



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/28 (2006.01)*A61K 33/24* (2006.01)*A61K 9/10* (2006.01)*A61P 19/02* (2006.01)*C30B 1/00* (2006.01)*B82B 3/00* (2006.01)*B82Y 5/00* (2011.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012104247/15, 08.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.07.2009 US 61/223,944;

16.07.2009 US 61/226,153;

24.07.2009 US 61/228,250;

20.08.2009 US 61/235,574;

08.10.2009 US 61/249,804;

23.11.2009 US 61/263,648;

13.01.2010 US 61/294,690

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2013 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 20.11.2015 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2005/023406 A2, 17.03.2005. US
2005/0226802 A1, 13.10.2005. US 2006/0068026
A1, 30.03.2006. US 2009/0169807 A1, 02.07.2009.
US 2007/0140966 A1, 21.06.2007.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.02.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/041427 (08.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/006007 (13.01.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

МОРТЕНСОН Марк (US),**ПИРС Д. Кайл (US),****БРАЙС Дэвид (US),****ДОРФМАН Адам (US),****УИЛКОКС Рид (US),****ЛОКЕТТ Энтони (GB),****МЕРЗЛЯКОВ Михаил (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**ГР ИНТЕЛЛЕКТУАЛ РЕЗЕРВ, ЭлЭлСи
(US)**(54) **НОВЫЕ НАНОКРИСТАЛЛЫ НА ОСНОВЕ ЗОЛОТА ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОЦЕССЫ ИХ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, конкретно к новым нанокристаллам золота и распределению форм нанокристаллов, которые имеют поверхности, которые не содержат органические загрязнения или пленки. Поверхности являются чистыми по отношению

к поверхностям наночастиц золота, полученным с использованием процессов химического восстановления, для которых необходимы органические восстановители и/или поверхностно-активные вещества, для роста наночастиц золота из ионов золота в растворе.

Описаны новые аппараты для электрохимического производства и способы получения нанокристаллов на основе золота. Описаны фармацевтические композиции и описано использование нанокристаллов золота или их суспензий или коллоидов для лечения или предупреждения заболеваний или состояний, возникающих в результате патологической клеточной активации, таких как воспалительные

состояния, аутоиммунные состояния, реакции гиперчувствительности и/или злокачественные заболевания или состояние опосредовано MIF (фактором, ингибирующим миграцию макрофагов). Нанокристаллы имеют поверхности, которые не содержат органические загрязнения или пленки. 5 н. и 15 з.п. ф-лы, 112 ил., 27 табл., 28 пр.

(30) (продолжение):

20.08.2009 61/235,574 US;

08.10.2009 61/249,804 US;

23.11.2009 61/263,648 US;

13.01.2010 61/294,690 US

R U 2 5 6 8 8 5 0 C 2

R U 2 5 6 8 8 5 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/28 (2006.01)*A61K 33/24* (2006.01)*A61K 9/10* (2006.01)*A61P 19/02* (2006.01)*C30B 1/00* (2006.01)*B82B 3/00* (2006.01)*B82Y 5/00* (2011.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012104247/15, 08.07.2010**(24) Effective date for property rights:
08.07.2010

Priority:

(30) Convention priority:

08.07.2009 US 61/223,944;**16.07.2009 US 61/226,153;****24.07.2009 US 61/228,250;****20.08.2009 US 61/235,574;****08.10.2009 US 61/249,804;****23.11.2009 US 61/263,648;****13.01.2010 US 61/294,690**(43) Application published: **20.08.2013 Bull. № 23**(45) Date of publication: **20.11.2015 Bull. № 32**(85) Commencement of national phase: **08.02.2012**(86) PCT application:
US 2010/041427 (08.07.2010)(87) PCT publication:
WO 2011/006007 (13.01.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

MORTENSON Mark (US),**PIRS D. Kajl (US),****BRAJS Dehvid (US),****DORFMAN Adam (US),****UILKOKS Rid (US),****LOKETT Ehntoni (GB),****MERZLJaKOV Mikhail (US)**

(73) Proprietor(s):

**GR INTELEKChUAL REZERV, EhlEhlSi
(US)**(54) **NEW GOLD NANOCRYSTALS FOR MEDICAL TREATMENT AND PROCESSES FOR ELECTROCHEMICAL PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, more specifically to new gold nanocrystals and shape distribution of nanocrystals with surfaces free from organic contaminations or films. The surfaces are pure if compared to those of gold nanoparticles produced by chemical reduction processes requiring the use of organic reducing agents and/or surfactants, for the growth of gold nanoparticles from gold ions in the solution. There are described pharmaceutical compositions and the use of gold nanocrystals or suspensions or colloids thereof for treating or preventing

diseases or conditions caused by pathological cell activation, such as inflammatory conditions, autoimmune conditions, hypersensitivity reactions and/or malignant diseases or MIF (macrophage migration inhibitory factor) mediated conditions. The nanocrystals have the surfaces free from organic contaminations or films.

EFFECT: there are described new systems for electrochemical production and methods for producing gold nanocrystals.

20 cl, 112 dwg, 27 tbl, 28 ex

(30) Convention priority:
20.08.2009 61/235,574 US;
08.10.2009 61/249,804 US;
23.11.2009 61/263,648 US;
13.01.2010 61/294,690 US

R U 2 5 6 8 8 5 0 C 2

R U 2 5 6 8 8 5 0 C 2

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка заявляет приоритет семи других патентных заявок: 1) US 61/223944, которая подана 8 июля 2009 года; 2) US 61/226153, которая подана 16 июля 2009 года; 3) US 61/228250, которая подана 24 июля 2009 года; 4) US 61/235574, которая подана 20 августа 2009 года; 5) US 61/249804, которая подана 8 октября 2009 года; 6) US 61/263648, которая подана 23 ноября 2009 года; и 7) US 61/294690, которая подана 13 января 2010 года.

Настоящее изобретение относится к новым нанокристаллам золота и распределениям форм нанокристаллов, которые имеют поверхности, которые по существу не содержат органические или другие загрязнения или пленки. В частности, поверхности являются «чистыми» по отношению к поверхностям наночастиц золота, полученным с использованием процессов химического восстановления, для которых нужны органические восстановители и/или поверхностно-активные вещества для выращивания наночастиц золота из ионов золота в растворе.

Изобретение включает новые аппараты для электрохимического производства и способы получения нанокристаллов на основе золота. Изобретение дополнительно включает их фармацевтические композиции и использование нанокристаллов золота или их суспензий или коллоидов для лечения или предупреждения заболеваний или состояний, для которых терапия золотом уже известна, и в более общих чертах для состояний, возникающих в результате патологической клеточной активации, такой как воспалительные (включая хронические воспалительные) состояния, аутоиммунные состояния, реакции гиперчувствительности и/или злокачественные заболевания или состояния. В одном из вариантов осуществления состояние опосредовано MIF (фактором, ингибирующим миграцию макрофагов).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соли золота

Роберту Коху принадлежит открытие бактериостатического эффекта цианида золота на *Mycobacterium tuberculosis*. Впоследствии было замечено, что пациенты с туберкулезом часто получали пользу от ослабления в определенных воспалительных состояниях, когда получали инъекции солей золота при заболевании. Это наблюдаемое ослабление воспаления привело к ауротиолатам, которые Forestier использовал в 1927 году в качестве средства лечения ревматоидного артрита (Panyala, 2009) (Abraham, 1997). Ранние продукты на основе золота обычно вводили внутримышечно или подкожно (и позже интраартериально), и некоторые из них еще доступны на сегодняшний день и/или еще используются для лечения ревматоидного артрита.

В частности, в течение многих лет известно, что определенные соединения золота обладают противовоспалительной активностью. Например, (i) тиомалат натрия золота (также обозначаемый как «тиомалат золота натрия»), представленный на рынке как Myocrisin, и связанные химические версии, представленные на рынке как Myochrisine и Myochrisis; (ii) тиоглюкоза натрия золота (также обозначаемая как «тиоглюкоза золота натрия»), представленная на рынке как Solganol; (iii) тиосульфат натрия золота, представленный на рынке как Sanocrysin, и связанные химические версии, представленные на рынке как Crisalbine, Aurothion и Sanocrysis; и (iv) тиопропанолсульфонат натрия золота, представленный на рынке как Allocrysine, использовали в лечении ревматоидного артрита (Sadler, 1976; Shaw, 1999; Eisler, p.133, 2004). Считали, что только моновалентные соли золота проявляют терапевтические эффекты для лечения ревматоидного артрита. В 1961 году Empire Rheumatism Council подтвердил то, что инъеклируемые соли золота проявляли эффективность, и соли золота

остаются широко используемым способом лечения прогрессивного ревматоидного артрита (Ueda, 1998).

Лечение с использованием различных солей золота также предлагали или случайно наблюдали в качестве эффективного в ряду других заболеваний, включая астму, ВИЧ, малярию и рак. Для этих заболеваний как у человека, так и в моделях на животных существует существенная совокупность доказательств, которые указывают на то, что золото может представлять собой жизнеспособный способ лечения для этих областей неудовлетворенных медицинских потребностей (Dabrowiak, 2009).

Пероральное золото

В последнее время в некоторых частях мира стал доступен продукт из перорального золота, 2,3,4,6-тетра-о-ацетил I-тио B-D-глюкопиранозато-S-(триэтил-фосфин), представленный на рынке как Auranofin® или Ridaura® (Ho & Tiekink, 2005, Dabrowiak, 2009). Auranofin® получил одобрение FDA для применения у человека в середине 1980-х; и Auranofin® обладал преимуществом перорального всасывания, но его посчитали менее эффективным, чем инъектируемые тиолаты золота (Sadler, 1976; Shaw 1999).

Токсикология солей золота и перорального золота

Исторически токсичность ограничивала использование всех инъектируемых и пероральных способов терапии на основе золота, при этом приблизительно 30-50% пациентов завершали различные способы лечения на основе золота вследствие нежелательных или непереносимых побочных эффектов. Побочные эффекты многих стандартных способов терапии золотом включают высыпания или кожно-слизистые эффекты (например, зуд, дерматит и стоматит); гематологические изменения (например, тромбоцитопению); белок в моче (протеинурию); воспаление ротовой полости; снижение числа циркулирующих лейкоцитов; сниженное число тромбоцитов; апластическую анемию вследствие повреждения органов; нарушения в легких; нежелательные иммунные реакции, такие как эозинофилия, лимфаденопатия, гипергаммаглобулинемия; тяжелая гипотензия, стенокардия, инфаркт миокарда, нефротоксичность и нефротический синдром; гепатит; колит; и хризиаз (пигментация) роговицы, хрусталика и кожи (Eisler, стр. 133-134, 2004). Наиболее частым побочным эффектом хризотерапии являлась кожная токсичность, насчитывающая до 60% всех нежелательных реакций, в частности, лихеноидные высыпания и неспецифический дерматит (Eisler, стр. 133-134, 2004). Полагали, что эти побочные эффекты связаны с используемыми составами (например, молекулы носителя, состояние окисления золота в соединении и т.д.), а не само золото (Ho & Tiekink, 2005).

Payne и Arena в 1978 году сообщали о подострой и хронической токсичности нескольких пероральных соединений золота, включающих Auranofin®, у крыс в сравнении с инъектированным контрольным золотом. Крысы Sprague Dawley получали дозы в течение периодов по 6 недель, 6 месяцев и один год. В исследовании при последующем наблюдении повторяли годовое исследование с последовательным умерщвлением и модифицированным режимом дозирования.

Идентифицированными в этом исследовании органами-мишенями были желудок и почки. Изменения в желудке состояли из поверхностных эрозий слизистой оболочки, проходящих вплоть до 1/3 толщины слизистой оболочки и покрывающих вплоть до 5% ее площади поверхности. Это изменение зависело от дозы и было ассоциировано с потерей массы тела. Заживление повреждений также проходило явно. В почках крыс, получавших SK&F 36914 в течение шести месяцев, имело место увеличение корковых канальцевых эпителиальных клеток (цитомегалия). Кроме того, имело место зависящее от дозы увеличение ядра (кариомегалия) с признаками плеоморфных и многоядерных

клеток. В годичном исследовании наблюдали схожие изменения, но кроме того, наблюдали зависящую от дозы заболеваемость аденомой клеток коры почек (0/38, 3/39, 6/37 и 8/37 для контроля, низкой, средней и высокой дозы, соответственно). В повторном годичном исследовании возникала неожиданно высокая частота смертности. Это связывали с илеоцекальными поражениями, которые прогрессировали в изъязвления, которые, по-видимому, перфорировали стенку кишечника во множестве случаев. Предположительно, смерть возникала в результате острого инфекционного перитонита. В инъецированных контролях тиомалат золота натрия вводили посредством внутримышечных инъекций раз в неделю в течение года, а во втором исследовании раз в неделю в течение 46 недель и затем раз в сутки в течение 330 суток. В годичном исследовании наблюдали кариомегалию в клетках канальцев почек, а почечно-клеточную аденому наблюдали у 1/16 самок, но не у самцов. В 21-месячном исследовании у всех выживших крыс выявляли кариомегалию в эпителии канальцев коры почек и часто наблюдали кистозные канальцы. Почечные аденомы, иногда множественные, наблюдали у 8/8 самок и 3/7 самцов, доживших до 21 месяца (Payne & Arena, 1978). Схожие результаты наблюдали у собак (Payne & Arena, The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs, 1978).

Szabo et al. 1978a сообщали о влиянии золотосодержащих соединений, включая AuranoFin®, на беременных крыс и плоды. Исследовали влияние тиомалата золота натрия и перорального соединения золота AuranoFin® на токсичность и тератогенность для организмов матери и плода. Пероральное золото вводили посредством интубации на 6-15 сутки беременности, тогда как тиомалат золота натрия вводили на 6-15 сутки посредством подкожной инъекции. Это составляло стандартный период экспозиции в таких исследованиях, и эту экспозицию считали эквивалентной первому триместру беременности женщины. Использовали стандартные процедуры для обследования плодов, а размеры групп были достаточны для целей исследования. Токсичность для организмов матери и плода была очевидна, а плоды животных, которым дозировали тиомалат золота натрия, демонстрировали паттерн зависящих от дозы мальформаций. Использованные дозы вели к гибели части маток и демонстрировали заметное влияние на массу тела (включая фактическую потерю массы в начале дозирования) и сниженное потребление пищи. Мальформации включали аномалии скелета, внешние мальформации и гидроцефалию и дефекты глаз различной степени. SK&F D-39162 не влиял на потребление пищи или увеличение массы, но также был ассоциирован со снижением массы плода по сравнению с контролями. Единственным значительным дефектом, выявленным при лечении SK&F D-39162, был отек. Не было признаков влияния тиомалата золота натрия на имплантацию, резорбцию, число плодов или массу плода у животных, которых лечили тиомалатом золота натрия. Эти авторы пришли к выводу о том, что влияние на плод было опосредованным и обусловленным накоплением золота в лизосомах висцерального эпителия желточного мешка с последующим ингибированием жизненно важных ферментов, участвующих в питании плода. Эту гипотезу выдвинули для того, чтобы объяснить тератогенность других химических веществ, и она могла быть правдоподобной (Szabo, Guerriero, & Kang, The effects of gold containing compounds on pregnant rats and their fetuses, 1978).

Szabo et al. 1978b сообщали о влиянии золотосодержащих соединений на беременных крольчих и плоды. В этом исследовании беременные крольчихи получали дозы с 6-18 суток беременности. Тиомалат золота натрия вводили посредством подкожной инъекции, а пероральные соединения давали посредством интубации. Оба пути введения вели к гибели маток, а у выживших животных также наблюдали выкидыши. Зависящее от

дозы снижение потребление пищи матками, ведущее к фактической потере массы тела, наблюдали при более высоких дозах как инъектированного, так и перорального золота. Также очевидно влияние на размеры помета, число резорбций и среднюю массу плода. Также наблюдали аномалии и мальформации плода, прежде всего в брюшной полости (гастрошизис и пупочная грыжа), при более низкой частоте аномалий, поражающих мозг, сердце, легкие и скелет. Авторы пришли к заключению о том, что частота аномалий брюшной полости, превышающая все их исторические контрольные данные, указывала на особую чувствительность кроликов к такому эффекту золота (Szabo, DiFebbo, & Phelan, 1978).

На основе этих исследований пероральное введение относительно высоких доз золотосодержащих соединений связывали с зависящей от дозы частотой эрозий слизистой оболочки желудка и, в более длительном исследовании, значительных илеоцекальных повреждений (включая изъязвление), которые вызывали гибель большого числа животных. Изучение представленных данных указывает на то, что повреждения желудка были типичны для отмеченного прямого локального влияния на слизистую оболочку. Эпителий канальцев коры почек являлся другой тканью-мишенью, возможно, посредством возникновения высокой локальной концентрации во время концентрирования мочи. Повреждения эпителия канальцев коры прогрессировали от кариомегалии до образования аденом у значительного числа животных. Несмотря на то, что она является доброкачественной опухолью, ее нельзя не учитывать в отношении оценки риска. Однако, также примечательно то, что повреждения почек грызунов являются относительно обычными, в частности у самцов, но в этих исследованиях оказалось, что они поражали самок относительно часто по сравнению с самцами.

