



(51) МПК
A61K 31/12 (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01)
B82B 3/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
C01F 17/235 (2020.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/12 (2025.08); A61K 47/69 (2025.08); A61K 47/6923 (2025.08); B82B 3/00 (2025.08); B82Y 5/00 (2025.08); C01F 17/235 (2025.08)

(21)(22) Заявка: 2024119797, 15.07.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.07.2024

Дата регистрации:
01.12.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.07.2024

(45) Опубликовано: 01.12.2025 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

142290, Московская обл., г. Пущино, ул.
Институтская, 3, ИТЭБ РАН, Чукавин Никита
Николаевич

(72) Автор(ы):

Чукавин Никита Николаевич (RU),
Иванов Владимир Константинович (RU),
Попов Антон Леонидович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Чукавин Никита Николаевич (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Zholobak N.M. et al. Nanoceria-curcumin conjugate: Synthesis and selective cytotoxicity against cancer cells under oxidative stress conditions / Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology, 2020, V. 209, pp. 111921. Yang-Chen Lin et al. Characterization and Therapeutic Potential of Curcumin-Loaded Cerium Oxide Nanoparticles for (см. прод.)

(54) Способ получения конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина, стабилизированного поливинилпирролидоном

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии, более конкретно к области изготовления гибридных функциональных наноматериалов, а именно к способу получения конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина, стабилизированного поливинилпирролидоном. В соответствии с предложенным способом синтезируют наночастицы диоксида церия путём гидролиза соли нитрата аммония церия (IV) $((\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6)$, очищают полученные наночастицы диоксида церия путём их редиспергирования в полярном протонном растворителе с последующим осаждением на центрифуге, формируют конъюгат наночастиц диоксида церия

и куркумина путём растворения куркумина в апротонном растворителе и редиспергирования в полученном растворе наночастиц диоксида церия до образования гомогенного коллоидного раствора, в котором затем растворяют используемый в качестве стабилизатора поливинилпирролидон с молекулярной массой 10-40 кДа. Изобретение обеспечивает конъюгат, в котором молекулы куркумина напрямую связаны с поверхностью наночастиц диоксида церия, за счет чего повышается стабильность куркумина (увеличивается период аутоокисления и фотодеградациии) и улучшается его адресная доставка для биомедицинских применений. 5 ил.

(56) (продолжение):

Interstitial Cystitis Management / Antioxidants, 2024 (дата публикации: 10.07.2024), V. 13, N. 7, pp. 826. RU 2665378 C1, 29.08.2018. Shirokikh A.D. et al. Bioavailability of nanoemulsions modified with curcumin and cerium dioxide nanoparticles / Nanosystems Physics Chemistry Mathematics, 2023, V. 14, N. 1, pp. 89-97. WO 2019238261 A1, 19.12.2019. US 20230346833 A1, 02.11.2023.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/12 (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01)
B82B 3/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
C01F 17/235 (2020.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/12 (2025.08); A61K 47/69 (2025.08); A61K 47/6923 (2025.08); B82B 3/00 (2025.08); B82Y 5/00 (2025.08); C01F 17/235 (2025.08)

(21)(22) Application: **2024119797, 15.07.2024**

(24) Effective date for property rights:
15.07.2024

Registration date:
01.12.2025

Priority:

(22) Date of filing: **15.07.2024**

(45) Date of publication: **01.12.2025 Bull. № 34**

Mail address:

**142290, Moskovskaya obl., g. Pushchino, ul.
Institutskaya, 3, ITEB RAN, Chukavin Nikita
Nikolaevich**

(72) Inventor(s):

**Chukavin Nikita Nikolaevich (RU),
Ivanov Vladimir Konstantinovich (RU),
Popov Anton Leonidovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

Chukavin Nikita Nikolaevich (RU)

(54) **METHOD FOR PRODUCING CONJUGATE OF CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES AND CURCUMIN STABILISED BY POLYVINYLPIRROLIDONE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of manufacturing hybrid functional nanomaterials, namely to a method for producing a conjugate of cerium dioxide nanoparticles and curcumin stabilised by polyvinylpyrrolidone. According to the proposed method, cerium dioxide nanoparticles are synthesised by hydrolysis of cerium (IV) ammonium nitrate salt ($(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$), the obtained cerium dioxide nanoparticles are purified by their redispersion in a polar protic solvent followed by centrifugation, a conjugate of cerium dioxide nanoparticles and curcumin

is formed by dissolving curcumin in an aprotic solvent and redispersing the cerium dioxide nanoparticles in the obtained solution until a homogeneous colloidal solution is formed, in which polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 10-40 kDa, used as a stabiliser, is then dissolved.

