. Во второй и третьей зоне материал подвергается деформации сдвига, благодаря смесительным элементам, состоящим из кулачков, набранных по пять штук с углом поворота между кулачками 45° , 90° и 45° (обратный). Размещение элементов под разными углами способствует образованию запоров в движении материала и вследствие этого его лучшему перемешиванию и большим физическим воздействиям.

Экструдер имеет измеритель скорости вращения шнеков, показания которого пропорциональны величине потребляемого напряжения, и измерителем нагрузки на шнеках, показывающим величину постоянного тока привода.

Процесс проводится при автоматической загрузке материала в токе азота, скорость подачи реакционной смеси поддерживалась такой, чтобы удерживать заданный уровень нагрузки на шнеках. Скорости вращения шнеков выбирали в пределах от 20 до 200 об·мин⁻¹. Нагрузка (по току) без нагрузки - 5 А, а в режиме твердотельного реакционного смешения оптимально поддерживается 10÷25 А. Температура в первой зоне 5°С, во второй 110°С, в третьей зоне 5°С. Продолжительность процесса составляет 3 минуты при давлении 100 МПа. Выход продукта составляет 8,8 г (98,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,4 мас.%.
10

Пример 2. 6,0 г ($15 \cdot 10^{-3}$ моля) порошкообразной натриевой соли ГК, 1,0 г ($1 \cdot 10^{-2}$ моля) эумеланина и 2,0 г ($25 \cdot 10^{-4}$ моля) золотойодистоводородного калия ($K[AuI_4] \cdot nH_2O$, n=3 или 4) гомогенизируют в мельнице при -5°С в течение 10-15 мин. Затем однородную порошкообразную смесь подают в зону питания двухшнекового экструдера, где материал захватывают транспортирующие элементы и перемещают его по длине цилиндра при вращении. Во второй и третьей зоне материал подвергается деформации сдвига, благодаря смесительным элементам, состоящим из кулачков, набранных по пять штук с углом поворота между кулачками 45°, 90° и 45° (обратный). Размещение элементов под разными углами способствует образованию запоров в движении материала и вследствие этого его лучшему перемешиванию и большим физическим воздействиям.
20

Экструдер имеет измеритель скорости вращения шнеков, показания которого пропорциональны величине потребляемого напряжения, и измерителем нагрузки на шнеках, показывающим величину постоянного тока привода.
25

Процесс проводится при автоматической загрузке материала в токе азота, скорость подачи реакционной смеси поддерживалась такой, чтобы удерживать заданный уровень нагрузки на шнеках. Скорости вращения шнеков выбирали в пределах от 20 до 200 об·мин⁻¹. Нагрузка (по току) без нагрузки - 5 А, а в режиме твердотельного реакционного смешения оптимально поддерживается 30-40 А. Температура в первой зоне 0°С, во второй 110°С, в третьей зоне 5°С. Продолжительность процесса составляет 3 минуты при давлении 200 МПа. Выход продукта составляет 8,8 г (98,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,4 мас.%.
30
35

Пример 3. Выполнен аналогично примеру 1, однако в отличие от него берут алломеланин в количестве 2,0 г ($2 \cdot 10^{-2}$ моля), а ЗХВК берут в количестве 2,0 г ($5 \cdot 10^{-3}$ моля). Выход продукта составляет 3,76 г (94%). Максимум поглощения составляет 522 нм, что соответствует величине 12 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 26,5 мас.%.
40

Пример 4. Выполнен аналогично примеру 2, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята смешанная натриево-кальциевая соль при мольном соотношении натрий:кальций = 2:1. Выход продукта составляет 8,8 г (98,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,4 мас.%.
45

Пример 5. Выполнен аналогично примеру 1, однако в отличие от него вместо

натриевой соли ГК взята смешанная натриевая-алюминиевая соль при мольном соотношении натрий:алюминий =3:1. Выход продукта составляет 8,6 г (95,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,6 мас. %.