Повреждения желудка возникали после введения относительно больших количеств растворов золота. Также в этих исследованиях имело место предположение о том, что важным токсичным средством является ионное золото (например, Au(III) или Au³⁺). Повреждения этого типа также возникали за счет многих НПВС (NSAID) средств, используемых в лечении различных форм артрита и, как правило, их рассматривают в качестве управляемого, хотя и нежелательного побочного эффекта. Соответственно, отсутствие таких отрицательных эффектов будет составлять преимущество относительно существующих способов терапии на основе золота.

Cheriathundam и Alvares в 1996 году оценивали влияние тиолата натрия золота и Auranofin® на печеночные и почечные маркеры и уровни металлотионеина у крыс Sprague Dawley и трех линий мышей (Swiss-Webster, C3H/HeJ и DBA/2J). У крыс тиолат золота натрия приводил к 7-кратному повышению уровней металлотионеина в печени, тогда как у линий мышей уровни металлотионеина повышались в 2 раза у Swiss-Webster и приблизительно в 5 раз у инбредных линий. Тиолат золота натрия приводит только к минимальным изменениям в уровнях почечного металлотионеина у линий мышей. Не происходили изменения печеночного маркера сывороточной АЛТ (ALAT) под действием тиолата золота натрия ни у одного протестированного вида или линии. АМК (BUN), показатель функции почек, повышался в 3 раза у крыс, но ни у одной линии мышей. Эти данные согласуются с наблюдением о том, что тиолат золота натрия является нефротоксичным у крыс и человека, но интересно отметить отсутствие свидетельств нефротоксичности у мышей (Cheriathundam & Alvares, 1996).

Наблюдаемая эмбриональная токсичность и дефекты плода после лечения беременных животных двух видов означает возможность того, что золото во многих, если не во всех ранее использованных формах представляет риск, связанный с развитием. Это имеет аналогии со многими другими современными способами терапии РА, в

которых метотрексат, например, подлежит упоминанию в предупреждении о возможном неблагоприятном влиянии на плод.

Для перорального золота идентифицированы некоторые возможные фармакологические действия, которые вносят вклад как в клиническую эффективность, так и в нежелательные реакции. Например, Walz и его коллеги показали, что Auranofin® ингибировал индуцированный каррагенаном отек у крыс зависящим от дозы образом в концентрациях 40, 20 и 10 мг/кг с максимальным ингибированием 86% при наивысшей дозе уровня золота в сыворотке приблизительно 10 мкг/мл. Два основных лиганда для Auranofin®, а именно триэтилфосфиноксид и 2,3,4,6-тетра-о-ацетил-1-тио-β-D глюкопираноза, не проявляют какую-либо значительную биологическую активность, и тиомалат золота натрия, тиоглюкоза золота и тиояблочная кислота значительно не влияют на отек лап у крыс. Показано, что Auranofin® значительно подавляет адьювантный артрит, тогда как лиганды не обладали каким-либо эффектом. Auranofin® ингибировал антителозависимый комплементопосредованный лизис. Показано, что Auranofin® ингибировал высвобождение лизосомальных ферментов, таких как β-глюкуронидаза и лизоцим из стимулированных полиморфно-ядерных лейкоцитов. Auranofin® является мощным ингибитором антителозависимой клеточной цитотоксичности, которая проявляется посредством полиморфно-ядерных лейкоцитов от крыс с адьювантным артритом. Auranofin® является значительно более мощным ингибитором образования супероксидов, чем тиомалат золота натрия. В анализе иммунного фагоцитоза тиомалат золота натрия не проявлял ингибиторную активность в 40-кратной концентрации относительно Auranofin®, вызывавшего заметное ингибирование (Walz, DiMartino, Intocca & Flanagan, 1983).

Walz и его коллеги также установили, что Auranofin® был более мощным, чем тиомалат золота натрия, в качестве ингибитора кожной миграции, хемотаксиса и фагоцитоза моноцитами периферической крови. Lipsky и его коллеги показали, что Auranofin®, подобно тиомалату золота натрия, ингибировал лимфобластогенез *in vitro* посредством прямого ингибирования мононуклеарных фагоцитов. Однако, Auranofin® также обладал ингибирующим влиянием на функцию моноцитов, которое не наблюдали при использовании тиомалата золота натрия. Ингибирование моноцитов достигали при концентрациях Auranofin®, которые в 10-20 раз ниже, чем концентрации тиомалата золота натрия (Walz, DiMartino, Intocca, & Flanagan, 1983).

В основном, пациенты с активным ревматоидным заболеванием имеют сниженную способность или к стимулированному митогеном лимфобластогенезу или к лимфобластогенезу, индуцированному посредством реакции смешанной культуры лимфоцитов. Несмотря на то, что пациенты, которых изначально лечили тиомалатом золота натрия, впервые показали некоторое подавление стимулированного митогеном лимфобластогенеза, те, кто в итоге отвечал на лекарственное средство, демонстрировали нормальную восприимчивость лимфоцитов *in vitro*. В отличие от этого, в течение нескольких недель приема пациентами Auranofin®, восприимчивость лимфоцитов была заметно ингибирована. Таким образом, Auranofin® проявляет мощное иммуносупрессивное действие *in vitro* при порядке величины менее чем у инъецируемых соединений золота, наиболее вероятно, вследствие основных отличий в фармакологических свойствах пероральных соединений от инъецируемых соединений золота-тиола (Dabrowiak, 2009).

Нежелательные реакции являлись основным ограничивающим фактором для использования пероральных соединений золота, таких как Auranofin® в том отношении, что приблизительно 30-50% проходивших лечение пациентов развивали некоторую

форму токсичности (Dabrowiak, 2009) (Kean & Anastassiades, 1979) (Kean & Kean, The clinical Pharmacology of Gold, 2008).

Кожные высыпания были наиболее распространенным отрицательным побочным эффектом и приблизительно у 30% пациентов возникала некоторая форма высыпания. Большинство повреждений возникало на кистях, предплечьях, теле и голенях, но иногда возникали на лице и были слегка эритематозными с чешуйчатыми бляшками размером 1-10 см наподобие себорейных высыпаний. Тяжелые проблемы с кожными высыпаниями в форме монетовидной экземы, общего шелушения и сильного прурита зарегистрированы как редкие.

Язвы в ротовой полости (болезненные и безболезненные), наподобие афтозной язвы, возникали приблизительно у 20% пациентов, которые получали терапию инъектируемым золотом. Развитие язв во рту было несомненным противопоказанием для продолжения терапии золотом, поскольку было показано, что изъязвление ротовой полости может предвещать пемфигоидные буллезные повреждения кожи.

В исследованиях, о которых сообщали Kean и Anastassiades, частота протеинурии варьировала широко (0-40%), вероятнее всего, отражая различные определения в отношении того, что составляет протеинурию. В этих исследованиях отсутствуют хорошо документированные случаи длительного серьезного или постоянного повреждения почек вследствие терапии золотом; однако микроскопическая гематурия служила причиной для отмены лечения пероральным золотом (Kean & Anastassiades, 1979).

Тромбоцитопения, вызванная соединениями золота, возникала в виде двух отдельных типов: более обычный был связан с антителом IgG поверхности тромбоцитов, а другой, менее обычный, был вторичным по отношению к подавлению костного мозга.

Генетический маркер HLA DR3 может указывать на повышенный риск развития у пациента тромбоцитопении, связанной с антителами поверхности тромбоцита.

Идиопатические токсичности в форме холестатической желтухи или острого энтероколита также ассоциированы с инъектируемыми соединениями золота, в частности с тиомалатом золота натрия, но о них не сообщалось в отношении перорального золота.

Сообщалось об отложении элементарного золота в хрусталике глаза и роговице, но не похоже, что это ведет к какому-либо конкретному повреждению остроты зрения.

Специфичным для терапии пероральным золотом было развитие частого жидкого стула, обычно в первый месяц терапии. Более низкую частоту измененного стула в более поздние месяцы лечения можно связать с более ранним выпадением тех пациентов, которые подвержены диарее. Развитие выраженной водянистой диареи возникало у 2-5% пациентов и, похоже, зависит от дозы.

В целом, частота нежелательных явлений ниже для перорального золота, чем для инъектируемого золота, но все же может быть существенной.

Второй основной недостаток использования доступных способов лечения на основе золота состоит в очень медленном проявлении эффективности. Пациенты часто должны продолжать лечение, например, солями золота в течение от трех до шести месяцев прежде, чем начнут испытывать какую-либо значительную пользу. Это длительное ожидание какой-либо наблюдаемой пользы является основной помехой для соблюдения пациентом схемы лечения и, следовательно, нежелательно влияет на эффективность использования.

Знания о фармакокинетических профилях золота в значительной степени сконцентрированы на измерениях элементарного Au, но не много известно о структуре золота (например, его химической или физической или кристаллической структуре),

когда золото присутствует в различных тканях или органах.

После перорального введения происходит быстрое, но не полное всасывание комплексов перорального золота. Похоже, после внутримышечной инъекции происходит быстрое всасывание частиц золота в комплексах инъецируемого золота в циркуляцию.

5 Похоже, в кровотоке AuranoFin® (или его лиганды) преимущественно связывается с альбумином. В частности, после перорального введения радиоактивно меченного AuranoFin® людям-добровольцам приблизительно 25% введенной дозы обнаруживали в плазме крови, причем пиковую концентрацию 6-9 мкг/100 мл достигали в течение 1-2 часов. Время полужизни в плазме составляло порядка 15-25 суток при почти полном
10 выведении из организма после 55-80 суток. Только приблизительно 1% радиоактивно меченного Au поддавался обнаружению после 180 суток, тогда как в этот момент обнаруживали до 30% золота из тиомалата золота натрия. Золото было широко распределено по всей ретикулоэндотелиальной системе, в частности, в фагоцитарных клетках печени, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, а также в синовиальной
15 оболочке. Возникали отложения в коже, и было замечено, что может иметь место количественная корреляция между количеством золота в дерме и суммарной дозой введенного золота. Электроноплотные отложения золота также наблюдали в клетках канальцев почек, другом месте, богатом сульфгидрилсодержащими ферментами, но присутствие золота, связанное с клубочком, не кажется обычным (Walz, DiMartino,
20 Intocsa & Flanagan, 1983) (Dabrowiak, 2009).

Наночастицы золота

Разработаны или продолжается разработка других составов золота, в большинстве из которых используют наночастицы золота, полученные посредством различных способов химического восстановления; и в некоторых из которых используют способ
25 подводной плазменной дуги; и большинство из них приводит к различным стабильным или частично стабильным коллоидам золота или суспензиям наночастиц золота.

Коллоидные наночастицы золота посредством химического восстановления

Майкл Фарадей получил первую коллоидную суспензию золота способами химического восстановления приблизительно в 1850-х (Faraday, 1857). Фарадей
30 использовал способы химического восстановления для химического восстановления водных солей золота, хлораурата (т.е. соли золота(III)), применяя в качестве восстановителя фосфор, диспергированный в эфире (например, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$), или сероуглерод (т.е. CS_2).

35 В настоящее время большинство препаратов коллоидного золота получают посредством восстановления хлорноватой кислоты (тетрахлораурат водорода) восстановителем, таким как цитрат натрия, которое ведет к образованию «пурпура Тиндаля». Сейчас существует множество «типичных» способов химического восстановления, используемых для получения коллоидного золота. В частности,
40 существует несколько классов путей синтеза, каждый из которых представляет различные характеристики конечных продуктов (например, коллоидных наночастиц золота), получаемых таким образом. Отмечено, что в дополнение к силе, количеству и типу используемого восстановителя определяющим является действие стабилизатора (т.е. химического вещества, используемого в процессе синтеза в жидкой фазе) (Kimling,
45 2006).

Несмотря на то что Фарадей ввел в практику растворы коллоидного золота, в настоящее время наиболее общеупотребительными являются способы гомогенной кристаллизации по Turkevich и Frens (и их вариации), которые типично приводят к частицам главным образом сферической формы в некотором диапазоне размеров

частиц (Kimling, 2006). В частности, большинство современных способов начинают с комплекса золота(III), такого как тетрахлораурат водорода (или хлорноватая кислота), и восстанавливают золото в комплексе золота до металла золота (т.е. до золота(0) или металлического золота), используя дополнительные восстановители химических частиц, такие как тиоцианат натрия, белый фосфор, Na_3 цитрат & дигалловая кислота, NaBH_4 , лимонная кислота, этанол, аскорбат натрия, Na_3 цитрат, гексадециланилин и другие (Brown, 2008). Однако, в других способах химического восстановления используют боргидрид натрия в качестве восстановителя химических частиц для $\text{AuP}(\text{Ph}_3)$ (Brown, 2008). В зависимости от конкретных условий обработки, используемых в этих процессах химического восстановления, размеры этих сформированных главным образом сферических наночастиц варьируют от приблизительно 1 нм до приблизительно 64 нм в диаметре (Brown, 2008). Дополнительно, конкретные способы термического восстановления цитрата, использованные Kimling, давали небольшую фракцию частиц треугольной формы, в дополнение к частицам сферической формы, при этом частицы треугольной формы составляли самое большее приблизительно 5% (Kimling 2006).

Дополнительная работа нацелена на управление формой коллоидных наночастиц металла. В отношении функционирования белков биологи и биохимики давно поняли, что «структура определяет функцию». Наночастицы золота различных форм также обладают различными свойствами (например, оптическими, каталитическими, биологическими и т.д.). Управление формой наночастиц предоставляет изящный подход, например, для оптической настройки наночастиц. Несмотря на то, что все наночастицы золота содержат решетку, которая является гранецентрированной кубической, если допустимо или вызвано определенными условиями обработки, наночастицы золота могут принимать различные кристаллические формы в диапазоне от нерегулярных эллипсоидов с нагруженными дефектами поверхностями (например, ступеньками) до полиэдров со сравнительно ограниченными дефектами поверхности. Различные кристаллические морфологии связаны с различными кристаллическими плоскостями (или наборами кристаллических плоскостей). Однако, некоторые из наиболее распространенных морфологий наночастиц золота не состоят из отдельных доменов, а состоят из двойниковых плоскостей (Тао, 2008).

Yuan, et al. узнали, что наночастицы золота несферической формы можно быстрее всего получить посредством предоставления затравочных кристаллов из боргидридного восстановления соли золота (т.е. HAuCl_4 или золотой кислоты). Затем затравочные кристаллы помещали в контакт с той же солью золота в растворе с химическими частицами NH_2OH , СТАВ и цитратом натрия, которые добавляли в качестве восстановителей и/или поверхностно-активных веществ (например, блокирующие средства). С помощью этого подхода формировали несколько различных кристаллических форм, включая треугольные, усеченные треугольные, гексагональные слои и псевдопентагональные. Yuan пришел к выводу о том, что вариации в обработке за счет использования различных способов химического восстановления могут влиять на физические и химические свойства получаемых частиц. Исследователи отметили, что выбор блокирующего средства был ключевым фактором в управлении ростом (и формой) наночастиц (Yuan, 2003).

Процесс, описанный и использованный Yuan, известен как «гетерогенное зародышеобразование», где затравочные частицы получают на отдельной стадии синтеза. Таким образом, управление формой этого типа можно рассматривать как процесс нарастания (Тао, 2008). Во многих способах химического восстановления

используют этот более сложный двухстадийный процесс гетерогенного зародышеобразования и роста. Однако, в других используют одностадийное гомогенное зародышеобразование, посредством которого сначала зарождают затравочные кристаллы и затем формируют наночастицы из зародившихся затравочных кристаллов.

5 Типично, при гомогенном зародышеобразовании одновременно протекает ряд химических реакций. Основная цель в гомогенном зародышеобразовании состоит в балансе между скоростью зародышеобразования и скоростью роста кристалла и в управлении размером частиц, поскольку как зародышеобразование, так и рост происходят посредством одного и того же химического процесса(ов) (Тао, 2008).

10 Синтез наночастиц металла в растворе(ах) обычно требует использования поверхностно-активных средств (поверхностно-активных веществ) и/или амфифильных полимеров в качестве стабилизирующих средств и/или блокирующих средств. Хорошо известно, что поверхностно-активные вещества и/или амфифильные полимеры играют решающую роль в управлении размером, формой и стабильностью диспергированных частиц (Sakai, 2008).

15 Некоторые из наиболее распространенных морфологий кристаллов, наблюдаемые в кристаллических наночастицах золота (например, в процессах гетерогенного зародышеобразования), не состоят из отдельных кристаллов или отдельных доменов, но частицы содержат множественные кристаллические домены, часто связанные посредством двойниковых плоскостей. Правильный декаэдр (также обозначаемый как пентагональная бипирамида) представляет собой равновесную форму, которая полностью ограничена треугольными (III) гранями и которую можно рассматривать как пять тетраэдров с общим ребром вдоль оси пятого порядка. Эти структуры обычно наблюдают в нанокристаллических частицах, синтезированных посредством

20 термовакuumной металлизации на твердых подложках и подходов химического восстановления для затравочного гетерогенного зародышеобразования (Тао, 2008). Однако, в наночастицах, синтезированных способами по Turkevich и Frens, додекаэдры можно наблюдать с трудом, поскольку они выполняют функцию подходящих затравок для роста нанопроволок и наностержней (Тао, 2008). Таким образом, можно получить

30 различные формы посредством управления условиями обработки, а также количествами и типами поверхностно-активных веществ и блокирующих средств, добавляемых и используемых во время подходов химического восстановления, приписываемых Turkevich и Frens.

