



(19) **KG** (51) A61N 5/067 (2014.01) **1636** (13) (2014.01) **C1**
A61K 41/00 (2014.01)
B82B 1/00 (2014.01)

(46) **30.06.2014**

(19) **KG** (11) **1636** (13) **C1** (46) **30.06.2014**

(21) 20130041.1

(22) 29.05.2013

(46) 30.06.2014, Бюл. №6

(71) (73) Кыргызско - Российский Славянский университет (KG)

(72) Молдосанов К.А.; Постников А.В. (KG)

(56) Патент US №6344272, B1, кл. A61K 41/00, B01J 13/02, B22F 1/00, 1/02, 2002

(54) **Наночастица для лазерной гипертермии**

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
И ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(57) Наночастица для лазерной гипертермии относится к средствам для обеспечения лазерной

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя

гипертермии в онкологии и может быть использована в экспериментальных исследованиях терапевтических воздействий на опухоли для оценки противоопухолевого действия наночастиц металлов.

Техническая задача - упрощение структуры наночастицы при обеспечении эффективного поглощения фотонов и снижении стоимости наночастицы.

Поставленная задача решается за счет того, что наночастица для лазерной гипертермии в виде матрицы из атомов биосовместимого металла размером от 1 нм до 300 нм дополнительно содержит атомы лигатуры, распределенные в ней произвольно.

В качестве матрицы из атомов биосовместимого металла использована матрица золота, а в качестве атомов лигатуры использованы атомы молибдена и/или tantalа, и/или железа.

В качестве матрицы из атомов биосовместимого металла использована матрица tantalа, а в качестве атомов лигатуры использованы атомы железа. 1 н.п. ф., 2 з.п. ф., 5 фиг.

(21) 20130041.1

(22) 29.05.2013

(46) 30.06.2014, Bull. number 6

(71) (73) Kyrgyz - Russian Slavic University (KG)

(72) Moldosanov K.A.; Postnikov A.V. (KG)

(56) Patent US № 6344272, B1, cl. A61K 41/00, B01J 13/02, B22F 1/00, 1/02, 2002

(54) **Nanoparticle for laser hyperthermia**

(57) Nanoparticle for the laser hyperthermia refers to the means for providing of laser hyperthermia in oncology and can be used in experimental studies of therapeutic impacts on tumors for evaluation of anti-tumor effect of metal nanoparticles.

Technical problem – is simplification of the nanoparticle's structure with the effective photon absorption and reduction of the nanoparticle cost.

The stated problem is solved by the fact that nanoparticle for the laser hyperthermia in a form of matrix of biocompatible metal atoms of size from 1 nm to 300 nm, which additionally comprises a ligature atoms, distributed randomly in it.

Matrix of gold is used as the matrix of biocompatible metal atoms of the used gold atoms, and atoms of molybdenum and/or tantalum and/or iron are used as ligature atoms.

Matrix of tantalum is used as a matrix of biocompatible metal atoms, and iron atoms are used as ligature. 1 independ. claim, 2 depend. claims., 5 figures.

Изобретение относится к средствам для обеспечения лазерной гипертермии в онкологии и может быть использовано в экспериментальных исследованиях терапевтических воздействий на опухоли для оценки противоопухолевого действия наночастиц металлов.

Известен термосенсибилизатор для лазерной гипертермии и способ его получения (патент RU №2474443, C1, кл. A61N 5/067, B82B 1/00, A61K 31/13, 31/375, 31/74, 33/38, A61P 35/00, 2013), по которому термосенсибилизатор для лазерной гипертермии представляет собой сусpen-

зию золотых нано-стержней длиной 30-45 нм и толщиной 9-12 нм, снабженных покрытием из молекул полиэтиленгликоля.

Недостатком известного термосенсибилизатора для лазерной гипертермии является сложная структура наночастицы - в виде наностержня в оболочке из молекул полиэтиленгликоля. Необходимость соблюдения размеров и формы наночастиц (наностержней) требует контроля как их размеров, так и соотношения длины и диаметра. Нанесение покрытия из молекул полиэтиленгликоля усложняет технологию производства таких наночастиц, что повышает их стоимость.

