



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **163065** (13) **U**
(51) МПК (2026.01)
C01G 7/00
B82Y 30/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2025 04945**
(22) Дата подання заявки: **10.10.2025**
(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **21.05.2026**
(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **20.05.2026, Бюл.№ 20**

(72) Винахідник(и):
**Соболевський Максим Сергійович (UA),
Солдаткін Олександр Олексійович (UA),
Дзядевич Сергій Вікторович (UA),
Лопатинський Андрій Миколайович (UA),
Чегель Володимир Іванович (UA),
Кучеренко Іван Сергійович (UA)**
(73) Володілець (володільці):
**ІНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ І
ГЕНЕТИКИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ,
вул. Заболотного, буд. 150, м. Київ, 03143
(UA)**
(74) Представник:
Солдаткіна Ірина Арнольдівна

(54) СПОСІБ ПРЕЦИЗІЙНОГО СИНТЕЗУ НАНОЧАСТИНОК ЗОЛОТА ЦИТРАТНИМ ВІДНОВЛЕННЯМ ЗОЛОТА (III) ХЛОРИДУ**(57) Реферат:**

Спосіб прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду як джерело атомів Au^{3+} використовують сіль $AuCl_3$, а під час синтезу встановлюють тривалість цитратного відновлення наночастинок при кип'ятінні, що контролюється зміною кольору колоїдного їх розчину.

UA 163065 U

UA 163065 U

Корисна модель належить до галузі біотехнологічної та медично-інженерної промисловості, та медицини і може бути використана, зокрема для простого, біобезпечного та економічного отримання наночастинок золота з діапазоном діаметрів 8-28 нм, а більш конкретно, до оптимального способу прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду.

Велика структурна та функціональна різноманітність наночастинок золота (НЧЗ), що використовуються в біотехнології [1] сприяє бурхливому розвитку галузі їхнього застосування, але водночас ускладнює прогнозування їхніх фізичних та біологічних властивостей. Обмеженість наших знань про вплив НЧЗ на здоров'я* є лише одним із наслідків такої невизначеності [2]. Тому створення нових прецизійних методів синтезу НЧЗ є пріоритетним завданням у будь-яких дослідженнях, пов'язаних з НЧЗ.

У біотехнології, зокрема в гібридизаційних ДНК-біосенсорах на основі спектрометрії поверхневого плазмонного резонансу (ПНР), застосовуються НЧЗ, модифіковані біомолекулами [3]. Умови модифікації таких НЧЗ біомолекулами залежать від загальної площі поверхні НЧЗ. Отже, для коректної біофункціоналізації певного об'єму НЧЗ необхідно знати кількість НЧЗ кожного діаметру, наявного в золі. Іншими не менш важливими характеристиками НЧЗ є дешевизна виготовлення, малий діаметр, стійкість до агрегації та придатність для модифікації їхньої поверхні тіольованим біомолекулами. З огляду на вказані критерії далі розглянуто найпоширеніші способи синтезу НЧЗ.

Одним із найбільш прецизійних способів синтезу НЧЗ є лазерна абляція у розчині [7]. Її суть полягає в точковому утворенні плазми з атомів макроскопічного золота шляхом його точкового опромінення високоенергетичним лазерним променем. Перевагою такого способу синтезу НЧЗ є його невимогливість до реагентів, а недоліком - висока собівартість необхідного обладнання [7].

Серед способів синтезу НЧЗ наразі значна увага приділяється так званому "зеленого синтезу" з використанням біологічних екстрактів. Такі НЧЗ є дешевими та простими у виготовленні, а їх зовнішнє покриття не містить небезпечних для здоров'я речовин. Незважаючи на дані переваги, "зелені" НЧЗ не придатні для поверхневих модифікацій, оскільки хімічний - склад їх покриття неможливо точно оцінити [8].