Ясно, что в каждой композиции коллоидного золота, полученной посредством

35 подходов химического восстановления, покрытие поверхности, содержащее один или несколько элементов восстановителя и/или поверхностно-активного вещества или блокирующего средства, будут присутствовать на (или в) по меньшей мере части суспендированных наночастиц золота. Использование восстановителя (т.е. восстанавливающего средства) типично способствует суспендированию наночастиц в

40 жидкости (например, в воде). Однако покрытие из восстанавливающего средства или загрязнение поверхности иногда добавляют к покрытиям из поверхностно-активных веществ или блокирующих средств или даже заменяют ими. Такие покрытия или пленки из восстановителя/поверхностно-активного вещества можно видеть в виде загрязнений, расположенных на и/или в наночастицах на основе металла, и это может вести к таким

45 коллоидам или золям, фактически обладающим большими свойствами защитного покрытия или пленки, чем наночастицы золота per se (Weiser, стр. 42, 1933).

Например, поверхностно-активные вещества и амфифильные полимеры становятся активно вовлеченными не только в формирование наночастиц (таким образом влияя

на размер и форму), но также в наночастицы *per se*. Свойства поверхности наночастиц модифицируют восстановительными покрытиями и/или покрытиями из молекул поверхностно-активного вещества (Sperling, 2008).

Абсорбция гидрофобного хвоста, гидрофильной концевой группы и определенных противоионов (по меньшей мере в случае использования ионных поверхностно-активных веществ) на поверхности зародившихся частиц, а также образование комплексов ионов металлов с поверхностно-активными веществами и/или амфифильных полимеров со сформированными частицами совместно могут влиять на форму наночастиц, поверхность наночастиц и/или изменять функционирование наночастиц (Sakai, 2008).

Различные химические свойства поверхности или поверхностных пленок (например, присутствие композиций побочных продуктов восстановителя и/или толщина (например, пленок) побочных продуктов восстановителя) могут приводить к различным взаимодействиям наночастиц золота, например, с различными белками в организме. Биофизические силы связывания (например, электростатические, гидрофобные, водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса) наночастиц с белками являются не только функцией размера, формы и композиции наночастиц, но также типа и/или толщины загрязнений или покрытия(й) поверхности наночастиц. Способы по Turkevich и Frens (и их вариации) для получения наночастиц золота представляют собой наиболее широко осмысленные и используемые процессы химического восстановления. Использование лимонной кислоты или цитрата натрия в качестве восстановителя ведет к химическим составам на основе цитрата (например, покрытие на основе цитрата) на поверхности наночастицы золота (т.е. также обозначаемой как стабилизированная цитратом) (Lacerda, 2010).

Кроме того, Daniel et al. рассматривали основные способы формирования наночастиц золота, включающие химический синтез и процессы сборки, включая (1) цитратное восстановление, которое ведет к «довольно неплотной оболочке лигандов [на основе цитрата]», прикрепленной к наночастицам золота; (2) вариации способа цитратного восстановления, в которых используют цитратную соль и амфифильное поверхностно-активное вещество (для управления размером); (3) способы «Burst-Schiffman», которые ведут к тиольным или тиолатным лигандам «которые прочно связывают золото»; (4) способы, которые ведут к серосодержащим лигандам, включая ксантаты, дисульфиды, дитиолы, тритиолы и тетратиолы резорцинарена; и (5) другие лиганды, которые относятся к фосфину, оксиду фосфина, аминам, карбоксилатам, арилизоцианидам и йодидам (которые могут замещать цитратные покрытия). Авторы повторяют утверждения, приписываемые Burst, относительно сформированных наночастиц золота: «Получаемые физические свойства не представляют собой ни свойства куска металла, ни свойства молекулярных соединений, но они сильно зависят от размера частиц, расстояния между частицами, свойств защитной органической оболочки и формы наночастиц» (Daniel, 2004).

Несмотря на то что органические лиганды, присутствующие на наночастицах золота (например, лиганды, или покрытия, или пленки на основе цитрата), помогают стабилизировать наночастицы золота в жидкости, чтобы предотвратить, например, прикрепление наночастицы к другим наночастицам и агрегацию и/или осаждение из суспензии за счет, например, гравитации, эти лиганды на органической основе (например, органические оболочки) представляют собой загрязнения (т.е. относительно подлежащей наночастицы золота) и вносят вклад во взаимодействие наночастицы золота с белками в живой системе. Такое покрытие(я) или пленка(и) может иметь сильное биологическое воздействие (Lacerda, 2010).

Кроме того, Wang et al. пришли к выводу о том, что общеупотребительные восстановленные цитратом наночастицы золота препятствуют захвату наночастиц золота по отношению к не содержащим восстановителей и стабилизаторов коллоидным растворам (Wang, 2007).

Аналогичным образом, Lacerda et al. указывают, что для лучшего понимания биологических эффектов наночастиц необходимо понимание связывающих способностей белков *in vivo*, которые связываются с наночастицами. Абсорбция белков (или белковая корона) на наночастицах может менять композицию и толщину слоя как функцию размера и поверхности наночастицы. Lacerda приходит к выводу о том, что белковые слои, которые «одевают» наночастицу, управляют предрасположенностью наночастиц к агрегации и сильно влияют на их взаимодействие с биологическими материалами (Lacerda, 2010).

Очистка коллоидных наночастиц золота, полученных способами химического восстановления

В некоторых случаях покрытие поверхности или пленку из восстановителя можно оставить в качестве загрязнения на поверхности наночастиц, но в других случаях их пытаются удалять посредством различных несколько сложных и дорогостоящих способов. При удалении покрытие типично замещают альтернативной композицией или покрытием, чтобы позволить наночастицам оставаться в суспензии при гидратации. Влияние чистоты на химический состав и свойства наночастиц часто не учитывают; однако теперь результаты указывают на то, что степень очистки может иметь значимое влияние (Sweeney, 2006). Эти исследователи отметили, что достаточная очистка наночастиц может быть более затруднительной, чем само получение, обычно включает утомительные, требующие времени и неэкономичные процедуры, такие как экстенсивное промывание растворителем и фракционная кристаллизация. В отсутствие такой очистки, переменные связанных с химическим составом загрязнителей поверхности на поверхности химически восстановленных наночастиц влияют на возможность понимания/управления основными зависимостями структура-функция (Sweeney, 2006).

Последующие способы обработки также могут требовать набор стадий промывания, определенные стадии концентрирования или центрифугирования и/или последующие стадии нанесения покрытия химической реакцией, все они должны достичь желательных результатов и определенных характеристик эффективности (например, стабилизация вследствие обмена лигандов, эффективность и т.д.) для наночастиц и суспензий наночастиц (Sperling, 2008). В других случаях используют способы грубого сдираания для того, чтобы обеспечить очень чистую поверхность наночастиц (Panyala, 2009).

Таким образом, пришли к выводу, что разработка наночастиц золота в управлении, лечении и/или предупреждении заболеваний затруднена тем фактом, что современные способы производства наночастиц золота в общем и целом основаны на процессах химического восстановления. В частности, Robyn Whyman в 1996 году понял, что основные помехи для прогресса коллоидного золота, изготовленного посредством различных способов химического восстановления, заключались в отсутствии каких-либо «относительно простых, воспроизводимых и широко применимых процедур синтеза» (Whyman 1996). Существует множество вариаций исходных способов химического восстановления, предложенных Фарадеем, каждый из которых позволяет получать коллоидное золото, обладающее множеством различных физических свойств (например, в чистом виде или в суспензии) и покрытиями из восстановителей, которые могут вести к различным профилям эффективности/токсичности при использовании в или с живыми клетками. Ни один из этих способов не отвечает критериям Whyman.

Соответственно, желателен относительно простой, воспроизводимый и широко применимый производственный подход для получения нанокристаллов золота. Кроме того, возможность соответствия такого производственного подхода требованиям FDA по cGMP будет еще более ценной.

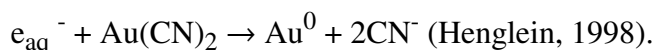
5 Другие начали осознавать невозможность полностью объяснить нежелательные физические/биологические характеристики сформированных наночастиц процессами химического формирования (т.е. химического восстановления), используемыми для их получения. В связи с этим даже можно использовать несколько сложные, дорогостоящие и экологически не безвредные процессы промывания и очистки для изменения или
10 очистки поверхности наночастиц, получаемых посредством химического восстановления, но элементы химического процесса могут сохраняться и влиять на поверхность наночастиц (и, таким образом, их функционирование). Кроме того, присутствие определенных химических веществ во время процесса формирования наночастиц влияет на морфологию (т.е. размер и/или форму) формируемых наночастиц. Определенные
15 возможные желательные морфологии (формы), точно существующие в кристаллических системах на основе золота, не без труда наблюдаются во многих продуктах, полученных посредством этих способов химического восстановления.

Другие способы получения коллоидного золота

Получение не содержащих поверхностно-активное вещество и восстановитель
20 (например, без добавления стабилизирующего, блокирующего или восстанавливающего средства, чтобы добиться восстановления ионных частиц золота) стало целью определенных исследователей, которые ясно поняли некоторые нежелательные последствия покрытий из восстановителей/поверхностно-активных веществ, возникающих в результате подходов химического восстановления. Например,
25 использовали ультразвуковые способы, посредством которых применяли частоту 950 кГц к водному раствору тетрахлораурата водорода. Сферические наночастицы золота в диапазоне 20-60 нм получали при температурах выше 50°C, тогда как относительно большие треугольные пластины и некоторые гексагональные сферы совместно существовали, когда смесь обрабатывали при температуре ниже 50°C (Sakai, 2008).

30 Облучение HAuCl_4 рентгеновскими лучами разработано для получения не содержащих восстановитель и стабилизатор наночастиц золота с тем, чтобы не «рисковать» в вопросах биологической совместимости в биомедицинских применениях. Авторы размышляли о том, что они генерировали необходимые электроны для химического
35 восстановления Au^+ посредством использования «интенсивных» рентгеновских пучков для создания безводородного радикального донора электронов (Wang, 2007).

В другом более старом и более сложном способе минимизации или устранения необходимости восстанавливающих средств и/или минимизации нежелательных
40 продуктов окисления восстановителя используют γ -облучение источником ^{60}Co при интенсивности дозы $1,8 \times 10^4$ рад/ч. В этом случае восстанавливали $\text{Au}(\text{CN})_2$, сначала создавая гидратированные электроны посредством радиолиза воды и используя гидратированные электроны для восстановления ионов золота, а именно:



45 Известно, что поверхность наночастицы золота можно дополнительно обработать посредством добавления химических частиц, таких как полиэтиленгликоль (PEG) или другие специфические лиганды. В этом отношении, возникла разнонаправленная работа в терапии злокачественных опухолей, где посредством различных способов индуцируют

миграцию покрытых PEG наночастиц золота в место локализации раковой опухоли или опухоли и после этого облучают, например, инфракрасными или радиочастотными волнами, чтобы нагреть и уничтожить раковые клетки (Panyala, 2009). Также известно, что пегилирование поверхности повышает время полужизни наночастиц в крови; и полисорбат-80 может улучшать транспорт наночастиц через гематоэнцефалитический барьер (Teixido & Giralt, 2008).

Коллоидное золото посредством подводной дуги

Также известны в данной области способы получения наночастиц золота способом подводной дуги. В конце 1800-х годов Bredig первым открыл этот способ. Bredig использовал постоянный ток для создания подводной дуги между двумя проводами. Bredig использовал ток 5-10 А и напряжение 30-110 В. В некоторых случаях Bredig также использовал 0,001 N гидроксид натрия вместо чистой воды. Bredig рассматривал этот процесс как пульверизацию металлических электродов. Таким образом Bredig получал гидрозолы золота (Weiser, стр. 9-17, 45-46, 1933).

Позже Svedberg усовершенствовал процесс по Bredig посредством использования высокочастотной дуги вместо дуги постоянного тока по Bredig. Svedberg отметил, что дуга обеспечивает формирование металлического газа, который впоследствии конденсируется в частицы коллоидных размеров. Вокруг точных механизмов процесса было сосредоточено множество споров, однако превращению металла в пар придавали важное значение (Weiser, стр. 9-17, 45-46, 1933).

В управлении процессом электрической пульверизации для формирования коллоидных растворов наибольший интерес для Svedberg представляли следующие параметры: а) скорость пульверизации, б) отношение осадка к общему диспергированному металлу, с) степень декомпозиции среды и d) зависимость (а)-(с) от текущих характеристик.

Количество осадка, получаемое процессами по Bredig и Svedberg, варьировали от приблизительно 30% до приблизительно 50% при различных условиях обработки (Kraemer, 1924).

Mucalo et al. выполнили более позднюю работу с палладием по процессу по Bredig. Эти исследователи проверяли теорию о том, были ли металлические частицы в золях по Bredig «загрязненными» вследствие загрязнения параллельным разложением электролита и окисленным материалом, который предположительно формировался во время пропускания дуги (Mucalo, 2001). Эти исследователи использовали современные способы анализа поверхностей (т.е. XPS, или «рентгеновскую фотоэлектронную спектроскопию») для определения различий в составе поверхности как функции pH.

При более низких pH получали нестабильный серо-черный материал. При более высоких pH золь был более стабильным, но оставался полностью агрегированным в течение 1-2 недель. Получаемые наночастицы состояли из сфер неправильной формы. Хотя материалы, получаемые как при более высоких, так и при более низких pH, были главным образом металлическими по характеру, характеристики поверхности этих нестабильных коллоидов были различными. Золи более высокого pH по Bredig давали более толстый наружный оксидный слой на нестабильных наночастицах (Mucalo, 2001).

Впоследствии другие исследователи усовершенствовали способы по Bredig и Svedberg, что привело к различным основанным подводной дуге способам. Однако общее для всех этих способов подводной дуги состоит в образовании в некоторой степени сфер неправильной формы на основе металла. В этом отношении наночастицы, получаемые посредством процессов по Bredig или Svedberg, имеют неспецифическую шаровидную форму, которая указывает на превращение в пар на основе металла с последующими способами быстрого гашения, эти наночастицы покрыты (и/или содержат) различными

количествами различных материалов на оксидной основе.

Токсикология коллоидных наночастиц золота

Johnston et al. выполнили и в 2010 году опубликовали обзор по токсикологии наночастиц золота. Рассмотрены четыре пути внутривенной экспозиции, суммированные для мышей и крыс, и интратрахеальный подход для крыс. В отношении четырех суммированных внутривенных исследований Johnston et al. сообщали, что местами накопления в тканях, упорядоченными по количеству, являлись печень-селезенка в 3 из 4 тестов и печень-легкие в 1 из 4 тестов (т.е. самое высокое накопление наночастиц золота происходило в печени). В частности, четыре внутривенных теста, о которых сообщали Johnston et al., кратко изложены ниже (Johnston, 2010).

Распределение металлических частиц в ткани вследствие экспозиции через различные пути (Johnston, et al., 2010).

Публикация	НЧ	Размер (нм)	Путь экспозиции	Места накопления в тканях (упорядоченные по количеству)	Заключение
Cho, et al., 2009	Золото (покрытое PEG)	13	Внутривенный (мыши)	Печень, селезенка, почки, легкие, головной мозг	Основные места накопления в печени и селезенке, НЧ накапливаются в макрофагах
De Jong, et al., 2008	Золото	10, 50, 100, 250	Внутривенный (крысы)	Печень, селезенка, легкие, почки, сердце, головной мозг, тимус, семенники	Более широкое распространение более мелких частиц, тогда как более крупные частицы ограничены печенью и селезенкой
Semmler-Behnke, et al., 2008	Золото	4 и 18	Внутривенный (крысы)	Печень, селезенка, почки, кожа, ЖКТ, сердце	Мелкие частицы демонстрируют более распространенное накопление/распределение
Sonavane, et al., 2008b	Золото	15, 50, 100, 200	Внутривенный (мыши)	Печень, легкие, почки, селезенка, головной мозг	Более широкое распределение в тканях для более мелких частиц - НЧ размером 15 и 50 нм накапливались в

Johnston et al. критически отнеслись к различным неопределенностям, введенным во множестве рассмотренных токсикологических исследований, включая то, что определенные заключения (сделанные другими) относительно токсичности как функции только размера частиц были не точными. В частности, Johnston, et al. сообщали, что Pan et al. (в 2007 году) пришли к выводу о том, что 1,4 нм наночастицы золота были наиболее токсичными протестированными наночастицами золота в некотором диапазоне размеров наночастиц, включая наночастицы золота диаметром 1,2 нм. Тогда как Pan, et al. предполагали, что различие в профиле токсичности является функцией размера, Johnston, et al. отметили, что 1,4 нм частицы были получены исследователями самостоятельно, а 1,2 нм частицы были получены от сторонней компании (что, таким образом, предполагает присутствие различных характеристик поверхностей обеих наночастиц). Johnston, et al. пришли к выводу о том, что «состояния агломерации или химический состав поверхности» не являлись причиной(ами) различных характеристик, в отношении и того и другого «известно влияние на поведение и токсичность частиц» (Johnston, 2010).