Известен способ индуцирования локальной гипертермии в клетке или ткани (патент US №6530944, B2, кл. A61N 5/06, 2003), включающий стадию доставки наночастиц в упомянутую клетку или ткань и стадию, на которой наночастицы подвергаются действию инфракрасного излучения. Для локальной гипертермии используются наночастицы, представляющие собой ядро из изолятора или полупроводника, на которое нанесена оболочка металла, например, золота.

Недостатком этого изобретения является сложная структура наночастиц, требующая контроля как радиуса ядра, так и толщины оболочки.

За прототип выбрана наночастица для гипертермии (патент US № 6344272, B1, кл. A61K 41/00, B01J 13/02, B22F 1/00, 1/02, 2002), состоящая по крайней мере из одного непроводящего слоя-ядра и, по крайней мере, одного проводящего слоя-оболочки, причём слой-оболочка непосредственно примыкает к слою-ядру и независимо нанесен в виде наслоения на него. Толщина слоя-оболочки не ограничена вследствие объёмных диэлектрических свойств материала, включающего проводящий слой-оболочку, при этом наночастица имеет максимальную экстинкцию на длине волны между 300 нм и 20 мкм.

Недостатком известной наночастицы для гипертермии является ее сложная структура и специальная форма - в виде вытянутого эллипсоида вращения, необходимая для обеспечения наилучших условий возбуждения плазмонов в оболочке. Такая форма наночастицы требует строгого соблюдения технологии ее изготовления - для обеспечения номинальных размеров ядра, толщины золотой оболочки, а также соотношения размеров полуосей эллипсоида, что повышает стоимость наночастицы.

Техническая задача - упрощение структуры наночастицы при обеспечении эффективного поглощения фотонов и снижении стоимости наночастицы.

Поставленная задача решается за счет того, что наночастица для лазерной гипертермии в виде матрицы из атомов биосовместимого металла размером от 1 нм до 300 нм дополнительно содержит атомы лигатуры, распределенные в ней произвольно.

В качестве матрицы из атомов биосовместимого металла использована матрица золота, а в качестве атомов лигатуры использованы атомы молибдена и/или тантала, и/или железа.

В качестве матрицы из атомов биосовместимого металла использована матрица тантала, а в качестве атомов лигатуры использованы атомы железа.

Атомы лигатуры в матрице из атомов биосовместимого металла формируют электронную структуру с повышенной плотностью состояний электронов на уровне Ферми E_F биосовместимого металла, а также в области энергий электронов от $E_F + 1,3$ эВ до $E_F + 1,9$ эВ. Это способствует более эффективному преобразованию энергии фотонов из окна прозрачности биологической ткани в теплоту - за счёт повышения вероятности поглощения фотонов вследствие возбуждения фотонами фермиевских электронов и перевода их на уровень при энергиях на 1,3-1,9 эВ выше уровня Ферми. А повышенная плотность состояний электронов на уровне Ферми увеличивает вероятность рассеяния возбужденных электронов и передачу их энергии фононам (вibrationным модам атомов наночастицы), то есть способствует более эффективному нагреву наночастицы за счет генерации в ней джоулева тепла. При этом наночастица может иметь произвольную форму и структуру, что снижает ее стоимость.

Наночастица для лазерной гипертермии иллюстрируется чертежом, где на фиг. 1 изображен фрагмент наночастицы; на фиг. 2 - график локальной плотности состояний (далее ЛПС) электронов как функция энергии ($E - E_F$) для двух проекций спина для атома лигатуры из молибдена (Mo) в матрице из золота; на фиг. 3 - то же для атома лигатуры из тантала (Ta) в матрице из золота; на фиг. 4 - то же для атома лигатуры из железа (Fe) в матрице из золота; на фиг. 5 - то же для атома лигатуры из железа (Fe) в матрице из тантала (Ta).

Наночастица для лазерной гипертермии (фиг. 1) состоит из матрицы из атомов 1 биосовместимого материала, например золота, и атомов 2 лигатуры, которые произвольно распределены в матрице. На фиг. 2 представлен график ЛПС как функция энергии ($E - E_F$) для двух проекций спина для атома лигатуры из молибдена (Mo) в матрице из биосовместимого золота. В

этой системе электронная структура содержит пик ЛПС при энергии на 1,5 эВ выше уровня Ферми, что допускает переходы электронов с уровня Ферми на этот пик. Таким образом, эта наночастица поглощает фотоны с энергией 1,5 эВ, то есть в пределах окна прозрачности биоткани.