Хімічні способи є більш контрольованими порівняно з біологічними завдяки чіткому контролю складу та концентрації відновлювальних та стабілізуючих агентів. Станом на зараз найпоширеніший і найбільш близький за технологічної суттю до нашого способу є спосіб синтезу НЧЗ цитратним відновленням атомів Au заснований на методі Туркевича [4-6]. Згідно з ним, для отримання 200 мл НЧЗ необхідно провести кип'ятіння 199 мл розчину HAuCl_4 концентрацією 0,25 мМ у круглодонній колбі з перемішуванням та рефлюксом протягом 15 хвилин. Після цього належить додати до колби один мілілітр свіжоприготованого розчину тринатрію цитрату (Na_3Ct) концентрацією 500 мМ (кінцева концентрація $\text{Na}_3\text{Ct}=2,5$ мМ). Кипіння зі зворотним холодильником продовжується до повного відновлення атомів Au у розчині. Загальний час реакції визначається через спостереження за розчином до появи характерного рубіново-червоного кольору.

Найбільшим недоліком синтезу НЧЗ шляхом цитратного відновлення є наявність у вихідному золі наночастинок із діаметрами менше 4 нм [5,6], що володіють цитотоксичними та генотоксичними властивостями [2]. Це значно ускладнює та підвищує вартість виготовлення (через необхідність рефлюксу) та застосування цих наночастинок, зокрема серійного випуску біосенсорних систем на їх основі. Також наведений спосіб синтезу НЧЗ описує отримання великого об'єму НЧЗ з використанням складного лабораторного обладнання. Враховуючи, що термін зберігання отриманих НЧЗ обмежується кількома місяцями, такий підхід є пов'язаним з великою кількістю відходів в умовах, коли отримані НЧЗ не використовуються одразу після синтезу. Насамкінець, тривалість такого синтезу не визначається чітко у більшості протоколів цитратного відновлення, що може призвести до розбіжностей між результатами різних дослідників, які використовують однакові рекомендації.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити такий спосіб прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду, який би демонстрував кращу біобезпечність, простоту виконання робіт та відтворюваність.

Поставлена задача вирішується запропонованим способом прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду, який відрізняється тим, що як джерело атомів Au^{3+} використовують сіль AuCl_3 , а під час синтезу встановлюють тривалість цитратного відновлення наночастинок при кип'ятінні, що контролюється зміною кольору колоїдного їх розчину.

Суть корисної моделі пояснюється ілюстративними матеріалами та графіками, де:

на Фіг. 1 зображено етапи синтезу НЧЗ з прив'язкою до кольору їх золю;
 на Фіг. 2 зображено видимі золоті агрегати (чорного кольору) на - стінках посудини з золем НЧЗ, що був підданий надлишковому кипінню;
 на Фіг. 3 зображено розподіл за розмірами зразків НЧЗ, синтезованих з різною тривалістю кипіння;
 На Фіг. 4 зображено порівняння розподілу за розмірами зразків НЧЗ, синтезованих із різних солей золота.

Авторами розроблено біобезпечніший, швидший, простіший та економніший спосіб прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду. Біобезпека отриманих НЧЗ досягається завдяки відсутності в них токсичних фракцій з діаметрами до 4 нм. Завдяки цьому відповідний синтез можливо проводити без застосування герметичної системи рефлюксу, а лише з використанням магнітної мішалки з підігрівом та витяжки. Простота синтезу дозволяє його частіше проведення в лабораторних умовах із меншими об'ємами вихідних НЧЗ. Додатковою перевагою та відмінністю пропонованого способу прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду є використання AuCl_3 як джерела іонів Au^{3+} . Хлориди золота є нестійкими та чутливими до світла, тепла та контамінантів, а також гігроскопічними в сухому вигляді. AuCl_3 пропонується багатьма комерційними постачальниками в меншому об'ємі (500 мг), ніж HAuCl_4 (1000 мг), завдяки чому в дослідників з'являється більша можливість для повного використання солі для синтезу НЧЗ до її приходу в непридатність.

В основі запропонованої корисної моделі лежить спосіб прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду шляхом відновлення золота (III) хлориду" (AuCl_3) тринатрію цитратом ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), шляхом контролю часу кипіння при синтезі дозволяє відтворюване отримання золів НЧЗ, що характеризуються монодисперсністю та стійкістю до агрегації, а відповідно - придатністю для модифікації їхньої поверхні тіолованими біомолекулами.