5 Пример 6. Выполнен аналогично примеру 2, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята смешанная натриевая-цинковая соль при мольном соотношении натрий:цинк =2:1. Выход продукта составляет 8,8 г (97,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,4 мас. %.

10 Пример 7. Выполнен аналогично примеру 2, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята смешанная натриевая-медная соль при мольном соотношении натрий:медь =2:1. Выход продукта составляет 8,6 г (96,0%), Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,6 мас. %.

15 Пример 8. Выполнен аналогично примеру 2, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята гидронатриевая соль при мольном соотношении натрий:водород =1:1. Выход продукта составляет 8,8 г (98,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,4 мас. %.

20 Пример 9. Выполнен аналогично примеру 1, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята смешанная натриевая-золотая соль при мольном соотношении натрий : золото =3:1. Композицию гомогенизируют в мельнице при 5°C в течение 10-15 мин. Скорости вращения шнеков в пределах от 60 до 200 об·мин⁻¹. Нагрузка (по току) без нагрузки - 5 А, а в режиме твердотельного реакционного смешения оптимально
25 поддерживается 30÷35 А. Температура в первой зоне 5°C, во второй 110°C, в третьей зоне 5°C. Продолжительность процесса составляет 3 минуты при давлении 500 МПа. Выход продукта составляет 8,8 г (98,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения
30 композита золотом составляет 11,4 мас. %.

35 Пример 10. Выполнен аналогично примеру 2, однако в отличие от него берем 300,0 г ($75 \cdot 10^{-2}$ моля) порошкообразной натриевой соли ГК, 50,0 г ($5 \cdot 10^{-1}$ моля) эумеланина и 100,0 г ($125 \cdot 10^{-3}$ моля) золотойодистоводородного калия ($K[AuI_4] \cdot nH_2O$, n=3 или 4),
40 50,0 г ($21 \cdot 10^{-2}$ моля) натриевой соли КМЦ. Композицию гомогенизируют в мельнице при 5°C в течение 10-15 мин. Скорости вращения шнеков в пределах от 30 до 100 об·мин⁻¹. Нагрузка (по току) без нагрузки - 5 А, а в режиме твердотельного реакционного смешения оптимально поддерживается 25÷30 А. Температура в первой, второй и третьей зоне 5°C. Цикл повторяется 3 раз. Температурный режим на 4-м прогоне составляет - в первой зоне 5°C, во второй 105°C, в третьей зоне 5°C. Продолжительность процесса составляет ~15 минут при давлении 300 МПа. Выход продукта составляет 499,5 г (~100,0%). Максимум поглощения составляет 504 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 5 мас. %.

45 Пример 11. Выполнен аналогично примеру 2, однако в отличие от него берем 300,0 г ($75 \cdot 10^{-2}$ моля) порошкообразной натриевой соли ГК, 100,0 г ($5 \cdot 10^{-1}$ моля) эумеланина, 25,0 г ($10,5 \cdot 10^{-2}$ моля) натриевой соли КМЦ, 25,0 г натриевой соли ГПЦ ($5,5 \cdot 10^{-3}$ моля), гомогенизируем в мельнице при 20°C в течение 10-15 мин. Скорости вращения шнеков

в пределе от 20 до 100 об·мин⁻¹. Нагрузка (по току) без нагрузки - 5 А, а в режиме твердотельного реакционного смешения оптимально поддерживается 40÷45 А.

Температура в первой, второй и третьей зоне 50°С. Цикл повторяется 3 раза.

5 Температурный режим на 4-м прогоне составляет в первой зоне - 15°С, во второй - 15°С, в третьей зоне - 15°С. На 4-м прогоне к реакционной смеси добавляется ДМСО до 10% от массы композиции и дозируется золотойодистоводородный калий ($K[AuI_4] \cdot nH_2O$, $n=3$ или 4) в количестве 100,0 г ($125 \cdot 10^{-3}$ моля). Цикл повторяется 4 раза.