Johnston, et al. также пришли к выводу о том, что экспериментальная установка влияет на результаты по токсичности; а также о том, что распределение наночастиц золота в тканях организма является функцией пути экспозиции, а также размера, формы и химического состава поверхности наночастиц. Дополнительно, они заметили, что печень, по-видимому, является основным местом накопления, и предположили, что результат обусловлен присутствием макрофагов в печени. Они также отметили, что

захват наночастиц вероятно является результатом типа и степени связывания белков, происходящего на поверхности наночастиц (например, белковой короны), которое является функцией размера, формы и покрытия поверхности наночастиц. В частности, они отметили способность клеток различных типов к интернализации наночастиц, например, посредством эндоцитоза. Механизм эндоцитоза, по-видимому, является функцией формы частиц, а также характеристик поверхности частиц, таких как абсорбция белков на их поверхности. Другими словами, биологический захват является функцией формы, размера и заряда; и также он сильно зависит от сыворотки (Johnston, 2010).

Эффективность коллоидного золота

В работе Abraham и Himmel (опубликована в 1997 году) раскрыто использование коллоидного золота в лечении 10 пациентов, которые ранее не реагировали на различные другие способы лечения на основе золота. Коллоидное золото, использованное в этом исследовании, получали посредством вариаций стандартного «цитратного способа» по MacLagan и Frens с «некоторыми собственными модификациями». Мальтодекстрины (пищевой чистоты) использовали в концентрации 2,5% для предотвращения самоагрегации частиц золота (Abraham, 2008). Сообщалось, что размеры полученных коллоидных частиц составляли менее чем 20 нм, что подтверждали посредством процесса прохождения коллоидной суспензии через 20 нм фильтр (т.е. полученный посредством Whatman Anotop). Последующие исследования ТЭМ привели Abraham к заключению о том, что 99% полученных частиц были менее 10 нм. Также добавляли бензоат натрия (Abraham, 2008).

Получали коллоидную суспензию золота концентрацией 1000 мг/л (т.е. 1000 м.д.). Уровень дозы, предоставленный каждому пациенту, варьировал между 30 мг/сутки и 60 мг/сутки, причем большинство доз составляли 30 мг/сутки, в течение периода в 24 недели. Эти дозы вводили перорально. В том документе в таблице 1 перечислены пол, возраст и предшествующее состояние и/или лечение пациентов. В статье сделан вывод о том, что 9 из 10 пациентов «показывали заметное улучшение за 24 недели исследования» (Abraham & Himmel, 1997). Abraham также сообщил о снижении концентрации определенных цитокинов, включая IL-6 и TNF (Abraham, 2008).

В работе по индуцированному коллагеном артрит у крыс Tsai приходит к заключению, что наночастицы золота связаны с белком VEGF и что такое связывание было причиной улучшенной клинической эффективности у крыс, которые получали внутрисуставные инъекции коллоидного золота. В этом случае инъектированное коллоидное золото получали стандартным способом химического восстановления с использованием хлораурата золота, восстановленного цитратом натрия. Tsai et al. сообщили о том, что наночастицы золота имели сферическую форму и приблизительный диаметр 13 нм, как измеряли посредством трансмиссионной электронной микроскопии. Концентрация внутрисуставного раствора составляла 180 мкг/мл (т.е. 180 м.д.). Внутрисуставную инъекцию выполняли один раз, или на 7 сутки, или на 10 сутки, после того, как коллагеном индуцировали артрит (Tsai, 2007).

Brown et al. в 2007 году раскрыли, что стандартный препарат коллоидного золота (именуемого пурпуром Тиндаля) получали стандартными способами химического восстановления, а именно восстановлением золотохлористоводородной кислоты цитратом натрия. Средний размер частиц получаемых наночастиц золота составлял 27 ± 3 нм. Это коллоидное золото диспергировали в изотоничном сорбите и инъектировали парентерально и подкожно крысам, которых подвергали экспериментально индуцированному артриту. Инъектируемая доза имела концентрацию 3,3 мкг/кг. Brown

et al. также раскрыли, что коллоидное золото при подкожном введении было приблизительно в 1000 раз более эффективно, чем сравнительный ауротиомалат натрия. Brown, et al. также раскрыли, что коллоидное золото было неэффективно при пероральном введении, и пришли к выводу о том, что неэффективность обусловлена коагуляцией наночастиц золота в присутствие желудочного сока и хлорида натрия (Brown, 2007).

Brown et al. рассматривали альтернативные способы получения коллоидного золота, имеющего различные размеры и формы (Brown, 2008). Brown et al. раскрыли в таблице 2 различные свойства, связанные с «гидрозоле нанозолота». Авторы пришли к выводу о том, что проведенные ими (и рассмотренные ими) исследования «указывают на то, что лекарственные средства на основе наночастиц золота (Au0) могут играть роль в будущих способах клинической терапии, нацеленных на регуляцию макрофагов» (Brown, 2008).

Источники, процитированные на всем протяжении «Предпосылок изобретения», перечислены ниже в деталях.

Abraham, G.E. & Himmel, P.B. (1997). Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal metallic gold. *J. Nutr. Environ Med.* 7, 295-305.

Abraham, G.E. (2008). Clinical Applications of Gold and Silver Nanocolloids. *Original Internist*, 132-157.

Agata, N., et al. (2000). Suppression of type II collagen-induced arthritis by a new Isocoumarin, NM-3. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 108 (5-6), 297-309.

Brown, C.L., Whitehouse, M.W., Tiekink, E.R.T., & Bushell G.R. (2008). Colloidal metallic gold is not bio-inert. *Inflammopharmacology*, 16, 133-137.

Brown, C.L., et al. (2007). Nanogold-pharmaceutics (i) The use of colloidal gold to treat experimentally-induced arthritis in rat models; (ii) Characterization of the gold in Swarna bhasma, a microparticulate used in traditional Indian medicine. *Gold Bulletin*, 2007, 40 (3), 245-250.

Cherithundam, E., & Alvares, A. (1996). Species differences in the renal toxicity of the antiarthritic drug, gold sodium thiomalate. *J Biochem Tox*, 11(4), 175-81.

Dabrowiak, J. (2009). Gold Complexes for Treating Arthritis Cancer and Other Diseases. In J. Dabrowiak, *Metals in Medicine* (pp. 191-217). Chichester UK: John Wiley and Sons.

Daniel, M.C. & Astruc, D. (2004). Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology. *Chem. Rev.*, 104, 293-346.

Eisler, Ronald. *Biochemical, Health, and Ecotoxicological Perspectives on Gold and Gold Mining*. Boca Raton: CRC Press, 2004.

Faraday, M. (1857). The Bakerian lecture: Experimental relations of gold (and other metals) to light. *Philosoph. Trans. R., Soc. London*, 147, 145-181.

Henglein, A. & Meisel, D. (1998). Radiolytic Control of the Size of Colloidal Gold Nanoparticles. *Langmuir*, 14, 7392-7396.

Ho, S., & Tiekink, E. (2005). Gold based metalotherapeutics; Use and Potential. In M. Gielen, & E. Tiekink, *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents* (pp. 507-527). Chichester: JH Wiley and Sons.

Johnston, H.J., Hutchinson, G., Christensen, F.M., Peters, S., Hankin, S. & Stone, V. (2010). A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. *Critical Reviews in Toxicology*, 40 (4), 328-346.

Kean, W., & Anastassiades, T. (1979). Long term chrysotherapy; incidence of toxicity and efficacy during sequential time periods. *Arthritis Rheum*, 22(5), 495-501.

Kean, W., & Kean, I. (2008). The clinical Pharmacology of Gold. *Immunopharmacology*, 16 (3), 112-25.

Kimling, J., Maier, M., Okenve, B., Kotaidis, V., Ballot, H. & Plech, A. (2006). Turkevich Method for Gold Nanoparticle Synthesis Revisited. *J. Phys. Chem. B*, 110, 15700-15707.

5 Kraemer, E.O. & Svedberg, T. (1924). Formation of Colloid Solutions by Electrical Pulverization in the High-Frequency Alternating Current Arc. *Journal of the American Chemical Society*, 46 (9), 1980-1991.

Leonard, T.B., Graichen, M.E., Dahm, L.J., & Dent, J.G. (1986). Effects of the Chrysotherapeutic Agents Auranofin and Gold Sodium Thiomalate on Hepatic and Renal Drug
10 Metabolism and Heme Metabolism. *Biochemical Pharmacology*, 35, (18), 3057-3063.

Mucalo, M.R. & Bullen, C.R. (2001). Electric arc generated (Bredig) palladium nanoparticles: Surface analysis by X-ray photoelectron spectroscopy for samples prepared at different pH. *Journal of Materials Science Letters*, 20, 1853-1856.

Panyala, N.G., Pena-Mendez, E.M., & Havel, J. (2009). Gold and nano-gold in medicine:
15 overview, toxicology and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, 7, 75-91.

Payne, B., & Arena, E. (1978). The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. *Vet Path*, Suppl 5, 9-12.

Payne, B., & Arena, E. (1978). The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914, SK&F D-39162 and gold sodium thiomalate in rats. *Vet Path Suppl*, 15(5), 13-22.

20 Sadler, P.J. (1976). The biological chemistry of gold: a metallo-drug and heavy-atom label with variable valency, *Structure Bonding*, 29, 171-215.

Shaw, C.F., III. (1999a). Gold complexes with anti-arthritis, anti-tumour and anti-HIV activity, in *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, N.C. Farrell, (Ed.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 26-57.

25 Shaw, C.F., III. (1999b). The biochemistry of gold, in *Gold: Progress in Chemistry, Biochemistry and Technology*, H. Schmidbaur, (Ed.), John Wiley & Sons, New York, 260-308.

Sakai, T., Enomoto, H., Torigoe, K., Kakai, H. & Abe, M. (2008). Surfactant-and reducer-free synthesis of gold nanoparticles in aqueous solutions. *Colloids and Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 18-26.

30 Sperling, R.A., Gil, P.R., Zhang, F., Zanella, M., & Parak, W.J. (2008). Biological applications of gold nanoparticles. *Chem. Soc. Rev*, 37, 1896-1908.

Sweeney, S.F., Woehrle, G.H. & Hutchison, J.E. (2006). Rapid Purification and Size Separation of Gold Nanoparticles via Diafiltration. *J. Am. Chem. Soc*, 128, 3190-3197.

Szabo, K., DiFebbo, M., & Phelan, D. (1978). The effects of gold-containing compounds on
35 pregnant rabbits and their fetuses. *Vet Path*, Suppl 5, 95-105.

Szabo, K., Guerriero, F., & Kang, Y. (1978). The effects of gold containing compounds on pregnant rats and their fetuses. *Vet Path*, 5, 89-86.

Tao, A.R., Habas, S. & Yang Peidong. (2008). Shape Control of Colloid Metal Nanocrystals. *Small*, 4 (3), 310-325.

40 Teixido, M. & Giralt, E. (2008). The role of peptides in blood-brain barrier nanotechnology. *J. Pept. Sci.*, 14, 163-173.

Tsai, C., Shiau, A., Chen, S., Chen, Y., Cheng, P., Chang, M., et al. (2007). Amelioration of collagen-induced arthritis in rats by nanogold. *Arthritis Rheum*, 56(2), 544-54.

Ueda, S. (1998). Nephrotoxicity of gold salts, D-penicillamine, and allopurinol, in *Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals*, M.E. De Broe, G.A. Porter, W.M. Bennett, and G.A. Verpooten, (eds.), Kluwer Dordrecht, 223-238.

USFDA (2005). Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. *Pharmacology and Toxicology*.

Walz, D., DiMartino, M., Intocca, A., & Flanagan, T. (1983). Biologic actions and pharmacokinetic studies of Auranofin®. *Am. J. Med.*, 759(6A).

Wang, C.H., et al. (2007). Aqueous gold nanosols stabilized by electrostatic protection generated by X-ray irradiation assisted radical reduction. *Materials Chemistry and Physics*, 106, 323-329.

5 Weiser, H.B. *Inorganic Colloid Chemistry-Volume I: The Colloidal Elements*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1933.

Whyman, R. (1996). Gold Nanoparticles A Renaissance in Gold Chemistry. *Gold Bulletin*, 29 (1), 11-15.

10 Yuan, H., Cai, R.X. & Pang, D.W. (2003). A Simple Approach to Control the Growth of Non-spherical Gold Nanoparticles. *Chinese Chemical Letters*, 14 (11), 1163-1166.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предоставлены нанокристаллы золота, которые имеют нанокристаллические поверхности, которые по существу не содержат (как определено в настоящем документе) органические или другие загрязнения или пленки. В частности, поверхности являются
15 «чистыми» относительно тех, что получают с использованием процессов химического восстановления, в которых нужны химические восстановители и/или поверхностно-активные вещества для роста наночастиц золота из ионов золота в растворе.

Большинство выращенных нанокристаллов золота имеют уникальные и поддающиеся идентификации характеристики поверхности, такие как пространственно протяженные
20 кристаллические плоскости с низким показателем {111}, {110} и/или {100} и группы таких плоскостей (и их эквиваленты). Получаемые суспензии или коллоиды нанокристаллов золота имеют желательные диапазоны pH, такие как 4,0-9,5, но более типично 5,0-9,5 и значения электрокинетического потенциала по меньшей мере -20 мВ, и более типично по меньшей мере -40 мВ и даже более типично по меньшей мере -50
25 мВ для диапазонов pH, представляющих интерес.

Формы и распределения форм этих нанокристаллов золота, полученных согласно описанному ниже производственному процессу, включают в качестве неограничивающих примеров треугольники (например, тетраэдры), пятиугольники (например,
30 пентагональные бипирамиды или декаэдры), шестиугольники (например, шестиугольные бипирамиды, икосаэдры, октаэдры), ромб (например, октаэдры, различные вытянутые бипирамиды, слитые тетраэдры, бипирамиды в виде сбоку) и «другие». Распределение формы(форм) нанокристаллов (т.е. выращенных посредством различных вариантов осуществления, изложенных в настоящем документе), содержащих указанные выше пространственно протяженные кристаллические плоскости с низким показателем
35 (которые формируют указанные выше формы) и имеющих «чистые» поверхности, является уникальным. Кроме того, процент тетраэдров и/или пентагональных бипирамид, сформированных в нанокристаллических суспензиях, также является уникальным.

Можно предоставить любой желательный средний размер нанокристаллов золота
40 ниже 100 нм. Диапазоны наиболее желательных кристаллических размеров включают те, что имеют средний размер кристалла или «моду» (как измеряют и определяют посредством конкретных способов, раскрытых в деталях в настоящем документе, и сообщают в виде «ТЭМ средний диаметр»), которая преимущественно менее чем 100 нм и более типично менее чем 50 нм, даже более типично менее чем 30 нм, и во многих
45 предпочтительных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, мода распределения размеров нанокристаллов составляет менее чем 21 нм и находится в еще более предпочтительном диапазоне 8-18 нм.

В соответствии с изобретением можно предоставить любую концентрацию наночастиц

золота. Например, концентрации этих нанокристаллов золота могут составлять от нескольких миллионных долей (т.е. мкг/мл или мг/л) до нескольких сотен м.д., но типично находятся в диапазоне 2-200 м.д. (т.е. от 2 мкг/мл до 200 мкг/мл) и более часто в диапазоне 2-50 м.д. (т.е. от 2 мкг/мл до 50 мкг/мл) и даже более типично 5-20 м.д. (т.е. от 5 мкг/мл до 20 мкг/мл).

Предоставлен новый процесс для получения этих уникальных нанокристаллов золота. Процесс включает создание нанокристаллов золота в воде. В предпочтительном варианте осуществления вода содержит дополнительный «усилитель процесса», который незначительно связывается со сформированными нанокристаллами, но облегчает зародышеобразование/рост кристалла во время электрохимически стимулируемого процесса роста. Усилитель процесса выполняет важные функции в процессе, включая предоставление заряженных ионов в электрохимическом растворе, чтобы предоставить возможность роста кристаллов. Эти новые электрохимические процессы могут протекать в периодическом, полунепрерывном или непрерывном процессе. Эти процессы ведут к управляемым концентрациям нанокристаллов золота, управляемым размерам нанокристаллов и управляемым диапазонам размеров нанокристаллов; а также управляемым формам нанокристаллов и управляемым распределениям форм нанокристаллов. Для получения этих нанокристаллов золота предоставлены новые производственные агрегаты.

Также предоставлены фармацевтические композиции, которые содержат эффективное количество этих нанокристаллов золота для лечения медицинских состояний. Фармацевтическая композиция может предусматривать любую желательную системную дозировку, в качестве неограничивающего примера 0,1 мг/кг/сутки или менее, или 0,05 мг/кг/сутки или менее, или даже более типично 0,025 мг/кг/сутки или менее, или наиболее типично 0,001 мг/кг/сутки или менее.