EFFECT: conjugate in which curcumin molecules are directly bound to the surface of cerium dioxide nanoparticles, thereby increasing the stability of curcumin (increasing the period of auto-oxidation and photodegradation) and improving its targeted delivery for biomedical applications.

1 cl, 5 dwg

RU 2 851 851 C1

RU 2 851 851 C1

Изобретение относится к области изготовления гибридных функциональных наноматериалов, а именно к способу получения конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина, стабилизированного поливинилпирролидоном. Способ получения конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина, в ходе которого синтезируют наночастицы диоксида церия путём гидролиза соли нитрата аммония церия (IV) $((\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6)$, очищают полученные наночастицы диоксида церия путём их редиспергирования в полярном протонном растворителе с последующим осаждением на центрифуге, формируют конъюгат наночастиц диоксида церия и куркумина путём растворения куркумина в апротонном растворителе и редиспергирования в полученном растворе наночастиц диоксида церия до образования гомогенного коллоидного раствора, в котором затем растворяют используемый в качестве стабилизатора поливинилпирролидон с молекулярной массой 10-40 кДа. Вышеописанный способ позволяет с высокой степенью прецизионности получать конъюгат наночастиц диоксида церия и куркумина для дальнейшего использования в биомедицинских целях.

Известен способ получения биологически активного композита на основе нанокристаллического диоксида церия и куркумина (RU 2665378 C1 от 29.08.2018). Данный способ предполагает получение полидисперсного коллоидного куркумина, на поверхности которого сорбированы наночастицы диоксида церия. В подобной конфигурации значительно снижена площадь контакта молекул куркумина с поверхностью наночастиц диоксида церия. Как следствие, наночастицы стабилизируют не весь объём куркумина. Также данный способ получения композита не в полной мере решает проблему адресной доставки куркумина в случае биомедицинских применений.

Авторами данного изобретения предлагается способ получения конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина, обеспечивающий принципиально иное связывание его компонентов: молекулы куркумина напрямую связываются с поверхностью наночастиц диоксида церия посредством формирования водородных связей, что позволяет стабилизировать весь куркумин в составе конъюгата и обеспечить его адресную доставку в области с повышенным уровнем активных форм кислорода, характерные для ряда патологических состояний.

Техническим результатом является создание нового способа получения конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина с исчерпывающим связыванием его компонентов, что позволяет обеспечить повышение стабильности куркумина (увеличение периода аутоокисления и фотодеградаций) и улучшить его адресную доставку для биомедицинских применений (продолжительное высвобождение отдельных молекул куркумина с поверхности наночастиц диоксида церия при взаимодействии конъюгата с активными формами кислорода).

Сущность изобретения заключается в поэтапном получении конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина, в ходе которого синтезируют наночастицы диоксида церия путём гидролиза соли нитрата аммония церия (IV) $((\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6)$, очищают полученные наночастицы диоксида церия путём их редиспергирования в полярном протонном растворителе с последующим осаждением на центрифуге, формируют конъюгат наночастиц диоксида церия и куркумина путём растворения куркумина в апротонном растворителе и редиспергирования в полученном растворе наночастиц диоксида церия до образования гомогенного коллоидного раствора, в котором затем растворяют используемый в качестве стабилизатора поливинилпирролидон с молекулярной массой 10-40 кДа.

Получение наночастиц диоксида церия производится путём гидролиза соли нитрата

аммония церия (IV) $((\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6)$ в водном растворе в концентрации 0,1-0,5 гр/мл при 80-100°C в течение 12-36 часов до образования прозрачного супернатанта и осадка диоксида церия (CeO_2) в соответствии с уравнением химической реакции ниже:



Полученный осадок необходимо ретиспергировать в супернатанте, осадить наночастицы диоксида церия на центрифуге при ускорении 9000-12000 g и температуре от -4°C до 25°C в течение 10-20 минут, после чего удалить остатки супернатанта.

Очистка полученных наночастиц диоксида церия производится путём их ретиспергирования в полярном протонном растворителе (например, изопропанол или этаноле) с последующим осаждением наночастиц диоксида церия на центрифуге при ускорении 9000-12000 g и температуре от -4°C до 25°C в течение 10-20 минут и удалением остатка супернатанта. Процедуру очистки необходимо повторять до тех пор, пока наночастицы диоксида церия не начнут формировать нанодисперсную коллоидную систему в используемом полярном протонном растворителе.

Для формирования конъюгата куркумин необходимо предварительно растворить в полярном апротонном растворителе (например, ДМСО), молярное соотношение наночастиц диоксида церия и куркумина составляет 25:1. Формирование конъюгата производится путём ретиспергирования наночастиц диоксида церия в приготовленном молекулярном растворе куркумина до образования гомогенного коллоидного раствора тёмно-оранжевого оттенка (рисунок 1).