10 Температурный режим в последующих двух циклах составляет в первой зоне 105°С, во второй - 110°С, в третьей зоне - 15°С. Общая продолжительность процесса составляет - 30 минут при давлении 400 МПа. Выход продукта составляет 544,5 г (~100,0%).

Максимум поглощения составляет 510 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 9,2 мас. %.

15 Пример 12. 120,0 мг ($3 \cdot 10^{-4}$ моля) порошкообразной натриевой соли ГК, 20,0 мг ($2 \cdot 10^{-4}$ моля) алломеланина и 40,0 мг ($1 \cdot 10^{-4}$ моля) золотохлористоводородной кислоты (ЗХВК) гомогенизируют в мельнице при - 10°С в течение 10-15 мин. Затем однородную порошкообразную смесь помещают на нижнюю наковальню Бриджмена (диаметр рабочей поверхности =3 см), накрывают верхней наковальней, наковальни ставят под пресс и подвергают давлению 200 МПа при 20°С при угле поворота нижней наковальни 250° в течение 1 мин. Далее снимают давление, вынимают наковальни из-под пресса. Выход продукта составляет 176,4 мг (98,0%), Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,4 мас. %.

25 Пример 13. 120,0 мг ($3 \cdot 10^{-4}$ моля) порошкообразной натриевой соли ГК, 20,0 мг ($2 \cdot 10^{-4}$ моля) алломеланина и 40,0 мг ($5 \cdot 10^{-5}$ моля) золотойодистоводородного калия ($K[AuI_4] \cdot nH_2O$, $n=3$ или 4) гомогенизируют в мельнице при 5°С в течение 10-15 мин. Затем однородную порошкообразную смесь помещают на нижнюю наковальню Бриджмена (диаметр рабочей поверхности =3 см), накрывают верхней наковальней, наковальни ставят под пресс и подвергают давлению 450 МПа при 90°С при угле поворота нижней наковальни 200° в течение 30 сек. Далее снимают давление, вынимают наковальни из-под пресса. Выход продукта составляет 176,4 мг (98,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,4 мас. %.

35 Пример 14. Выполнен аналогично примеру 12, однако в отличие от него алломеланина берут в количестве 2,00 мг ($2 \cdot 10^{-5}$ моля), а ЗХВК берут в количестве 2,00 мг ($5 \cdot 10^{-6}$ моля). Выход продукта составляет 124,00 мг (100%). Максимум поглощения составляет 490 нм, что соответствует величине 1 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 0,8 мас. %.

40 Пример 15. Выполнен аналогично примеру 13, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята смешанная натриево-кальциевая соль при мольном соотношении натрий:кальций =2:1. Выход продукта составляет 176,4 мг (98,0%). Максимум поглощения составляет 513 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,4 мас. %.

45 Пример 16. Выполнен аналогично примеру 12, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята смешанная натриевая-алюминиевая соль при мольном соотношении натрий:алюминий =3:1. Выход продукта составляет 171,0 мг (95,0%).

Максимум поглощения составляет 517 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,7 мас. %.

5 Пример 17. Выполнен аналогично примеру 13, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята смешанная натриевая-цинковая соль при мольном соотношении натрий:цинк =2:1. Выход продукта составляет 174,6 мг (97,0%). Максимум поглощения составляет 514 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,5 мас. %.

10 Пример 18. Выполнен аналогично примеру 12, однако в отличие от него вместо натриевой соли ГК взята смешанная натриевая-медная соль при мольном соотношении натрий:медь =2:1. Выход продукта составляет 172,8 мг (96,0%). Максимум поглощения составляет 515 нм, что соответствует величине 5 нм для размера частиц золота. Степень наполнения композита золотом составляет 11,6 мас. %.