На фиг. 3 представлен график ЛПС как функция энергии ($E - E_F$) для двух проекций спина для атома лигатуры из тантала Та в матрице из биосовместимого золота. В этой системе электронная структура характеризуется повышенной плотностью состояний в области энергий на 1,3-1,9 эВ выше уровня Ферми, а также мощным пиком ЛПС на уровне Ферми. Таким образом, эта наночастица поглощает фотоны с энергиями 1,3-1,9 эВ, то есть в пределах окна прозрачности биоткани.

На фиг. 4 представлен график ЛПС как функция энергии ($E - E_F$) для двух проекций спина для атома лигатуры из железа Fe в матрице из биосовместимого золота. В этой системе электронная структура характеризуется мощным пиком ЛПС на уровне Ферми и повышенной плотностью состояний в области энергий на 1,3-1,9 эВ выше уровня Ферми. Таким образом, эта наночастица поглощает фотоны с энергиями 1,3-1,9 эВ, то есть в пределах окна прозрачности биоткани.

На фиг. 5 представлен график ЛПС как функция энергии ($E - E_F$) для двух проекций спина для атома лигатуры из железа Fe в матрице из биосовместимого тантала. В этой системе электронная структура содержит пик ЛПС при энергии на 1,3 эВ выше уровня Ферми, что допускает переходы электронов с уровня Ферми на этот пик. Таким образом, эта наночастица поглощает фотоны с энергией 1,3 эВ, то есть в пределах окна прозрачности биоткани. Повышенная плотность состояний на уровне Ферми также способствует повышению вероятности поглощения фотонов в пределах окна прозрачности биоткани.

Наночастица работает (нагревается) следующим образом.

При лазерной гипертермии в наночастице с матрицей из золота и с атомами лигатуры из молибдена (фиг. 2), в соответствии с её ЛПС с пиком при энергии на 1,5 эВ выше уровня Ферми, фотон излучения с энергией 1,5 эВ возбуждает электрон с уровня Ферми E_F на пик ЛПС при энергии $E_F + 1,5$ эВ. Далее возбужденный электрон рассеивается на фермиевских электронах и теряет энергию, полученную от фотона, при множестве актов рассеяния. В результате множества последовательных актов рассеяния, энергия электрона постепенно приближается к области энергий фононов. Теперь электрон способен возбудить фонон, вибрационные колебания атомов наночастицы, - в результате наночастица нагревается.

При лазерной гипертермии в наночастице с матрицей из золота и с атомами лигатуры из тантала (фиг. 3), в соответствии с её ЛПС, характеризующейся повышенной плотностью состояний в области энергий на 1,3-1,9 эВ выше уровня Ферми и мощным пиком на уровне Ферми, фотоны с энергиями 1,3-1,9 эВ возбуждают фермиевские электроны с уровня Ферми E_F на состояния электронов в области энергий от $E_F + 1,3$ эВ до $E_F + 1,9$ эВ. Далее возбужденные электроны рассеиваются на других фермиевских электронах и теряют энергию, полученную от фотонов, при множестве актов рассеяния. В результате электроны возбуждают фононы, и наночастица нагревается.

При лазерной гипертермии в наночастице с матрицей из золота и с атомами лигатуры из железа (фиг. 4), в соответствии с её ЛПС, характеризующейся мощным пиком на уровне Ферми и повышенной плотностью состояний в области энергий на 1,3-1,9 эВ выше уровня Ферми, фотоны с энергиями 1,3-1,9 эВ возбуждают фермиевские электроны с уровня Ферми E_F на состояния электронов в области энергий от $E_F + 1,3$ эВ до $E_F + 1,9$ эВ. Далее возбужденные электроны рассеиваются на других фермиевских электронах и теряют энергию, полученную от фотонов, при множестве актов рассеяния. В результате электроны возбуждают фононы, и наночастица нагревается.

При лазерной гипертермии в наночастице с матрицей из тантала с атомами лигатуры из железа (фиг. 5), в соответствии с её ЛПС, характеризующейся пиком при энергии на 1,3 эВ выше уровня Ферми, фотон с энергией 1,3 эВ возбуждает фермиевский электрон с уровня Ферми E_F на пик ЛПС при энергии $E_F + 1,3$ эВ. Далее возбужденный электрон рассеивается на фермиевских электронах и теряет энергию, полученную от фотона, при множестве актов рассеяния. В результате электроны возбуждают фоном, и наночастица нагревается.