Поскольку эти нанокристаллы золота имеют по существу более чистые поверхности, чем доступные ранее наночастицы золота, и могут по желанию содержать пространственно протяженные кристаллографические плоскости с низким показателем, формирующие новые формы кристаллов и/или распределения форм кристаллов, по видимому, нанокристаллы являются более биологически активными (и, возможно, менее токсичными), чем наночастицы сферической формы, а также наночастицы (или нанокристаллы), содержащие загрязнители поверхности, такие как химические восстановители и/или поверхностно-активные вещества, которые являются результатом традиционных процессов химического восстановления. Следовательно, медицинское лечение можно осуществлять при более низких дозировках золота.

Предоставлены фармацевтические композиции, которые подходят для системного или местного использования, включая оральную, внутривенную, подкожную, интраартериальную, буккальную, ингаляционную, аэрозольную, пропеллентную или другую подходящую жидкость и т.п., как дополнительно описано в подробном описании изобретения.

Эти кристаллы золота с по существу чистой поверхностью или беспримесной поверхностью можно использовать для лечения любого расстройства, для которого известна терапия золотом, которое включает широкий диапазон воспалительных и аутоиммунных нарушений, а также определенные инфекционные заболевания (например, ВИЧ, СПИД, малярию и болезнь Шагаса) и рак. Описания многих из этих использований предоставлены выше в предпосылках изобретения.

В качестве части данного изобретения к удивлению обнаружено, что нанокристаллы золота ингибируют фактор, ингибирующий миграцию макрофагов («MIF»). Полагают,

что это является первым раскрытием такой активности нанокристаллов золота (или наночастиц), и можно предоставить научную основу для осмысления диапазона медицинских применений нанокристаллов золота на сегодняшний день. Это также обеспечивает научную основу для того, чтобы заключить, что нанокристаллы золота будут эффективны против других заболеваний, которые опосредованы фактором, ингибирующим миграцию макрофагов. Кроме того, установлено, что эти нанокристаллы золота ингибируют IL-6, но не IL-10. Например, поскольку MIF и/или IL-6 отмечены в широком диапазоне состояний и/или биологических путей передачи сигнала, такая находка подтверждает, что новые нанокристаллы золота будут эффективны для лечения или предупреждения заболеваний или состояний, возникающих в результате патологической клеточной активации, таких как воспалительные (включая хронические воспалительные) состояния, аутоиммунные состояния, реакции гиперчувствительности и/или злокачественные заболевания или состояния.

Кроме того, придерживаясь электрохимических производственных процессов по изобретению, эти металлические нанокристаллы на основе золота можно сплавить или комбинировать с другими металлами в жидкостях так, что золотые «покрытия» могут возникать на других металлах (или других неметаллических частицах, например, таких как SiO₂) или альтернативно нанокристаллы на основе золота можно покрывать другими металлами. В таких случаях композиты или сплавы на основе золота могут возникать в коллоиде или суспензии. Кроме того, также можно сформировать определенные композиты, которые включают как золото, так и другие металлы.

Также дополнительно суспензии или коллоиды металлических нанокристаллов на основе золота по настоящему изобретению можно смешивать или комбинировать с другими растворами или коллоидами на основе металла для формирования новых смесей растворов или коллоидов (например, в этом случае отдельные металлические частицы еще могут быть различимы).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг.1a, 1b и 1c представлены схематические виды в поперечном разрезе ручного сборочного узла электрода в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг.2a и 2b представлены схематические виды в поперечном разрезе сборочного узла автоматического управления электродом в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг.3a-3d представлены четыре альтернативных конфигурации управления электродом для электродов 1 и 5, управляемых посредством автоматического устройства 20.

На фиг.4a-4d представлены четыре альтернативных конфигурации электродов для электродов 1 и 5, которые находятся под ручным управлением.

На фиг.5a-5e представлены пять различных представительных вариантов осуществления конфигурации для электрода 1.

На фиг.6 в поперечном сечении представлен схематический вид плазмы, получаемой с использованием электрода 1 одной конкретной конфигурации, соответствующего фиг.5e.

На фиг.7a и 7b в поперечном сечении представлен вид в перспективе двух сборочных узлов электродов, которые можно использовать.

На фиг.8a-8d представлены схематические виды в перспективе четырех различных сборочных узлов электродов, расположенных в плоскостях, параллельных направлению потока F.

На фиг.9a-9d представлены схематические виды в перспективе четырех различных сборочных узлов электродов, расположенных в плоскостях, перпендикулярных

направлению потока F.

На фиг.10а-10е представлено несколько видов в поперечном разрезе различных лотковых элементов 30.

На фиг.11а-11h представлены виды в перспективе различных лотковых элементов 30, где на фиг.11с и 11d представлено устройство управления атмосферой 35', а на фиг.11d представлено опорное устройство 34.

На фиг.12а и 12b представлены различные устройства управления атмосферой 35 для локального управления атмосферой вокруг комплекта(ов) электродов 1 и/или 5.

На фиг.13 показано устройство управления атмосферой 38 для управления атмосферой вокруг по существу всего лоткового элемента 30.

На фиг.14 показан схематический вид в поперечном разрезе набора устройств управления 20, расположенных на лотковом элементе 30, с протекающей через него жидкостью 3 и в накопительный контейнер 41.

На фиг.15а и 15b представлены схематические виды в поперечном разрезе различных углов θ_1 и θ_2 для лотковых элементов 30.

На фиг.16а, 16b и 16с представлены виды в перспективе различных устройств управления 20, содержащих на себе сборочные узлы электродов 1 и/или 5, расположенные на верхней части лоткового элемента 30.

На фиг.16d, 16е и 16f представлены схемы электрических соединений трансформатора переменного тока для использования в различных вариантах осуществления изобретения.

На фиг.16g представлен схематический вид трансформатора 60, а на фиг.16h и 16i приведены схематические представления двух синфазных и несинфазных гармонических волн, соответственно.

На фиг.16j, 16k и 16l представлено по восемь схематических видов схем электрических соединений для использования с 8 комплектами электродов.

На фиг.17а представлен вид золотых проводов 5а и 5b, используемых в секции лотка 30b с фиг.22а в связи с примерами 8, 9 и 10.

На фиг.17b представлен вид золотых проводов 5а и 5b, используемых в секции лотка 30b с фиг.21а в связи с примерами 5, 6 и 7.

На фиг.17с представлена конфигурация электродов, используемая для получения образца GB-118 в примере 16.

На фиг.17d-17f представлены устройства 20, используемые в примерах 1-4 для суспензий GT032, GT031, GT019 и GT033 и для получения образцов GB-139, GB-141 и GB-144 в примере 16.

На фиг.17g, 17h, 17i и 17k представлены схемы соединений, используемые для устройств управления 20, используемых в примерах 1-4 и 16.

На фиг.17j и 17l представлены схемы соединений, используемых для питания устройств 20.

На фиг.17m-17n представлены альтернативные конструкции устройств 20. Устройство 20 на фиг.17n использовали в примере 18.

На фиг.18а и 18b представлен первый лотковый элемент 30а, где создают одну или несколько плазм 4. Продукт из этого первого лоткового элемента 30а течет во второй лотковый элемент 30b, как показано на фиг.19а и 19b.

На фиг.19а и 19b представлены схемы двух лотковых элементов 30а и 30b, которые имеют две различные схемы электропроводки электрода 5 с использованием одного трансформатора (примеры 8-10) и использованием двух трансформаторов (примеры 5-7).

На фиг.20a-20h представлены альтернативы аппарата, представленного на фиг.19a и 19b (также с различными схемами электропроводки электрода 5 и/или различными числами электродов), где лотковые элементы 30a' и 30b' смежны.

5 На фиг.21a-21g представлены различные лотковые элементы 30b в связи с фиг.20a-h и различными примерам в настоящем документе.

На фиг.22a и 22b представлены лотковые элементы 30b в связи с фиг.19a, 19b и 20 и различными примерами в настоящем документе.

На фиг.23a-23d представлены различные схематические виды и виды в перспективе варианта осуществления альтернативного лотка, используемого в примере 19.

10 На фиг.24a представлена схема аппарата, используемого в периодическом способе, посредством которого на первой стадии создают плазму 4 для кондиционирования текучего вещества 3.

На фиг.24b и 24c представлена схема аппарата, используемого в периодическом способе, в котором используют провода 5a и 5b для получения нанокристаллов в
15 суспензии (например, коллоида), в связи с аппаратом, представленным на фиг.24a и как рассмотрено в примерах в настоящем документе.

На фиг.25a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенной суспензии GD-007, полученной в соответствии с примером 5.

20 На фиг.25b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов из суспензии GD-007, полученной в соответствии с примером 5.

На фиг.25c представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 5.

25 На фиг.26a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GD-016, полученного в соответствии с примером 6.

На фиг.26b представлено распределение размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 6.

30 На фиг.26c представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 6.

На фиг.27a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GD-015, полученного в соответствии с примером 7.

35 На фиг.27b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 7.

На фиг.27c представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 7.

40 На фиг.28a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-018, полученного в соответствии с примером 8.

На фиг.28b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 8.

45 На фиг.28c представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 8.

На фиг.29a приведена представительная ТЭМ микрофотография наночастиц золота из высушенного раствора GB-019, полученного в соответствии с примером 9.

На фиг.29b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ

измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 9.

На фиг.29с представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 9.

5 На фиг.30а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-020, полученного в соответствии с примером 10.

На фиг.30b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 10.

10 На фиг.30с представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 10.

На фиг.31а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора 1AC-202-7, полученного в соответствии с примером 11.

15 На фиг.31b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 11.

На фиг.31с представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 11.

20 На фиг.32а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GT-033, полученного в соответствии с примером 4.

На фиг.32b представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 4.

25 На фиг.33а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора 1AC-261, полученного в соответствии с примером 12.

На фиг.33b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 12.

30 На фиг.34а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-154 (20 Гц гармоническая волна), полученного в соответствии с примером 13.

На фиг.34b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 13.

35 На фиг.35а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-157 (40 Гц гармоническая волна), полученного в соответствии с примером 13.

На фиг.35b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером GB-157.

40 На фиг.36а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-159 (60 Гц гармоническая волна), полученного в соответствии с примером 13.

На фиг.36b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-159.

45 На фиг.37а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-161 (80 Гц гармоническая волна), полученного в соответствии с примером 13.

На фиг.37b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-161.

На фиг.38а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-173 (100 Гц гармоническая волна), полученного в соответствии с примером 13.

5 На фиг.38b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-173.

На фиг.39а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-156 (300 Гц гармоническая волна), полученного в соответствии с примером 13.

10 На фиг.39b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-156.

На фиг.40 представлено схематическое изображение электрической установки, используемой для создания нанокристаллов в растворах GB-166, GB-165, GB-162, GB-163 и GB-164.

15 На фиг.41 схематически представлены формы электрических волн, используемых в растворах GB-166, GB-165 и GB-162.

На фиг.42а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-166 (60 Гц гармоническая волна), полученного в соответствии с примером 14.

20 На фиг.42b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-166.

На фиг.43а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-165 (60 Гц прямоугольная волна), полученного в соответствии с примером 14.

25 На фиг.43b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-165.

На фиг.44а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-162 (60 Гц треугольная волна), полученного в соответствии с примером 14.

30 На фиг.44b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-162.

На фиг.45 схематически представлены формы электрических волн треугольной формы, используемые для создания образцов в соответствии с GB-163 и GB-164.

35 На фиг.46а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-163 (треугольная волна с максимальным коэффициентом заполнения), полученного в соответствии с примером 15.

На фиг.46b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-163.

40 На фиг.47а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-164 (треугольная волна с минимальным коэффициентом заполнения), полученного в соответствии с примером 15.

На фиг.47b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-164.

На фиг.48a1 приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенной суспензии GB-134, полученной в соответствии с примером 16.

45 На фиг.48a2 приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенной суспензии GB-134, полученной в соответствии с примером 16.

На фиг.48b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 16.

На фиг.48с представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 16.

На фиг.49а-61а представлены две представительные ТЭМ микрофотографии для 5 высушенных образцов GB-098, GB-113, GB-118, GB-120, GB-123, GB-139, GB-141, GB-144, GB-079, GB-089, GB-062, GB-076 и GB-077, соответственно, полученных в соответствии с примером 16.

На фиг.49b-61b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, соответствующих высушенным образцам GB-098, 10 GB-113, GB-118, GB-120, GB-123, GB-139, GB-141, GB-144, GB-079, GB-089, GB-062, GB-076 и GB-077, соответственно, полученным в соответствии с примером 16.

На фиг.49с-61с представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, соответствующих образцам GB-098, GB-113, GB-118, GB-120, GB-123, GB-139, GB-141, GB-144, GB-079, GB-089, GB- 15 062, GB-076 и GB-077, соответственно, полученным в соответствии с примером 16; а на фиг.54d представлен ток в виде функции времени для GB-139, полученного в соответствии с примером 16.

На фиг.54d, 55d и 56d представлен измеренный ток (в А) как функция длительности процесса для образцов GB-139, GB-141 и GB-144, полученных в соответствии с примером 20 16.

На фиг.61d представлены спектральные паттерны в видимом УФ каждой из 14 суспензий/коллоидов, полученных в соответствии с примером 16 (т.е. GB-098, GB-113 и GB-118); (GB-120 и GB-123); (GB-139); (GB-141 и GB-144); (GB-079, GB-089 и GB-062) и (GB-076 и GB-077) в опрашиваемом диапазоне длин волн приблизительно 250-750 нм.

На фиг.61е представлены спектральные паттерны в видимом УФ для каждой из 14 суспензий в опрашиваемом диапазоне длин волн приблизительно 435-635 нм.

На фиг.62а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-151, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.62b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ 30 измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-151.

На фиг.63а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-188, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.63b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-188.

На фиг.64а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов 35 золота из высушенного раствора GB-175, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.64b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-175.

На фиг.65а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов 40 золота из высушенного раствора GB-177, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.65b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-177.

На фиг.66а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-176, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.66b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ 45 измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-176.

На фиг.67а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-189, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.67b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-189.

На фиг.68a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-194, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.68b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-194.

На фиг.69a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-195, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.69b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-195.

На фиг.70a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-196, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.70b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-196.

На фиг.71a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-198, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.71b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-198.

На фиг.72a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-199, полученного в соответствии с примером 18.

На фиг.72b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с GB-199.

На фиг.72c представлены спектральные паттерны в видимом УФ каждой из 11 суспензий/коллоидов, полученных в соответствии с примером 18 (т.е. GB-151, GB-188, GB-175, GB-177, GB-176, GB-189, GB-194, GB-195, GB-196, GB-198 и GB-199) в опрашиваемом диапазоне длин волн приблизительно 250-750 нм.

На фиг.72d представлены спектральные паттерны в видимом УФ для каждой из 11 суспензий в опрашиваемом диапазоне длин волн приблизительно 435-635 нм.

На фиг.73a1, a2 представлены две представительные ТЭМ микрофотографии для образца Aurora-020.

На фиг.73b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для наночастиц, соответствующих высушенному образцу Aurora-020.

На фиг.73c представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для наночастиц золота, соответствующих образцу Aurora-020.

На фиг.74a1, a2 - 80a1, a2 представлены две представительные ТЭМ микрофотографии для высушенных образцов GA-002, GA-003, GA-004, GA-005, GA-009, GA-011 и GA-013, соответственно.

На фиг.74b-80b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, соответствующих высушенным образцам GA-002, GA-003, GA-004, GA-005, GA-009, GA-011 и GA-013, соответственно.

На фиг.74c-80c представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, соответствующих образцам GA-002, GA-003, GA-004, GA-005, GA-009, GA-011 и GA-013, соответственно.

На фиг.81a представлен вид в перспективе сравнительного дугового аппарата Bredig, использованного для получения представительных/сравнительных наночастиц золота.

На фиг.81b представлен вид в поперечном разрезе сравнительного дугового аппарата Bredig, использованного для получения представительных/сравнительных наночастиц

золота.

На фиг.82a приведена представительная ТЭМ микрофотография наночастиц золота из высушенного раствора ARCG-05, полученного в соответствии с примером 21.

На фиг.82b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для наночастиц, полученных в соответствии с ARCG-05.

На фиг.83a-90a представлены представительные ТЭМ микрофотографии для восьми сравнительных коммерчески доступных продуктов из коллоидного золота, рассмотренных в примере 22.

На фиг.83b-90b представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для наночастиц, соответствующих восьми сравнительным коммерчески доступным продуктам из коллоидного золота, рассмотренным в примере 22.

На фиг.90c представлены спектральные паттерны в видимом УФ каждого из 7 из 8 коммерчески доступных суспензий наночастиц золота, рассмотренных на фиг.22a (Utopia Gold, SNG911219, Nanopartz, Nanocomposix 15 nm, Nanocomposix 10 nm, Harmonic Gold и MesoGold), в опрашиваемом диапазоне длин волн приблизительно 250-750 нм.

На фиг.90d представлены спектральные паттерны в видимом УФ для 7 из 8 коммерчески доступных суспензий наночастиц золота, рассмотренных на фиг.22a (Utopia Gold, SNG911219, Nanopartz, Nanocomposix 15 nm, Nanocomposix 10 nm, Harmonic Gold и MesoGold) в опрашиваемом диапазоне длин волн приблизительно 435-635 нм.

На фиг.91 приведен график, представляющий электрокинетические потенциалы.

На фиг.92 приведен график, представляющий проводимость.

На фиг.93 представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для суспензии нанокристаллов GD-006, полученной в соответствии с примером 23a.