Для підготовки сухого AuCl_3 до синтезу НЧЗ готували його розчин концентрацією 410 мМ в ультра чистій воді Milli-Q. Це робили з тих міркувань, що суха сіль Au є гігроскопічною. Отриманий розчин регулярно перевіряли на предмет наявності макроскопічних фрагментів золота, що свідчать про розпад солі та її непридатність для синтезу прецизійних НЧЗ.

Підготовка тари для синтезу відбувалася шляхом її послідовного промивання в царській воді та в розчині "Піранья" (суміш концентрованої H_2SO_4 та 30 % H_2O_2 у пропорції 3:1) з подальшим ретельним промиванням водою Milli-Q.

Для отримання 11 мкл золю НЧЗ діаметром 8-28 нм готували 1 мл 38,7 мМ тринатрію цитрату в окремій тарі. В тару для синтезу вносили 9975,6 мкл води Milli-Q і 24,4 мкл 410 мМ AuCl_3 з утворенням 1 мМ AuCl_3 , після чого тару для синтезу ставили на нагрів із перемішуванням. Після початку кипіння в тару для синтезу швидко вносили 1 мл 38,7 мМ тринатрію цитрату. Кипіння в тарі для синтезу підтримували до моменту, коли колір її вмісту починав змінюватися з темно-фіолетового на червоний. У цей момент нагрів тари для синтезу припиняли, отриманий золь охолоджували за кімнатної температури (22 °C). Після охолодження об'єм золю доводили водою Milli-Q до 11 мл.

Для оцінки розподілу отриманих НЧЗ за діаметрами проводили забір аліквоти золю для аналізу методом фотонної кореляційної спектроскопії [9].

Корисна модель ілюструється наступним прикладом: синтез НЧЗ методом цитратного відновлення AuCl_3 ілюструється Фіг. 1. До внесення тринатрію цитрату в тару для синтезу розчин AuCl_3 має слабо виражене жовте забарвлення. При внесенні тринатрію цитрату в киплячий розчин AuCl_3 отримана суміш на 20-30 секунд стає прозорою та безбарвною, після чого набуває насиченого чорного кольору, що протягом наступних 1-2 хвилин переходить спочатку у фіолетовий, а потім - у червоний, який свідчить про утворення золю НЧЗ діаметром до 50 нм.

При подальшому кипінні отриманого золю у ньому утворюються агрегати, що складаються з багатьох НЧЗ, та мають чорний колір (Фіг. 2). Наявність агрегатів свідчить про дисоціацію від поверхні НЧЗ стабілізуючих молекул Na_3Ct та вихід відповідних НЧЗ з колоїду в осад, що зменшує загальну кількість НЧЗ, доступних для подальшої біофункціоналізації. Такі агрегати відсутні при дочасному припиненні кипіння, яке передбачене запропонованим способом прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду (Фіг. 1).

Результати фотонної кореляційної спектроскопії різних зразків НЧЗ (Фіг. 3) свідчать про те, що збільшення тривалості кипіння золю НЧЗ викликає збільшення їхнього середнього діаметру з 15,5 нм до 19 нм, а у випадку зразка з видимими агрегатами - наявність кількох піків розподілу НЧЗ за діаметрами. Разом із збільшенням середніх значень піків розподілу НЧЗ за діаметрами

зростає й їхня ширина, що характеризується показником полідисперсності (Pdl). Що менший цей показник, то менша ширина розподілу НЧЗ за діаметрами. Для НЧЗ, синтезованих згідно з запропонованим способом прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду, Pdl складає 0,03 відносні одиниці, тоді як НЧЗ, синтезовані з кипінням до появи насиченого червоного кольору, мають Pdl=0,15 відносних одиниць, що свідчить про їх більшу дисперсність та, відповідно меншу площу поверхні НЧЗ, доступну для подальшої біофункціоналізації. Отже, запропонований спосіб прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду дає змогу отримувати НЧЗ меншої дисперсності.