При лазерной гипертермии в наночастице с матрицей из золота с атомами лигатуры из молибдена и тантала, в соответствии с ЛПС этих атомов лигатуры (фиг. 2 и фиг. 3), фотон с энергией 1,5 эВ возбуждает фермиевский электрон с уровня Ферми E_F на пик ЛПС на атомах молибдена при энергии $E_F + 1,5$ эВ, а фотоны с энергиями 1,3-1,9 эВ возбуждают фермиевские

электроны с уровня Ферми E_F на состояния электронов на атомах тантала в области энергий от $E_F + 1,3$ эВ до $E_F + 1,9$ эВ. Благодаря пикам ЛПС при энергии $E_F + 0,4$ эВ у атомов молибдена и на уровне Ферми, и при энергии $E_F + 1,0$ эВ у атомов тантала, интенсивность рассеяния возбужденных электронов будет выше, чем в описанных выше примерах реализации с атомами лигатуры из одного металла.

В результате электроны интенсивнее возбуждают фононы, и наночастица нагревается интенсивнее, чем в вышеописанных примерах реализации.

При лазерной гипертермии в наночастице с матрицей из золота с атомами лигатуры из молибдена и железа, в соответствии с ЛПС этих атомов лигатуры (фиг. 2 и фиг. 4), фотоны с энергией 1,5 эВ возбуждают фермиевские электроны с уровня Ферми E_F на пик ЛПС на атомах молибдена при энергии $E_F + 1,5$ эВ, а фотоны с энергиями 1,3-1,9 эВ возбуждают фермиевские электроны с уровня Ферми E_F на состояния электронов в области энергий от $E_F + 1,3$ эВ до $E_F + 1,9$ эВ на атомах железа. Благодаря пикам ЛПС при энергии $E_F + 0,4$ эВ у атомов молибдена и на уровне Ферми у атомов железа, интенсивность рассеяния возбужденных электронов будет выше, чем в описанных выше примерах реализации с атомами лигатуры из одного металла. В результате электроны интенсивнее возбуждают фононы, и наночастица нагревается интенсивнее, чем в вышеописанных примерах реализации с атомами лигатуры из одного металла.

При лазерной гипертермии в наночастице с матрицей из золота с атомами лигатуры из молибдена, тантала и железа, в соответствии с ЛПС этих атомов лигатуры (фиг. 2 - фиг. 4), фотоны с энергиями 1,5 эВ возбуждают фермиевские электроны с уровня Ферми E_F на пик ЛПС на атомах молибдена при энергии $E_F + 1,5$ эВ, фотоны с энергиями 1,3 - 1,9 эВ возбуждают фермиевские электроны с уровня Ферми E_F на состояния электронов на атомах тантала и железа в области энергий от $E_F + 1,3$ эВ до $E_F + 1,9$ эВ. Благодаря пикам ЛПС при энергии $E_F + 0,4$ эВ у атомов молибдена, на уровне Ферми и при энергии $E_F + 1,0$ эВ у атомов тантала, а также на уровне Ферми у атомов железа, интенсивность рассеяния возбужденных электронов будет выше, чем во всех описанных выше примерах реализации. В результате электроны интенсивнее возбуждают фононы, и наночастица нагревается интенсивнее, чем во всех вышеописанных примерах реализации.