На фиг.94a-94d графически представлены количества четырех различных цитокинов, продуцируемых РВМС человека под воздействием ЛПС в присутствии различных количеств GB-079.

На фиг.95 приведен график, представляющий результаты из модели индуцированного коллагеном артрит («ИКА») на мышцах, которые представляют контрольную воду, две экспериментальных смеси (т.е. GT-033 и GD-007) и сопоставление измеренных экспериментальных результатов с результатами из типичной стероидной модели (т.е. не измеренными в этой модели).

На фиг.96a-96d представлены представительные микрофотографии поперечных срезов суставов конечностей мышей на различных стадиях артрита.

На фиг.97a-97e представлены представительные микрофотографии поперечных срезов суставов конечностей мышей на различных стадиях артрита.

На фиг.98 приведен график, представляющий результаты из модели экспериментального аутоиммунного энцефалита («ЭАЭ») на мышцах Biozzi, представляющие процент животных, развивавших симптомы в водной контрольной группе 1 в сравнении с GB-056 группой лечения 2.

На фиг.99 приведен график, представляющий результаты из модели экспериментального аутоиммунного энцефалита («ЭАЭ») на мышцах Biozzi, представляющие среднюю клиническую оценку заболевания для водной контрольной группы 1 в сравнении с GB-056 группой лечения 2.

На фиг.100a-e приведены представительные ТЭМ микрофотографии нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-056, полученного в соответствии с примером 17.

На фиг.101a представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 17.

На фиг.101b представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 17.

На фиг.102a-d приведены представительные ТЭМ микрофотографии тех же нанокристаллов золота из высушенного раствора GB-056, полученного в соответствии с примером 17, после выполнения функции тестируемого соединения в течение 24 часов в тесте ЭАЭ из примера 26.

На фиг.103a представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 17, после выполнения функции тестируемого соединения в течение 24 часов в тесте ЭАЭ из примера 26.

На фиг.103b представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) для нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 17, после выполнения функции тестируемого соединения в течение 24 часов в тесте ЭАЭ из примера 26.

На фиг.104a-c приведены представительные ТЭМ микрофотографии тех же наночастиц золота из высушенного раствора GB-056, полученного в соответствии с примером 17, после выполнения функции тестируемого соединения в течение 24 часов в тесте ЭАЭ из примера 26.

На фиг.105a представлена гистограмма распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям для нанокристаллов, полученных в соответствии с примером 17, после выполнения функции тестируемого соединения в течение 24 часов в тесте ЭАЭ из примера 26.

На фиг.106 представлено среднее увеличение массы всех мышей в течение длительного исследования в соответствии с примером 27.

На фиг.107 представлено среднее количество потребленных лечебной и контрольной жидкостей для всех мышей в течение длительного исследования в соответствии с примером 27.

На фиг.108 представлено среднее увеличение массы всех мышей в течение 35-суточного исследования в соответствии с примером 28.

На фиг.109 представлено среднее количество потребленных лечебной и контрольной жидкостей для всех мышей в течение 35-суточного исследования в соответствии с примером 28.

На фиг.110 представлено количество золота, обнаруженное в фекалиях мышей в соответствии с примером 28.

На фиг.111 представлено количество золота, найденное в моче мышей в соответствии с примером 28.

На фиг.112 представлено количество золота, найденное в органах и крови мышей в соответствии с примером 28.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

I. Новые нанокристаллы золота

Предоставлены новые нанокристаллы золота, которые имеют нанокристаллические поверхности, которые по существу не содержат органические или другие загрязнения или пленки. В частности, поверхности являются «чистыми» по отношению к тем, что получены с использованием процессов химического восстановления, для которых необходимы химические восстановители и/или поверхностно-активные вещества для формирования наночастиц золота из ионов золота в растворе. Новые нанокристаллы

золота получают посредством новых производственных процедур, подробно описанных в настоящем документе. В новых производственных процедурах избегают предшествующего использования дополнительных химических восстановителей и/или поверхностно-активных веществ (например, органических соединений) или других средств, захват которых типично происходит на или в частицах или которые покрывают поверхность химически восстановленных частиц; или восстановителей, которые впоследствии сдирают или удаляют с использованием нежелательных процессов, которые сами повреждают частицы.

В предпочтительном варианте осуществления процесс включает

зародышеобразование и рост нанокристаллов золота в воде, которая содержит «усилитель процесса» или «усилитель обработки» (типично неорганический материал или карбонат или т.п.), который значительно не связывается со сформированными нанокристаллами, но облегчает зародышеобразование/рост во время электрохимически стимулированного процесса роста. Усилитель процесса выполняет важные функции в процессе, включая предоставление заряженных ионов в электрохимическом растворе, чтобы позволить кристаллам расти. Особо важно, что усилитель процесса представляет собой соединение(я), которое остается в растворе и/или не формирует покрытие (например, органическое покрытие) и/или не оказывает нежелательного воздействия на сформированные нанокристаллы или сформированную суспензию(и) и/или его разрушают, испаряют или иным образом утрачивают во время электрохимического процесса. Предпочтительным усилителем процесса является бикарбонат натрия.

Примерами других усилителей процесса являются карбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат калия, трифосфат натрия, дифосфат натрия, монофосфат натрия, фосфаты калия или другие соли угольной кислоты или т.п. Дополнительными усилителями процесса могут являться соли, включая бисульфит или сульфит натрия или калия. Другими усилителями процесса для получения нанокристаллов золота для медицинского применения в определенных условиях могут являться другие соли, включая соли натрия или калия или любого материала, которые способствуют электрохимическим процессам роста, описанным в настоящем документе; которые по существу не встраиваются в или на поверхность нанокристаллов золота; и не придают токсичность нанокристаллам или суспензии, содержащей нанокристаллы.

Желательные диапазоны концентраций для усилителя обработки типично включают 0,01-20 г/галлон (0,0026-2,1730 мг/мл), более типично 0,1-7,5 г/галлон (0,0264-1,9813 мг/мл) и наиболее типично 0,5-2,0 г/галлон (0,13210-0,5283 мг/мл).

Поскольку выращенные нанокристаллы золота имеют «обнаженные» или «чистые» поверхности металла золота (например, с нулевой степенью окисления), поверхности обладают высокой реакционной или высокой биокаталитической способностью (а также высокой биодоступностью). Нанокристаллы по существу окружены водной оболочкой. Эти признаки обеспечивают повышенную эффективность *in vivo* по отношению к поверхностям наночастиц, которые содержат, например, органический материал, оставшийся после процессов химического восстановления. «Чистые» поверхности также могут снижать токсичность нанокристаллов, относительно тех наночастиц, которые содержат покрытые или «одетые» поверхности. Повышенная эффективность этих «чистых» нанокристаллов золота может обеспечить повышенный терапевтический индекс за счет более низкой дозы, необходимой для достижения терапевтического эффекта. В настоящем документе в примере сравнительной модели на мышах (пример 25) сравнивают суспензию нанокристаллов золота по изобретению с AuranoFin, коммерчески доступным и одобренным FDA лекарственным средством из

золота. В этом примере показано, что эти новые нанокристаллы золота у мышей по меньшей мере в 5 раз более активны, чем Auranofin, в общепринятой модели воспаления при ревматоидном артрите, индуцированном коллагеном.

В частности, в сравнительной модели на мышах (пример 25) сравнивают уровни дозы, демонстрирующие эффективность при использовании суспензии кристаллов по изобретению, с уровнями дозы, демонстрирующей эффективность при использовании Auranofin, коммерчески доступного и одобренного FDA лекарственного средства на основе золота. Пример 25 показывает, что эти новые нанокристаллы золота у мышей достигают эффективности при уровне дозы по меньшей мере в 17 раз ниже эффективного уровня дозы Auranofin в общепринятой модели воспаления при индуцированном коллагеном артрите у мышей и в 5 раз ниже содержания золота, содержащегося при эффективном уровне дозы Auranofin. Таким образом, сравнивая относительные уровни эффективности новых нанокристаллов золота с таковыми лекарственного средства Auranofin на основе золота и только с содержанием золота таковых в Auranofin, относительная активность новых нанокристаллов золота в 17 раз выше, чем у Auranofin, и в 5 раз выше, чем у золота, содержащегося в Auranofin.

Этот выигрыш в активности обозначает, что эффективности лечения можно достичь при более низком уровне дозы (в 17 раз более низкая доза, чем Auranofin, в 5 раз более низкая доза, чем золото, содержащееся в Auranofin), или альтернативно что потенциально значительно более высокой эффективности можно достичь при эквивалентных уровнях дозы. Существуют другие важные преимущества новых нанокристаллов в двух других измерениях: относительная токсичность и относительная скорость начала полезного эффекта. В отношении как наблюдаемой относительной токсичности, так и наблюдаемой относительной скорости начала полезного эффекта, в модели на животных новые нанокристаллы золота значительно отличаются и значительно превосходят Auranofin, только перорально вводимый, одобренный FDA фармацевтический препарат на основе золота известного уровня техники.

В предпочтительном варианте осуществления нанокристаллы не высушивают перед использованием, а вместо этого используют в той жидкости, в которой они сформированы (т.е. формирование суспензии), или в их концентрате или восстановленном концентрате. Судя по всему, полное удаление этих кристаллов из их суспензии (например, полное высушивание) в определенных случаях может влиять на свойства поверхности кристаллов, (например, может происходить частичное окисление) и/или может влиять на способность к регидратации кристаллов, например, посредством изменения исходно сформированной водной оболочки. Это предполагает, что в производственных процессах использование стерильной воды и указанных выше усилителей процесса фармацевтической степени чистоты (т.е. USP) может быть оптимальным.

Нанокристаллы золота, полученные в соответствии с данным изобретением, также можно использовать для промышленного применения, где важна реакционная способность золота (например, каталитические и/или электрохимические процессы), но нет необходимости в продуктах фармацевтической степени чистоты. В зависимости от применения, при получении для нефармацевтического использования, нанокристаллы золота можно изготавливать в более широком диапазоне растворителей и с использованием более широкого спектра усилителей процесса.

В соответствии с процессами в настоящем документе, нанокристаллы золота можно растить таким образом, который обеспечивает уникальные и поддающиеся идентификации характеристики поверхности, такие как пространственно протяженные

кристаллические плоскости с низким показателем $\{111\}$, $\{110\}$ и/или $\{100\}$ и группы таких плоскостей (и их эквиваленты). Формы нанокристаллов золота, полученные в соответствии с процессами, описанными в настоящем документе, включают в качестве неограничивающих примеров треугольники (например, тетраэдры), пятиугольники (например, пентагональные бипирамиды или декаэдры), шестиугольники (например, шестиугольные бипирамиды, икосаэдры, октаэдры), ромбы (например, октаэдры, различные вытянутые бипирамиды, слитые тетраэдры, бипирамиды в виде сбоку) и «другие». Процент нанокристаллов (т.е. выращенных посредством различных вариантов осуществления, изложенных в настоящем документе), содержащих указанные выше пространственно протяженные кристаллические плоскости с низким показателем и имеющих «чистые» поверхности, представляет собой другой новый признак изобретения. Кроме того, процент тетраэдров и/или пентагональных бипирамид, сформированных или присутствующих в нанокристаллических суспензиях, также является уникальным.

В предпочтительном варианте осуществления процент пентагональных бипирамид составляет по меньшей мере приблизительно 5 или находится в диапазоне приблизительно 5-35%, и более типично по меньшей мере приблизительно 10%, или находится в диапазоне приблизительно 10-35%, и даже более типично по меньшей мере приблизительно 15%, или находится в диапазоне приблизительно 15-35% и еще более типично по меньшей мере приблизительно 25%, и в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 30%.

в другом предпочтительном варианте осуществления процент тетраэдров составляет по меньшей мере 5%, или находится в диапазоне приблизительно 5-35%, и более типично по меньшей мере приблизительно 10%, или находится в диапазоне приблизительно 10-35%, и даже более типично по меньшей мере приблизительно 15%, или находится в диапазоне приблизительно 15-35%, и еще более типично по меньшей мере приблизительно 25%, и в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 30%.

Кроме того, сочетание пентагональных бипирамид и тетраэдров составляет по меньшей мере приблизительно 15%, или находится в диапазоне приблизительно 15-50%, и более типично по меньшей мере приблизительно 20%, или находится в диапазоне приблизительно 20-50%, и даже более типично по меньшей мере приблизительно 30%, или находится в диапазоне приблизительно 30-50%, и еще более типично по меньшей мере приблизительно 35%, и в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 45%.

Кроме того, сочетание пентагональных бипирамид, тетраэдров, октаэдров и шестиугольников составляет по меньшей мере приблизительно 50%, или находится в диапазоне приблизительно 50-85%, и более типично по меньшей мере приблизительно 60%, или находится в диапазоне приблизительно 60-85%, и даже более типично по меньшей мере приблизительно 70%, или находится в диапазоне приблизительно 70-85%, и еще более типично по меньшей мере приблизительно 70%, и в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 80%.

Можно обеспечить любой желательный средний размер нанокристаллов золота ниже 100 нм. Диапазоны наиболее желательных кристаллических размеров включают те, что имеют средний размер кристалла или «моду» (как измеряли и определяли посредством специальных способов, подробно описанных в настоящем документе, и представляли в виде «среднего ТЭМ диаметра»), которая преимущественно менее чем 100 нм, и более типично менее чем 50 нм, даже более типично менее чем 30 нм, и во многих предпочтительных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, мода распределения размеров нанокристаллов составляет менее чем 21 нм и находится

в еще более предпочтительном диапазоне 8-18 нм.

Можно предоставить получаемые суспензии или коллоиды нанокристаллов золота, которые имеют или скорректированы так, чтобы иметь целевые диапазоны pH. При получении с использованием, например, усилителя процесса бикарбоната натрия в количествах, подробно описанных в настоящем документе, диапазон pH типично составляет от 8 до 9, который можно корректировать по желанию.

Характер и/или количество изменения поверхности (т.е. положительное или отрицательное) на сформированных наночастицах или нанокристаллах имеют большое влияние на поведение и/или эффекты наночастицы/суспензии или коллоида. Например, на белковые короны, такие как альбуминовые короны, сформированные *in vivo*, можно повлиять зарядом поверхности или характеристиками поверхности наночастицы. Такие заряды поверхности обычно обозначают как «электрокинетический потенциал». Известно, что чем больше электрокинетический потенциал (положительный или отрицательный), тем выше стабильность наночастиц в растворе (т.е. суспензия является более стабильной). Управляя характером и/или количеством зарядов поверхности сформированных наночастиц или нанокристаллов, можно управлять эксплуатационными параметрами таких суспензий наночастиц.

Дзета-потенциал известен как мера электрокинетического потенциала в коллоидных системах и его также обозначают как заряд поверхности на частицах.

Электрокинетический потенциал представляет собой разность потенциалов, которая существует между стационарным слоем текучего вещества и текучим веществом внутри, которого диспергированы частицы. Электрокинетический потенциал часто измеряют в милливольты (т.е. мВ). Значение электрокинетического потенциала приблизительно 20-25 мВ представляет собой произвольное значение, которое выбрано для того, чтобы определить, стабильна ли диспергированная частица в дисперсной среде или нет. Таким образом, когда в настоящем документе упоминают об «электрокинетическом потенциале», следует понимать, что электрокинетический потенциал относится к описанию или количественному определению величины электрического заряда, присутствующего на двойном слое.

Электрокинетический потенциал вычисляют по электрофоретической подвижности с помощью уравнения Henry:

$$U_E = \frac{2\varepsilon z f(ka)}{3\eta},$$

где z представляет собой электрокинетический потенциал, U_E представляет собой электрофоретическую подвижность, ε представляет собой диэлектрическую постоянную, η представляет собой вязкость, $f(ka)$ представляет собой функцию Henry. Для аппроксимации по Smoluchowski, $f(ka)=1,5$.

Электрокинетические потенциалы («ZP») для нанокристаллов золота, полученных в соответствии со способами по настоящему описанию, типично имеют ZP по меньшей мере -20 мВ, более типично по меньшей мере приблизительно -30 мВ, даже более типично по меньшей мере приблизительно -40 мВ и даже более типично по меньшей мере приблизительно -50 мВ.

II. Использование новых нанокристаллов золота

Нанокристаллы золота по настоящему изобретению можно использовать для лечения любых нарушений, для которых известна эффективность терапии золотом, которые включают широкий спектр воспалительных и аутоиммунных нарушений, а также определенные инфекционные заболевания и злокачественные опухоли. Описания многих

из этих использований предоставлены выше в предпосылках изобретения или, в ином случае, более подробно ниже.

Субъектом, подлежащим лечению, может являться человек или другое животное, такое как млекопитающее. Не относящиеся к человеку субъекты включают в качестве
5 неограничивающих примеров приматов, домашний скот (например, овец, коров, лошадей, свиней, коз), домашних животных (например, собак, кошек), птиц и других животных (например, мышей, крыс, морских свинок, кроликов).