НЧЗ, синтезовані запропонованим способом прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду, складаються з золотого ядра та покриття з іонів цитрату, електростатично зв'язаних із поверхнею золота. Таким чином, отримані НЧЗ придатні для прямої модифікації тільованими молекулами зі встановленням стійких ковалентних зв'язків із атомами золота.

Відтворюваність і біобезпечність запропонованого способу прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду підтверджується даними на Фіг. 4. З неї видно, що НЧЗ, синтезовані з AuCl_3 , мають меншу дисперсність в порівнянні з НЧЗ, синтезованими з HAuCl_4 (Pdl=0,03 проти 0,45), а стандартне відхилення значень їх розподілу за діаметрами в середньому складає 13 % (з AuCl_3) проти 70 % (з HAuCl_4).

Виходячи з вищевикладеного, був зроблений висновок про кращі характеристики розробленого способу прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду порівняно з існуючими технологіями.

Джерела інформації:

1. Karnwal A, Kumar Sachan RS, Devgon I, et al. Gold Nanoparticles in Nanobiotechnology: From Synthesis to Biosensing Applications. ACS Omega. 2024;9(28):29966-29982. Published 2024 Jul 5. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c10352>

2. Alkilany AM, Murphy CJ. Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far?. J Nanopart Res. 2010;12(7):2313-2333. <https://doi.org/10.1007/s11051-010-9911-8>

3. M. Sobolevskiy, O. Soldatkin, A. Lopatynskiy, V. Chegel, A. Samoylov, M. Matsishin, S. Dzyadevych, A. Soldatkin, Application of modified gold nanoparticles to improve characteristics of DNA hybridization biosensor based on surface plasmon resonance spectrometry. Applied Nanoscience 12 (2023) 7521-7529. <https://doi.org/10.1007/s13204-023-02930-2>

4. K-impling J, MaierM, Okenve B; Kotaidis V, Ballot H, Plech A. Turkevich method for gold nanoparticle synthesis revisited. J Phys Chem B. 2006;110(32):15700-15707. <https://doi.org/10.1021/jp061667w>

5. Dong J, Carpinone PL, Pyrgiotakis G, Demokritou P, Moudgil BM. Synthesis of Precision Gold Nanoparticles Using Turkevich Method. Kona. 2020;37:224-232. <https://doi.org/10.14356/kona.2020011>

6. M. Wuihschick, A. Birnbaum, S. Witte, M. Sztucki, U. Vainio, N. Pinna, K. Rademann, F. Emmerling, R. Kraehnert, J. Polte, (2015). Turkevich in New Robes: Key Questions Answered for the Most Common Gold Nanoparticle Synthesis. ACS nano, 9 (2015) 7052-7071. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b01579>

7. https://login.research4life.org/tacsgirlpubs_rsc.org/en/content/articlelanding/2009/cp/b900654k

8. <https://www.mdpi.com/2624-8549/4/2/26>

9. <https://malvernpanalytical.com.ua/malvern-zetasizer-nano/>

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прецизійного синтезу наночастинок золота цитратним відновленням золота (III) хлориду, який **відрізняється** тим, що як джерело атомів Au^{3+} використовують сіль AuCl_3 , а під час синтезу встановлюють тривалість цитратного відновлення наночастинок при кип'ятінні, що контролюється зміною кольору колоїдного їх розчину.