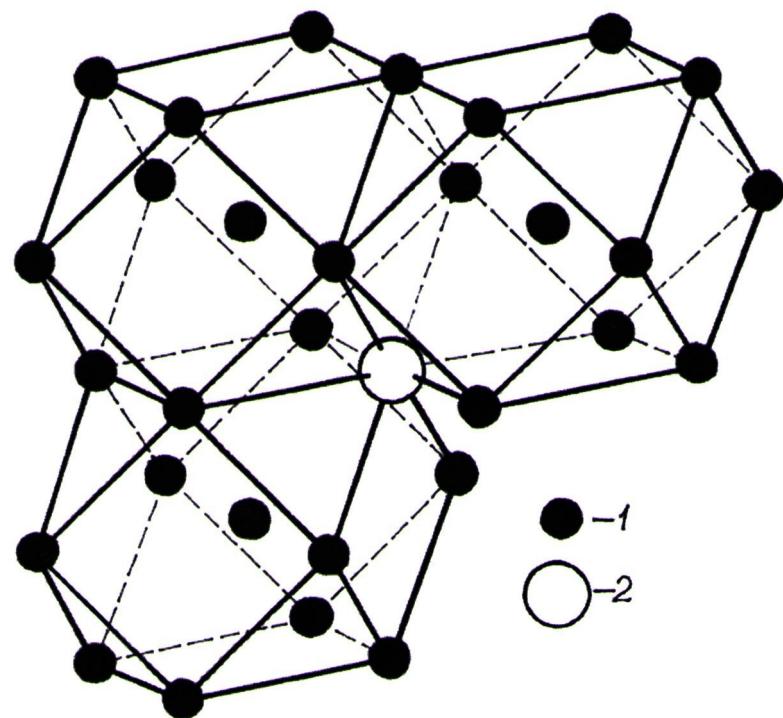
Использование наночастиц для лазерной гипертермии предлагаемой конструкции благодаря упрощению технологии производства и снижению их стоимости повысит доступность наночастиц как лекарственного средства для более широкого круга пациентов, кому показаны терапевтические процедуры с лазерной гипертермией.

Формула изобретения

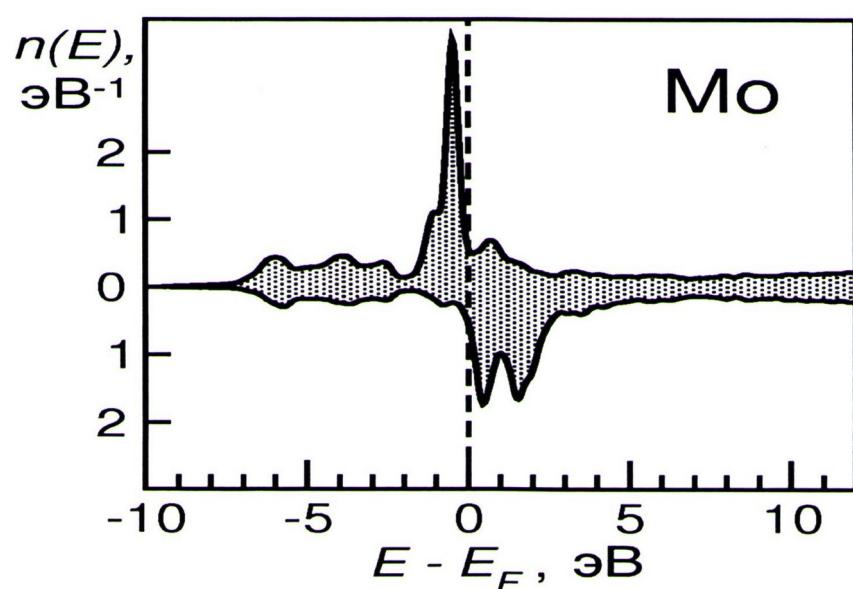
1. Наночастица для лазерной гипертермии в виде матрицы из атомов биосовместимого металла размером от 1 нм до 300 нм, отличающаяся тем, что матрица дополнительно содержит атомы лигатуры, распределенные в ней произвольно.

2. Наночастица по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве матрицы из атомов биосовместимого металла использована матрица золота, а в качестве атомов лигатуры использованы атомы молибдена и/или тантала, и/или железа.

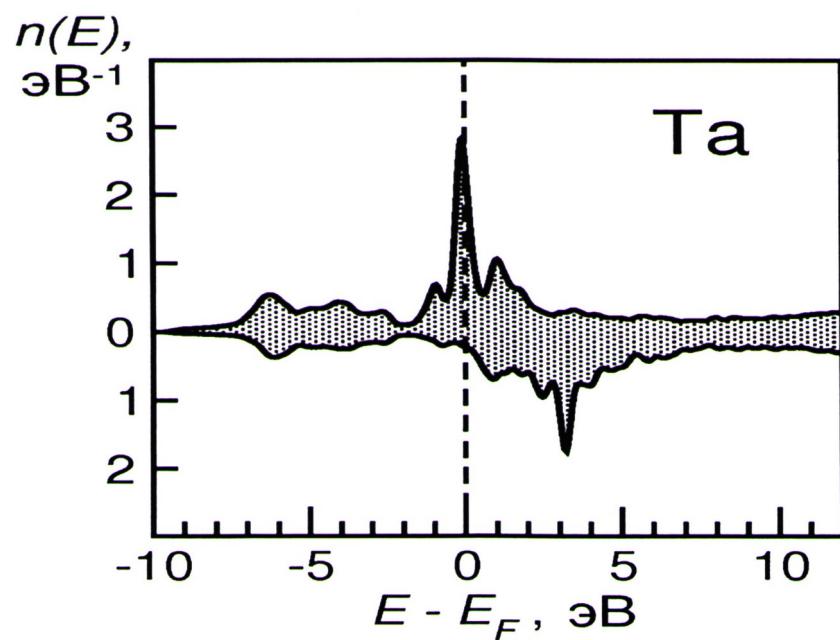
3. Наночастица по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве матрицы из атомов биосовместимого металла использована матрица тантала, а в качестве атомов лигатуры использованы атомы железа.