Что важно, в качестве части данного изобретения, к удивлению, обнаружено, что наночастицы золота (и, в частности, нанокристаллы золота, подробно описанные в
10 настоящем документе) ингибируют фактор, ингибирующий миграцию макрофагов («MIF»). Полагают, что это является первым раскрытием такой активности наночастиц золота и может предоставить научную основу для осмысления спектра медицинских применений для композиций золота на сегодняшний день. Также это предоставляет научную основу для вывода о том, что наночастицы золота будут эффективны против
15 других заболеваний, которые поддерживает фактор, ингибирующий миграцию макрофагов. Кроме того, установлено, что эти нанокристаллы золота ингибируют IL-6, но не IL-10. Поскольку MIF и/или IL-6 отмечены в широком спектре состояний и/или биологических путей передачи сигнала, такая находка подтверждает, что новые нанокристаллы золота будут эффективны для лечения или предупреждения заболеваний
20 или состояний, возникающих в результате патологической клеточной активации, таких как воспалительные (включая хронические воспалительные) состояния, аутоиммунные состояния, определенные инфекции, реакции гиперчувствительности и/или злокачественные заболевания или состояния.

MIF представляет собой получаемый из макрофагов многофункциональный цитокин,
25 отвечающий за множество провоспалительных событий. Исходно MIF описан в качестве продукта активированных Т-лимфоцитов, который ингибирует случайную миграцию макрофагов. Несмотря на то, что исходно выявлена способность MIF активировать макрофаги в очагах воспаления, теперь показано, что MIF опосредует ряд агентов передачи сигналов в иммунной системе. Показана экспрессия MIF в заболеваниях или
30 состояниях человека и животных, которые включают инфекцию, воспаление, травму, ишемию и/или злокачественное новообразование. Похоже, что MIF играет ключевую роль в клеточной пролиферации, дифференцировке клеток, ангиогенезе и заживлении ран. Также похоже, что MIF опосредует активность глюкокортикоидов (стероидов) посредством противодействия по меньшей мере некоторым из их
35 противовоспалительных эффектов.

Как показано в примерах 25 и 26, нанокристаллические композиции по настоящему изобретению являются очень эффективными в моделях на животных для ИКА и ЭАЭ. Связь между этими двумя моделями на животных (а также болезненным состоянием человека) заключается в присутствии MIF.

Недавние исследования показали, что противодействие MIF моноклональным
40 антителам может быть эффективным при лечении сепсиса, злокачественных опухолей определенных типов и гиперчувствительности замедленного типа. Судя по всему, сепсис запускается посредством чрезмерной реакции воспаления и иммунной системы. При определенных инфекциях после атаки микроорганизмов, сначала реагирует врожденная
45 иммунная система, посредством чего происходит мобилизация нейтрофилов, макрофагов и естественных киллеров («NK-клетки»). Таким образом, цитокины (и MIF) играют важную роль в качестве медиаторов, которые регулируют активацию и дифференциацию этих клеток. В итоге, врожденная иммунная система взаимодействует с адаптивной

иммунной системой через эти и другие стимулирующие молекулы, после чего адаптивная иммунная система имеет возможность создавать иммунологическую память в дополнение к обеспечению защиты, специфичной к патогену.

МIF видят в качестве основного медиатора при сепсисе, поскольку МIF стимулирует образование TNF, других провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов, индуцирует экспрессию TLR-4, который распознает ЛПС, и, по-видимому, противодействует активации врожденного иммунного ответа. МIF и глюкокортикоиды действуют в качестве антагонистов и по меньшей мере частично отвечают за регуляцию воспалительной реакции. МIF оказывает ингибирующее действие на глюкокортикоиды, которые типично ингибируют воспаление.

Терапевтический антагонизм МIF может обеспечивать «стероидсберегающие» эффекты или даже может быть терапевтическим средством при «стероидрезистивных» заболеваниях. В отличие от других провоспалительных молекул, таких как определенные цитокины, экспрессия и/или высвобождение МIF связаны с глюкокортикоидами (например, могут индуцироваться глюкокортикоидами). Похоже, МIF способен противодействовать эффектам глюкокортикоидов. МIF играет главную роль в регуляции провоспалительных цитокинов. Показано, что это относится к макрофагам, секретирующим TNF, IL-1 β , IL-6 и IL-8. МIF также регулирует высвобождение IL-2. МIF также играет роль в регуляции Т-клеточной пролиферации. In vivo МIF обнаруживает мощный антиглюкокортикоидный эффект в моделях, включая эндотоксический шок и экспериментальный артрит (например, модели индуцированного коллагеном артрита или «ИКА», такие как та, что использована в последующем примере в настоящем документе, и модели других воспалительных состояний и иммунологических заболеваний, включая колит, рассеянный склероз (т.е. модель ЭАЭ, рассмотренную более подробно в примере 26), атеросклероз, гломерулонефрит, увеит и определенные виды рака).

Кроме того, недавно показана важность МIF в контроле взаимодействия лейкоцитов и эндотелия. Лейкоциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками сосудов для того, чтобы получить выход из сосудистой системы в ткани. Продемонстрировано, что роль МIF в этих процессах влияет на адгезию лейкоцитов к эндотелию и миграцию. Похоже, эти процессы являются неотъемлемой частью почти всех воспалительных заболеваний, а также заболеваний, которые не так широко идентифицированы в качестве воспалительных, включая, например, атеросклероз.

Растения также экспрессируют МIF (таким образом «МIF» также может относиться к МIF растений) и, где это применимо, суспензии нанокристаллов золота по изобретению (например, содержащие водные металлические нанокристаллы на основе золота, и/или смеси нанокристаллов золота и другого металла(ов), и/или сплавы нанокристаллов золота с другим металлом(ами), и/или подходы комбинированного лечения) можно использовать в ботанических/сельскохозяйственных применениях, таких как контроль урожайности.

МIF является ключевым цитокином в переключении характера иммунного ответа. Иммунный ответ имеет два эффекторных механизма. Иммунный ответ Th1 создает цитотоксические Т-клетки, которые элиминируют патогены и поврежденные/отмершие клетки. Ответ Th2 создает антитела, которые облегчают фагоцитоз и активируют комплемент. Роль МIF в определении поляризации иммунной системы зависит от других цитокинов, таких как IL-10. IL-10 является мощным противовоспалительным цитокином, который блокирует действие МIF на клетки Th1 и ведет к образованию ответа Th2. В отсутствие IL-10 МIF будет стимулировать клетки Th1 для образования

цитотоксического ответа. В ответ на стимуляцию моноциты и В-клетки продуцируют IL-10, тогда как, например, клетки гипофиза и Т-клетки независимо продуцируют и хранят MIF. Следовательно, MIF играет важную роль как в опосредованных цитотоксическими Т-клетками заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и болезни Крона, так и в опосредованных антителами заболеваниях, таких как идиопатическая тромбоцитопения.

Без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, когда в настоящем документе упоминают об «одном или нескольких путях передачи сигнала(ов)», это следует понимать в том смысле, что MIF или по меньшей мере один белок, связанный с MIF (например, включая рецепторные сайты, такие как рецепторные сайты CD74), вовлечен во врожденную иммунную систему (например, NK и фагоцитирующие клетки, белки комплемента (например, C5a) и/или воспалительные пути) и адаптивную иммунную систему (например, путь Т-клеточно-зависимой цитотоксичности (Th1) и антительный путь (Th2)). Например, когда MIF вовлечен в Th1 путь передачи сигнала, также вовлечено образование Т-цитотоксическими клетками других белков, таких как, например, IL-6, TNF и другие цитокины.

Когда Th1 путь передачи сигнала излишне активен, могут возникать различные заболевания, такие как ревматические заболевания, заболевания соединительной ткани, васкулиты, воспалительные состояния, сосудистые заболевания, заболевания глаз, легочные заболевания, виды рака, почечные заболевания, нарушения нервной системы, осложнения инфекционных нарушений, аллергические заболевания, заболевания костей, заболевания кожи, диабет 1-го типа, болезнь Крона, рассеянный склероз и заболевания желудочно-кишечного тракта, и т.д. Соответственно, снижая количество функции MIF, можно облегчить хронические болезненные состояния, связанные с этим конкретным Th1 путем передачи сигнала.

В отличие от этого, также без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, когда Th2 путь передачи сигнала излишне активен, происходит образование различных антител, ведущих к заболеваниям, таким как, например, и включая гемолитическую анемию, ИТР (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру), гемолитическую болезнь новорожденных и т.д. Кроме того, излишняя активность этого Th2 пути передачи сигнала может вести к сниженной активности Th1 пути, таким образом позволяя различным паразитам или злокачественным опухолям процветать. Например, в случае малярии, где излишнее образование одного или нескольких гомологов MIF ведет к образованию неэффективного антительного ответа, который не эффективен против паразита (например, вероятно, что различные бактерии, паразиты, вирусы, грибы и т.д. создают или представляют различные кристаллические формы или гомологи MIF (или их эквиваленты), каждый из которых может иметь отличающуюся реакционную способность, например, по отношению к «обычному» MIF человека, и которые могут изменять иммунный ответ хозяина с тем, чтобы создать по меньшей мере локальные условия «иммунной привилегии»). Соответственно, снижая количество функции MIF, можно облегчить другие болезненные состояния, связанные с этим конкретным Th2 путем передачи сигнала.

Кроме того, без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, MIF играет роль в управлении путем передачи сигнала, связанным с врожденным иммунитетом. Этот путь включает активацию естественных киллеров («NK»), фагоцитов и других не специфичных к патогену типов клеток и определенных белков, таких как белки комплемента (например, C5a). Избыток MIF (и/или гомологов MIF) или их схожие эффекты может вести к нежелательной сверхэкспрессии или

избыточной реакции в этом конкретном пути передачи сигнала, как можно видеть при полиорганной недостаточности в результате сепсиса. Примеры включают синдром системной воспалительной реакции (SIRS). Соответственно, снижая количество активности MIF, можно облегчить множество воспалительных заболеваний, связанных с этим конкретным путем передачи сигнала.

Соответственно, когда присутствует эндогенный MIF (например, в избытке при местных условиях окружающей среды), как измеряют, например, известными способами измерения в текущих веществах организма, таких как ELISA, спектроскопия и т.д., возможно, что один или несколько путей передачи сигнала врожденной или адаптивной иммунной системы могут излишне экспрессировать, излишне активировать или излишне продуцировать воспалительные/иммунологические компоненты. Например, если присутствует одна или несколько форм MIF, вызывающих образование избыточного Т-цитотоксического ответа или избыточного антительного ответа или ненормально увеличенного ответа NK/фагоцитирующих клеток, может возникнуть заболевание человека. Например, когда экспрессирует слишком большое число Т-цитотоксических клеток, могут возникать различные хронические воспалительные состояния. Аналогичным образом, когда избыточному Th2 или врожденному ответу способствует MIF, возникают другие заболевания.

Кроме того, также известно, что малярийные паразиты и другие паразиты, такие как нематоды и филарийные черви, а также некоторые злокачественные опухоли продуцируют определенные типы экзогенных или нерегулируемых MIF или гомологи MIF. Вновь, без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, судя по всему, экзогенная экспрессия MIF или его гомологов ведет к стимуляции Th2 пути передачи сигнала и может представлять собой попытку паразита или опухоли (т.е. «захватчика») создать состояние, в котором иммунный ответ активируется посредством MIF или его гомологов таким образом, что активированный конкретный путь передачи сигнала не причиняет вреда опухоли или паразиту, и т.д.

В отношении, например, малярийного паразита, паразит может стимулировать Th2 путь передачи сигнала посредством предоставления избытка экзогенного MIF, что ведет к образованию антител, а не Т-цитотоксических клеток. Однако, такие антитела типично не наносят ущерб паразиту. Следовательно, по-видимому, паразит создает по меньшей мере локальный участок иммунной привилегии. В этом отношении, если можно повторно активировать альтернативный путь, такой как, например, Th1 путь, или путь природных киллеров (NK), то паразиту может быть нанесен вред (например, иммунная система может элиминировать паразита). Однако, если создаются избыточные антитела или другие иммунные/воспалительные продукты, например, в результате предпочтительной активации Th2 пути, возможно, что избыточные антитела закончат перекрестным связыванием с различными клеточными сайтами или активацией других иммунологических молекул. Когда происходит такое перекрестное связывание или активация, это может привести к очень мощной воспалительной реакции. Без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, возможно, что эта воспалительная реакция представляет собой именно тот ответ, который возникает у женщины, беременной и инфицированной малярией, который делает ее восприимчивой к тяжелой малярии, и анемии малярии. Полагают, что беременные женщины, в частности, чувствительны к этому эффекту, вследствие иммунологических эффектов плаценты при активации Th2 ответа и секвестрирования паразитов в этой иммунопrivилегированной зоне.

Снова, без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением,

злокачественные клетки также экспрессируют MIF, видимо, пытаясь по меньшей мере частично контролировать иммунный ответ на них и/или активировать свой собственный рост. В этом отношении, судя по всему, злокачественные клетки также пытаются манипулировать иммунной системой, чтобы придерживаться Th2 пути передачи сигнала, в отличие от Th1 пути передачи сигнала, который может повредить или уничтожить злокачественные клетки. Например, обуславливая создание локальной иммунной привилегии, для злокачественных клеток существует нулевой (или небольшой) конкретный риск. В отличие от этого, если MIF стимулировал Th1 путь передачи сигнала, то может произойти цитокиновая клеточная/воспалительная реакция, вызывающая повреждение или гибель злокачественных клеток (например, иммунная система может естественным путем элиминировать опухоль).

Снова, без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, дети обладают незрелой иммунной системой, в частности врожденным и Th1 путями. Эта незрелость у некоторых детей ведет к измеренному метаболизму MIF. Таким образом, похоже, что модуляция MIF у детей может приводить к предупреждению или улучшению инфекционных или воспалительных заболеваний.

Соответственно, без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, суспензии нанокристаллов золота по настоящему изобретению можно использовать, чтобы модифицировать один или несколько путей передачи сигнала (например, Th1 путь передачи сигнала, Th2 путь передачи сигнала и/или путь врожденного иммунитета) или отдельно или в сочетании с другими способами терапии, которые модулируют пути передачи сигнала. Таким образом, посредством взаимодействия с или контроля MIF (или гомолога MIF), связанного с одним или несколькими путями передачи сигналов, различные иммунологические реакции можно включать и/или можно выключать. Соответственно, реакцию по Th1 и Th2 пути передачи сигнала для создания Т-цитотоксических клеток или антител можно включить или можно выключить (например, можно контролировать переключатель Th1-Th2, чтобы управлять вовлечением каждого иммунного пути в большей или меньшей степени). Аналогичным образом, врожденную иммунную систему и получаемое воспаление можно включить или можно выключить.

Зная, что один или несколько путей передачи сигнала можно включать/выключать, таким образом можно создать очень важные терапевтические воздействия. Например, можно осуществлять мониторинг или исследование различных суррогатных конечных точек для множества различных заболеваний, включая, например, многие злокачественные опухоли. Например, антиген «эмбриональный опухолевый антиген», или «СЕА», является известным маркером суррогатной конечной точки для размера опухоли или размера опухолевой массы, присутствующим во множестве различных злокачественных опухолей. Например, известно, что чем выше количество СЕА, тем больше опухолей ассоциировано с раком яичников, раком молочной железы, раком толстого кишечника, раком прямой кишки, раком поджелудочной железы, раком легких и т.д. В отношении этого количество эмбрионального опухолевого антигена можно измерить, например, путем взятия крови и проведения теста на присутствие СЕА известными способами, включая, например, ELISA и определенные спектроскопические способы. В этом отношении, после взятия крови и выполнения измерения для определения количества СЕА, степень необходимого лечения (например, дозу, длительность и/или количество) можно регулировать посредством мониторинга изменения количества измеренного СЕА. Например, если 15-45 мл 10 м.д. продукта принимают 2-3 раза в сутки, мониторинг количества СЕА может обуславливать

повышение дозировки или понижение дозировки, в зависимости от желательного результата.

Аналогичным образом, злокачественная опухоль предстательной железы имеет известную суррогатную конечную точку «простатоспецифического антигена» или «PSA». Также можно осуществлять мониторинг этой суррогатной конечной точки посредством взятия крови и поиска того же способами ELISA.

Кроме того, различные виды рака, такие как меланома (например, глаза и т.д.), также экспрессируют антигены, например «GP100» и/или «Melan-A». Эти суррогатные конечные точки также можно определять посредством взятия крови у пациента и с последующим измерением схожими способами ELISA или спектрографическими способами количества присутствующего антигена. Во всех таких случаях присутствие антигена может вызывать повышение/снижение количества предоставляемого терапевтического воздействия.

В следующей «таблице А» изложено несколько известных «опухолевых маркеров» и ассоциированных злокачественных опухолей, а также источники биологических образцов для измерения таких маркеров.