Стабилизация полученного конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина производится путём растворения поливинилпирролидона (PVP) с молекулярной массой от 10 кДа до 40 кДа в растворе конъюгата.

Полученный конъюгат наночастиц диоксида церия и куркумина следует хранить в темноте при 4°C. Перед использованием раствор конъюгата необходимо интенсивно перемешать.

Доказательством формирования конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина вместо простой смеси данных компонентов служит феномен неаддитивности оптических свойств конъюгата (рисунок 2). При формировании конъюгата наблюдается уширение спектра поглощения куркумина до 600 нм и повышение оптического поглощения наночастиц диоксида церия в УФ-области спектра.

Конъюгат наночастиц диоксида церия и куркумина формирует стабильный коллоидный раствор в деионизованной воде (рисунок 3). Распределение размера частиц конъюгата полностью соответствует распределению размера наночастиц диоксида церия, медианное значение размера составляет около 25 нм. В образце конъюгата отсутствует избыточный куркумин, формирующий коллоидный раствор со средним размером частиц около 85 нм. Полученные данные свидетельствуют об исчерпывающем связывании куркумина с поверхностью наночастиц диоксида церия именно в молекулярном виде.

Использование PVP в качестве стерического стабилизатора наночастиц диоксида церия обуславливает экранирование характерного заряда поверхности наночастиц диоксида церия (рисунок 4). Формирование конъюгата обуславливает возникновение дзета-потенциала около +16 мВ, несмотря на экранирующий эффект PVP. Данный феномен может объясняться связыванием фенильных групп куркумина с атомами кислорода в кристаллической решётке наночастиц диоксида церия посредством формирования водородных связей (рисунок 5).

(57) Формула изобретения

Способ получения конъюгата наночастиц диоксида церия и куркумина, стабилизированного поливинилпирролидоном, в ходе которого синтезируют
5 наночастицы диоксида церия путём гидролиза соли нитрата аммония церия (IV) $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, очищают полученные наночастицы диоксида церия путём их ретиспергирования в полярном протонном растворителе с последующим осаждением на центрифуге, формируют конъюгат наночастиц диоксида церия и куркумина путём растворения куркумина в апротонном растворителе и ретиспергирования в полученном растворе
10 наночастиц диоксида церия до образования гомогенного коллоидного раствора, в котором затем растворяют используемый в качестве стабилизатора поливинилпирролидон с молекулярной массой 10-40 кДа.

15

20

25

30

35

40

45

1



Рисунок 1. Слева направо: образцы CeO_2 -PVP, куркумина-PVP и CeO_2 -куркумина-PVP, растворённые в ДМСО в концентрациях, равных по CeO_2 и куркумину, соответственно

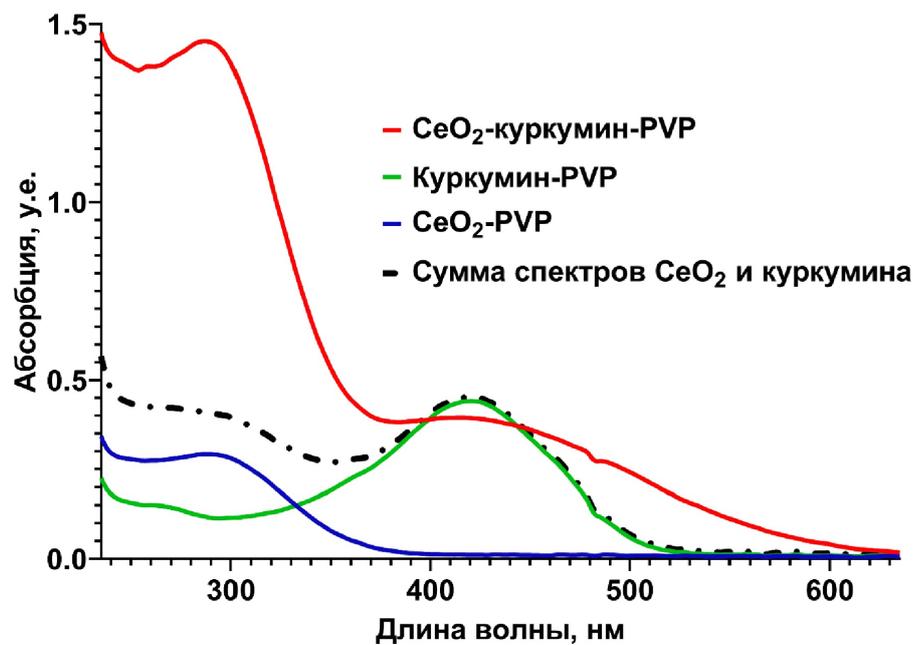


Рисунок 2. Спектры поглощения CeO_2 -PVP, куркумина-PVP и CeO_2 -куркумина-PVP в УФ-видимой области спектра