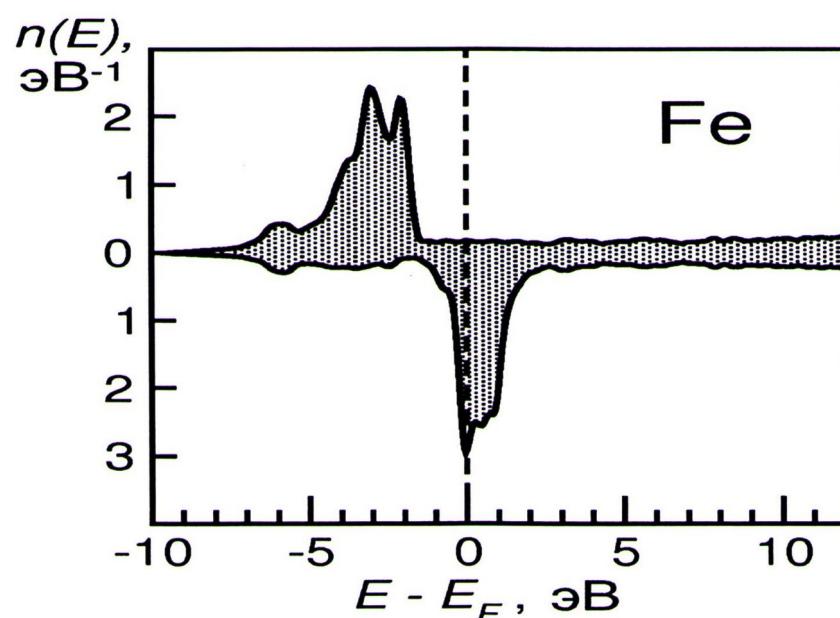
Фиг. 1



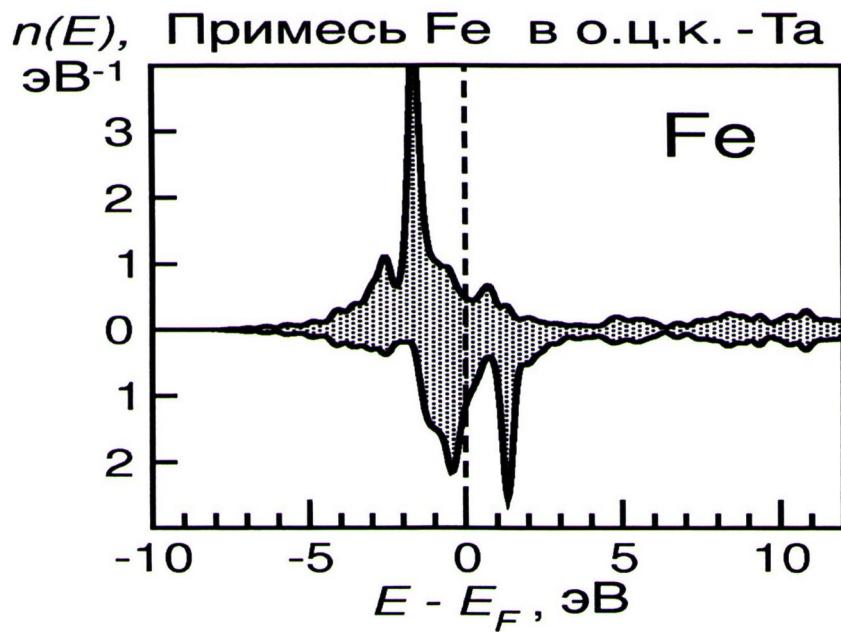
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03