15 Приведенные примеры убедительно показывают, что создан универсальный экологически безопасный способ, позволяющий получать водорастворимый биоактивный нанокompозит, включающий модифицированную соединением из ряда меланинов соль гиалуроновой кислоты в качестве матрицы и наночастицы золота как наполнитель, в одностадийном технологическом режиме в отсутствии жидкой среды с получением целевых продуктов с высоким выходом. Способ не требует больших энерго-, трудо- и водозатрат, позволяет использовать в качестве исходных реагентов самые

20 разнообразные, в том числе водонерастворимые, соли ГК. Достигнуто значительное увеличение эффективности действия биоактивного нанокompозита, в частности нетоксичность, туморотропность, невысокая вязкость при внутривенном применении соразмерна значению вязкости крови здорового человека 3-5 мПа·с, обладает высокой стабильностью, с точно известной концентрацией основных

25 компонентов. Также достигнута высокая концентрация золота (>10 мг/г-ткани) биоактивного нанокompозита, что позволяет реализовать принцип ФЗТ, фототермической терапии, фото- и радиосенсибилизации, химиотерапии, лечение ревматоидного артрита, антиВИЧ терапии.

30 Формула изобретения

1. Способ получения водорастворимого биоактивного нанокompозита, включающего модифицированную соединением из ряда меланинов соль гиалуроновой кислоты в качестве матрицы и наночастицы золота как наполнитель, заключающийся в том, что осуществляют химическое взаимодействие твердофазных порошков соли гиалуроновой

35 кислоты, соединения из ряда меланинов, золотохлористоводородной кислоты или соли золота в условиях одновременного воздействия давления в пределах от 50 до 1000 МПа и деформации сдвига в механохимическом реакторе при температуре от -18° до 110°С.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что солью гиалуроновой кислоты является соль из ряда: тетраалкиламмониевая, литиевая, натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, бариевая, цинковая, алюминиевая, медная, золотая, или смешанная соль

40 гиалуроновой кислоты из вышеуказанного ряда, или гидросоль гиалуроновой кислоты.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что солью гиалуроновой кислоты является натриевая соль.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что солью гиалуроновой кислоты является

45 смешанная соль.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение из ряда меланинов выбрано из группы: феомеланин, эумеланин, алломеланин.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что солью золота является

золотойодистоводородный калий.

7. Способ по п.2, отличающийся тем, что мольное соотношение: соль гиалуроновой кислоты к соединению из ряда меланинов находится в пределах от 100:1 до 1:100.

5 8. Способ по п.1, отличающийся тем, что мольное соотношение золотохлористоводородной кислоты к соединению из ряда меланинов находится в пределах от 1:1000 до 1:4 соответственно.

9. Способ по п.6, отличающийся тем, что мольное соотношение золотойодистоводородный калий к соединению из ряда меланинов находится в пределах от 1:1000 до 1:8 соответственно.

10 10. Способ по п.1, отличающийся тем, что продолжительность воздействия давления и деформации сдвига находится в пределах от 0,1 до 30 минут.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно вводят стабилизирующую добавку, выбранную из группы: карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), тетраалкиламмониевая, литиевая, натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, бариевая,
15 цинковая, алюминиевая, медная, золотая или смешанная соль КМЦ из вышеуказанного ряда или гидросоль КМЦ, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что мольное соотношение: соль гиалуроновой кислоты к стабилизирующей добавке в пределах от 100:1 до 1:1.

13. Способ по п.1, отличающийся тем, что механохимическим реактром является:
20 двухшнековый экструдер с однонаправленным вращением шнеков или двухшнековый экструдер с противоположно направленным вращением шнеков или двухшнековый экструдер с набором транспортных или запирающих или перетирающих кулачков.

14. Способ по п.1, отличающийся тем, что механохимическим реактром являются наковальни Бриджмена, при этом деформацию сдвига осуществляют путем изменения
25 угла поворота нижней наковальни.

30

35

40

45