Fig.1

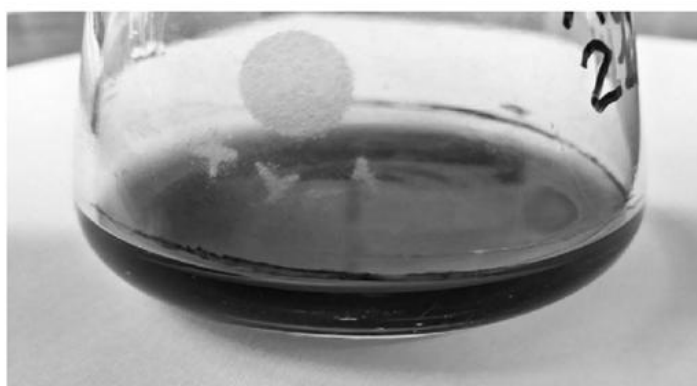


Fig.2

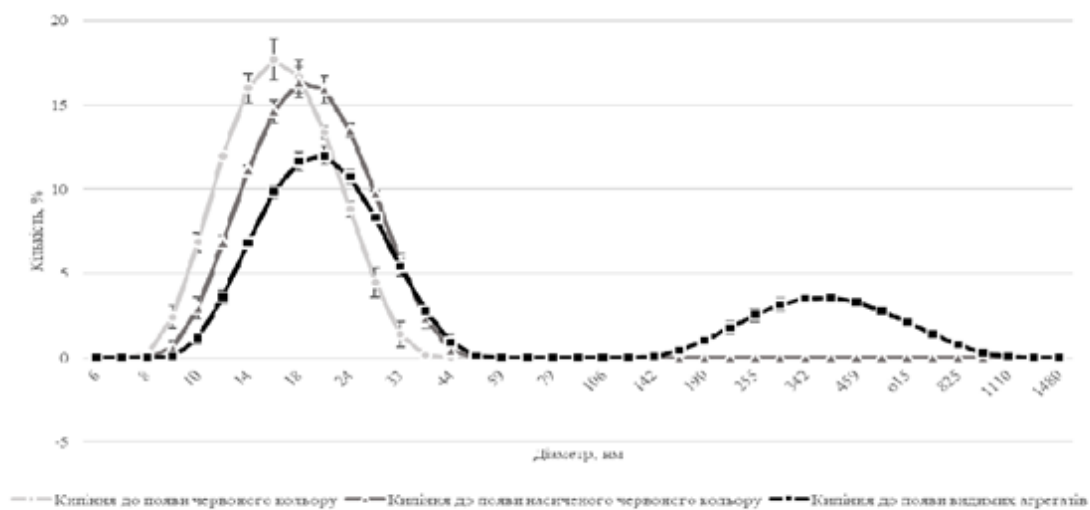


Fig.3

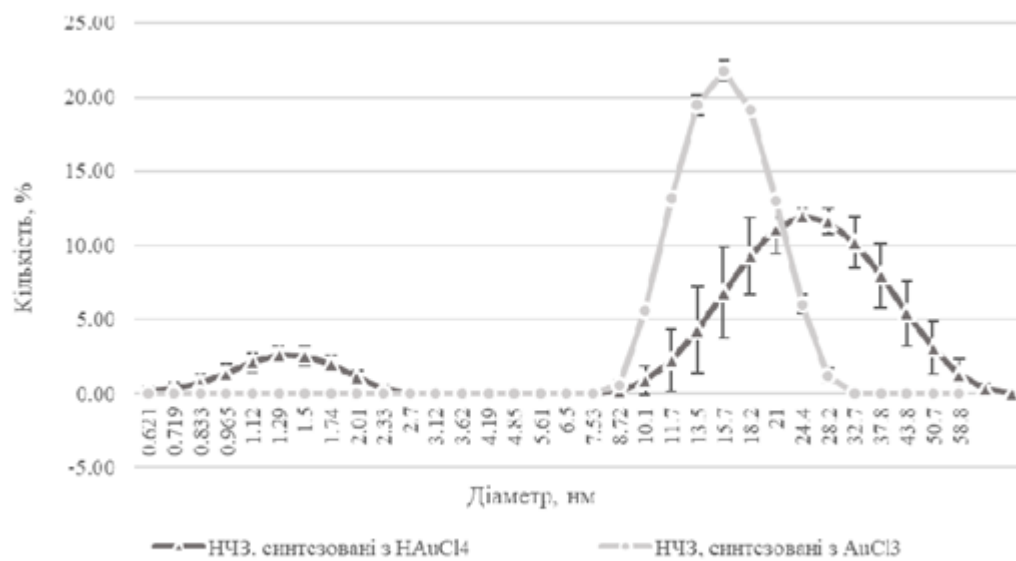


Fig.4