2

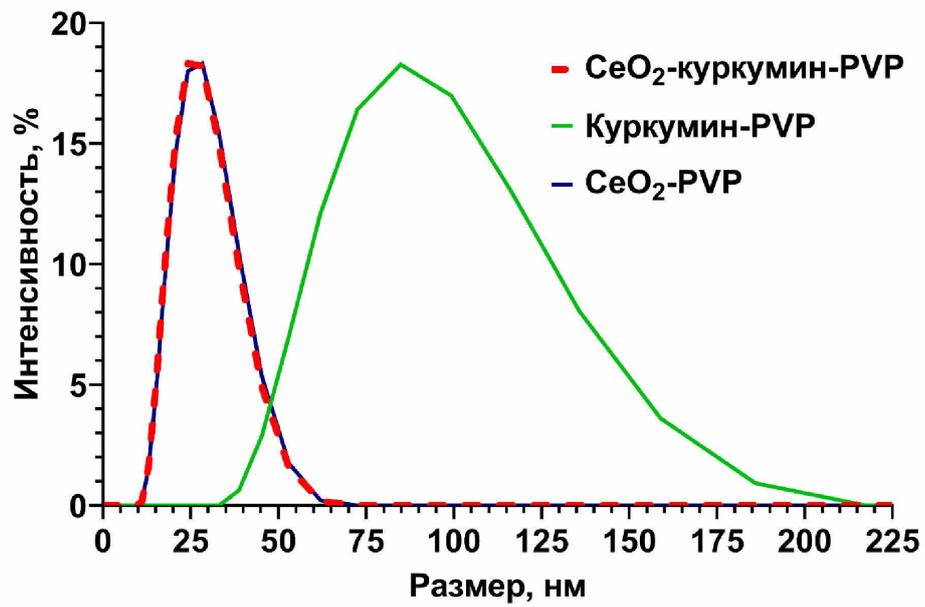


Рисунок 3. Распределение размера наночастиц CeO₂-PVP, куркумина-PVP и CeO₂-куркумина-PVP, полученное методом динамического рассеивания света в деионизованной воде при 25°C.

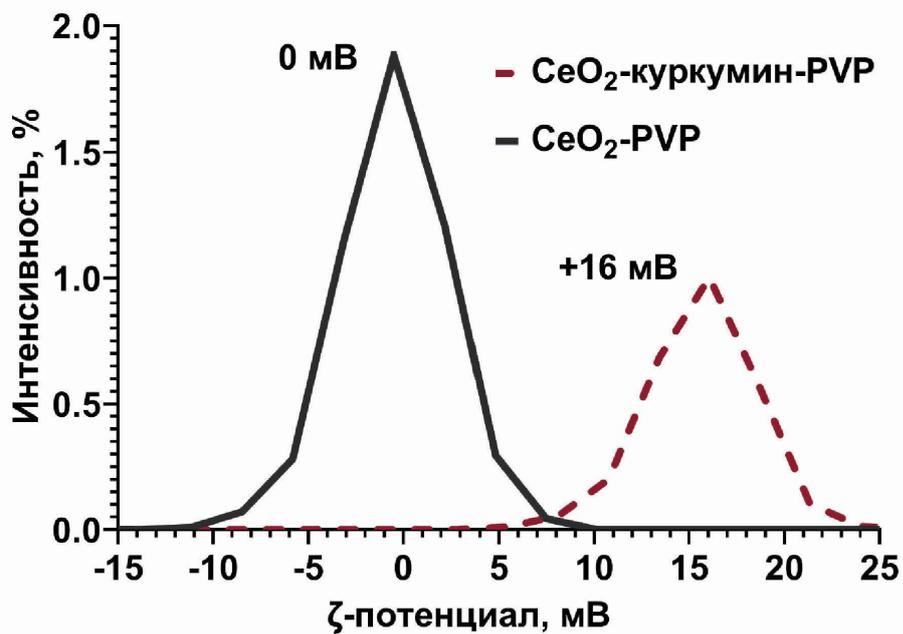


Рисунок 4. Распределение дзета-потенциала наночастиц CeO₂-PVP и CeO₂-куркумина-PVP, полученное методом электрофоретического рассеивания света в деионизованной воде при 25°C.

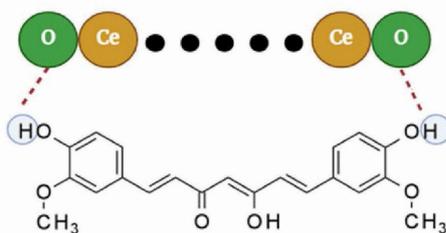


Рисунок 5. Схема предполагаемого механизма формирования конъюгата нанодисперсного диоксида церия и куркумина