Таблица А		
Общие опухолевые маркеры, используемые в настоящее время		
Опухолевые маркеры	Виды рака	Обычный образец
AFP (α-фетопроtein)	Печени, герминоклеточный рак яичников или семенников	Кровь
B2M (β-2 микроглобулин)	Множественная миелома и лимфомы	Кровь
CA 15-3 (раковый антиген 15-3)	Рак молочной железы и другие, включая легких, яичников	Кровь
CA 19-9 (раковый антиген 19-9)	Поджелудочной железы, иногда колоректальные и желчных протоков	Кровь
CA-125 (раковый антиген 125)	Яичников	Кровь
Кальцитонин	Медулярная карцинома щитовидной железы	Кровь
CEA (эмбриональный опухолевый антиген)	Колоректальные, легких, молочной железы, щитовидной железы, поджелудочной железы, печени, шейки матки и мочевого пузыря	Кровь
Хроматографин А (CgA)	Нейроэндокринные опухоли (карциноидные опухоли, нейробластома)	Кровь
Рецепторы эстрогена	Молочной железы	Ткань
hCG (хорионический гонадотропин человека)	Заболевания семенников и трофобластные заболевания	Кровь, моча
Her-2/neu	Молочной железы	Ткань
Моноклональные иммуноглобулины	Множественная миелома и макроглобулинемия Вальден-стрема	Кровь, моча
Рецепторы прогестерона	Молочной железы	Ткань
PSA (простатоспецифический антиген), общий и свободный	Простаты	Кровь
Тироглобулин	Щитовидной железы	Кровь
Другие менее широко используемые опухолевые маркеры		
ВТА (антиген опухоли мочевого пузыря)	Мочевого пузыря	Моча
CA 72-4 (раковый антиген 72-4)	Яичников	Кровь
Дез-γ-карбокси протромбин (DCP)	Гепатоцеллюлярная карцинома (HCC)	Кровь
EGFR (Her-1)	Солидные опухоли, например, легких (немелкоклеточные), головы и шеи, толстой кишки, поджелудочной железы или молочной железы	Ткань
NSE (нейронспецифическая энолаза)	Нейробластома, мелкоклеточный рак легких	Кровь
NMP22	Мочевого пузыря	Моча
Простатическая кислая фосфатаза (PAP)	Метастатический рак предстательной железы, миелома, рак легких	Кровь
Растворимые пептиды семейства мезотелина (SMRP)	Мезотелиома	Кровь

Кроме того, различные заболевания, связанные с дисфункцией иммунитета и воспаления, такие как ревматоидный артрит и болезнь Крона, можно оценивать, используя воспалительные маркеры, такие как С реактивный белок (CRP) или скорость оседания эритроцитов (ESR). Эти суррогатные конечные точки также можно определять

5 посредством взятия крови у пациента с последующим измерением количества присутствующего маркера способами визуального ELISA или спектрографическими способами. Во всех таких случаях изменение воспалительного/иммунного маркера может вызвать повышение/понижение количества предоставляемого терапевтического воздействия.

10 Кроме того, осуществлять мониторинг различных связанных с антителами заболеваний, таких как гемолитическая анемия или гемолитическая болезнь, можно посредством концентрации присутствующих специфических антител. Эти суррогатные конечные точки также можно определять посредством взятия крови у пациента с последующим измерением количества присутствующего антитела посредством схожих

15 способов ELISA или спектрографических способов. Во всех таких случаях присутствие антитела может вызывать повышение/понижение количества предоставляемого терапевтического воздействия.

Ингибиторы или модификаторы MIF и/или один или несколько путей передачи сигнала MIF также можно использовать в имплантируемых устройствах, таких как

20 стенты. Соответственно, в дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к имплантируемому устройству, предпочтительно стенту, который содержит

(i) резервуар, содержащий по меньшей мере одно соединение соединения на основе металла, содержащего растворы или коллоиды золота и их смеси и сплавы; и

(ii) средство для высвобождения или извлечения ингибитора или модификатора из

25 резервуара.

Следовательно, в соответствии с изобретением существуют различные показания к тому, что способы терапии на основе нанокристаллического золота по настоящему изобретению будут иметь желательную эффективность против включительно различных аутоиммунных заболеваний, опухолей, хронических или острых воспалительных

30 состояний или заболеваний, нарушений, синдромов, состояний, склонностей или предрасположенностей и т.д., выбранных из группы, содержащей

ревматические заболевания (включая в качестве неограничивающих примеров ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит, болезнь Стилла), спондилоартропатии (включая в качестве неограничивающих примеров ревматоидный

35 спондилит, реактивный артрит, синдром Рейтера), кристаллические артропатии (включая в качестве неограничивающих примеров подагру, псевдоподагру, болезнь отложения пирофосфата кальция), болезнь Лайма, ревматическую полимиалгию;

заболевания соединительной ткани (включая в качестве неограничивающих примеров системную красную волчанку, системный склероз, склеродермию, полимиозит,

40 дерматомиозит, синдром Шегрена);

васкулиты (включая в качестве неограничивающих примеров узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа-Строса);

воспалительные состояния или склонности, включая последствия травмы или ишемии; саркоидоз;

45 сосудистые заболевания, включая атеросклеротическую болезнь сосудов и инфаркт, атеросклероз и окклюзивные заболевания сосудов (включая в качестве неограничивающих примеров атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, болезнь периферических сосудов), и рестеноз стента сосуда;

заболевания глаз, включая увеит, заболевание роговицы, ирит, иридоциклит и катаракты;

аутоиммунные заболевания (включая в качестве неограничивающих примеров сахарный диабет, тиреоидит, миастения гравис, склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз);

легочные заболевания (включая в качестве неограничивающих примеров диффузные интерстициальные заболевания легких, пневмокониозы, фиброзирующий альвеолит, астму, бронхит, бронхоэктаз, хроническое обструктивное легочное заболевание, респираторный дистресс-синдром взрослых);

виды рака или первичные или метастатические (включая в качестве неограничивающих примеров рак предстательной железы, рак толстого кишечника, рак мочевого пузыря, рак почки, лимфому, рак легких, меланому, множественную миелому, рак молочной железы, рак желудка, лейкемию, рак шейки матки и метастатический рак);

почечные заболевания, включая гломерулонефрит, интерстициальный нефрит; нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;

нарушения нервной системы, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона;

заболевания, характеризующиеся измененным ангиогенезом (например, диабетическая ретинопатия, ревматоидный артрит, злокачественная опухоль), и эндометриоз;

инфекционные заболевания, включая в качестве неограничивающих примеров бактериальные, паразитарные или вирусные, включая ВИЧ, HBV, HCV, туберкулез, малярию и заболевания, вызываемые червями (включая названные в настоящее время FDA забытые заболевания в развивающихся странах);

осложнения инфекционных нарушений, включая эндотоксический (септический) шок, экзотоксический (септический) шок, инфекционный (истинный септический) шок, осложнения малярии (например, церебральная малярия и анемия), другие осложнения инфекции и воспалительное заболевание органов таза;

отторжение трансплантата, реакция «трансплантат-против-хозяина»;

аллергические заболевания, включая аллергии, атопические заболевания, аллергический ринит;

заболевания костей (например, остеопороз, болезнь Педжета);

заболевания кожи, включая псориаз, экзему, атонический дерматит, индуцированная UV(B) активация клеток кожи (например, солнечный ожог, рак кожи);

сахарный диабет и его осложнения;

боль, дисфункция семенников и заживление ран;

заболевания желудочно-кишечного тракта, включая воспалительное заболевание кишечника (включая в качестве неограничивающих примеров язвенный колит, болезнь Крона), пептическую язву, гастрит, эзофагит, заболевания печени (включая в качестве неограничивающих примеров цирроз и гепатит).

В одном из вариантов осуществления заболевание или состояние выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, язвенного колита, болезни Крона, рассеянного склероза, псориаза, экземы, увеита, сахарного диабета, гломерулонефрита, атеросклеротической болезни сосудов и инфаркта, астмы, хронического обструктивного легочного заболевания, ВИЧ, HBV, HCV, туберкулеза, малярии, заболеваний, вызываемых червями, и видов рака.

III. Фармацевтические композиции

Также предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат эффективное

количество нанокристаллов золота для лечения любого из описанных в настоящей заявке медицинских состояний. В предпочтительном варианте осуществления нанокристаллы золота вводят в перорально доставляемой жидкости, где нанокристаллы золота остаются в той воде, в которой произведены, и их можно концентрировать или
 5 восстанавливать, но предпочтительно их не высушивают до того состояния, в котором поверхности нанокристаллов золота становятся полностью сухими или их поверхности иным образом изменяются относительно их исходного состояния при производстве.

На основе экспериментов, судя по всему, данные нанокристаллы золота представляют собой более мощную форму золота, чем материалы на основе золота известного уровня
 10 техники, включая как одобренные FDA фармацевтические препараты на основе золота, так и не одобренные FDA коллоиды золота, за счет по существу чистых очень активных кристаллических поверхностей. По этой причине ожидают, что можно использовать значительно более низкие дозы данных нанокристаллов, чем уровни дозы, необходимые для композиций известного уровня техники, включая продукт из перорального золота
 15 AuranoFin.

Например, в широко распространенной модели индуцированного коллагеном артрита на мышцах, стандартная доза AuranoFin составляет 40 мг/кг/сутки, что составляет приблизительно 1 мг/мышь/сутки AuranoFin и 0,30 мг золота/сутки золота, содержащегося в AuranoFin. Этот стандартный уровень дозы AuranoFin, похоже, дает реакцию,
 20 эквивалентную результату введения дозы приблизительно 0,06 мг/сутки нанокристаллов золота по настоящему изобретению (пример 25). Таким образом, в таком эксперименте вычислили, что данные нанокристаллы в 17 раз мощнее, чем AuranoFin, и в 5 раз мощнее, чем частицы золота, содержащиеся в AuranoFin.

Стандартный одобренный FDA уровень дозы для AuranoFin у человека составляет 6
 25 мг/сутки или 0,9 мг/кг/сутки. Такой уровень дозы AuranoFin для человека содержит 1,74 мг золота, или 0,025 мг/кг. Учитывая относительную активность новых нанокристаллов золота по сравнению с таковой для AuranoFin, как продемонстрировано в живой модели на животных, приблизительный уровень дозы новых нанокристаллов золота для человека можно вычислить посредством деления уровня дозы AuranoFin для человека
 30 на показатель относительной активности 17х, или посредством деления уровня дозы золота, содержащегося в AuranoFin, для человека на показатель относительной активности 5х. Этот дает приблизительный уровень дозы новых нанокристаллов золота для человека, равный 0,35 мг/сутки, в сравнении с 6 мг/сутки, необходимым для AuranoFin, и 1,74 мг/сутки, необходимым для золота, содержащегося в AuranoFin. 0,35 мг/сутки для
 35 человека массой 70 кг соответствует дозе 0,005 мг/кг/сутки.

При разработке уровней дозирования нормой является установление диапазона одного порядка величины или более, который окружает установленную дозу в мг/кг.

В этом случае, если приблизительная предложенная базовая доза составляет $\frac{1}{17}$ от базовой дозы AuranoFin, или 0,348 мг/сутки, что составляет 0,005 мг/кг/сутки, это
 40 предполагает, что эффективный диапазон дозирования для AuranoFin-подобной эффективности с использованием новых нанокристаллов, можно достичь при уровнях дозирования 0,005 мг/кг/сутки, и даже более высокую эффективность при уровнях в диапазоне 0,01 мг/кг/сутки или 0,25 мг/кг/сутки.

Важно понимать, что в фармацевтических препаратах цель состоит в установлении
 45 минимальной дозы, необходимой для достижения эффективности, таким образом, минимизируя возможную токсичность или осложнения. Новый перорально вводимый продукт со значительно более высокой активностью может достигать эффективности при уровнях дозы ниже таковых для продуктов известного уровня техники и/или может

достигать по существу более высокой эффективности при эквивалентных уровнях дозы.

Кроме того, в испытаниях на животных замечено, что уровни токсичности новых нанокристаллов ниже, даже при максимальных уровнях дозы, что обозначает, что даже при более высоких уровнях дозы имеет место меньшая токсичность, чем при

использовании существующих в настоящее время продуктов, таких как Auranofin.

На мышах также замечено, что терапевтический эффект наблюдали быстрее, чем при использовании Auranofin, который имеет типичное начало действия в недели, по сравнению с сутками для данных нанокристаллов (см. пример 25). Это является основным преимуществом использования, поскольку это обозначает, что пациенты

ощутят облегчение быстрее и со значительно большей вероятностью продолжат придерживаться режима и, таким образом, продолжат испытывать полезный эффект от продукта.

Кроме того, наблюдали, что данные нанокристаллы золота имеют более хороший терапевтический индекс, чем Auranofin, вследствие более низкой дозы, необходимой

для достижения эффективности, и ассоциированной более низкой токсичности. Также важно понимать, что для получения реальной ценности в качестве фармацевтического лечения, продукт должен быть изготовлен по высоким стандартам фармацевтического производства, снабжения и контроля качества, как определено FDA в виде Good Manufacturing Practice (GMP). Стандартные наночастицы золота получают посредством различных способов, большинство из которых включает процессы химического восстановления. По-видимому, в настоящее время не существует процессов химического восстановления или других стандартных процессов для получения наночастиц золота, которые соответствуют GMP, и с учетом характера этих процессов, судя по всему, соответствие GMP, если оно возможно, будет чрезвычайно затруднительным и для достижения будет требовать значительного времени, финансов и изобретательского проектирования. Процесс, посредством которого получают данные новые нанокристаллы золота, задуман с целью соответствия GMP, создающего другое основное отличие и преимущество данных нанокристаллов золота.

Несмотря на то, что для подтверждения терапевтически эффективной дозы необходимы клинические исследования, обоснованным будет заключение о том, что дозы в диапазоне от 0,05 мг или более (или 0,1, 0,5, 1,0, 2,0 мг или более) до 10 мг или более на дозировку (один, два или несколько раз в сутки), являются у человека эффективными для лечения любого из состояний, описанных в настоящем документе. С учетом низкой токсичности этих нанокристаллов золота для многих проблематичных нарушений целесообразно использовать более высокие уровни дозы, без ограничения включая дозировки 10 мг или более, такие как 20 мг или более на дозировку.

В соответствии с изобретением можно предусмотреть любую концентрацию нанокристаллов золота. Например, концентрации этих нанокристаллов золота могут составлять от нескольких миллионных долей (т.е. мкг/мл или мг/л) до нескольких сотен м.д., но типично находятся в диапазоне 2-200 м.д. (т.е. 2-200 мкг/мл) и более часто в диапазоне 2-50 м.д. (т.е. 2-50 мкг/мл). Типичная подходящая концентрация может составлять приблизительно -20 мкг/мл и более типично приблизительно 8-15 мкг/мл.

Предусмотрены фармацевтические композиции, которые подходят для системного или местного использования, включая пероральные, внутривенные, подкожные, внутриартериальные, буккальные, ингаляционные, аэрозольные, пропеллентные или другие подходящие жидкости и т.п., как дополнительно описано в настоящем документе, включая специальные гели или кремы, рассмотренные в примере 23.

Альтернативно, подходящие дозировки активного ингредиента могут желать в

диапазоне от приблизительно 0,1 нг на кг массы тела до приблизительно 1 г на кг массы тела на дозировку. Дозировка типично находится в диапазоне от 1 мкг до 1 г на кг массы тела на дозировку, например, находится в диапазоне от 1 мг до 1 г на кг массы тела на дозировку. В одном из вариантов осуществления дозировка находится в диапазоне от 1 мг до 500 мг на кг массы тела на дозировку. В другом варианте осуществления дозировка находится в диапазоне от 1 мг до 250 мг на кг массы тела на дозировку. В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления дозировка находится в диапазоне от 1 мг до 100 мг на кг массы тела на дозировку, например, вплоть до 50 мг на кг массы тела на дозировку. В еще одном другом варианте осуществления дозировка находится в диапазоне от 1 мкг до 1 мг на кг массы тела на дозировку.

Размеры подходящих дозировок и режимы дозирования может определить лечащий врач или ветеринар, и они могут зависеть от желательного уровня ингибирующей и/или модифицирующей активности, конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, является ли дозировка профилактической или терапевтической, а также возраста, общего состояния здоровья и массы субъекта.

Нанокристаллы золота, содержащиеся, например, в водной среде, коллоиде, суспензии, пене, геле, пасте, жидкости, креме или т.п., можно вводить в однократной дозе или серии доз. Несмотря на то, что возможно введение отдельно водной среды, содержащей нанокристаллы на основе металла, например, в коллоидной форме, может быть приемлемым включение смеси активного ингредиента с другими композициями или способами терапии. Кроме того, различные фармацевтические композиции можно добавлять к активному ингредиенту(ам)/суспензии(ям)/коллоиду(ам).

Соответственно, типично суспензии или коллоиды нанокристаллов золота по изобретению (например, содержащие водный металл на основе золота и/или смеси золота и другого металла(ов) и/или сплавы золота с другим металлом(ами) и/или подходы к комбинированному лечению) вводят в сочетании со вторым терапевтическим средством. Более типично, второе терапевтическое средство содержит глюкокортикоид.

В дополнительном аспекте по изобретению предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая суспензии или коллоиды нанокристаллов золота по изобретению (например, содержащая водный металл на основе золота и/или смеси золота и другого металла(ов) и/или сплавы золота с другим металлом(ами) и/или подходы к комбинированному лечению) вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом. Состав таких композиций хорошо известен специалистам в данной области. Композиция может содержать фармацевтически приемлемые аддитивы, такие как носители, разбавители или эксципиенты. Они включают, где это применимо, все стандартные растворители, диспергирующие средства, наполнители, придающие твердость средства, покрывающие средства, противогрибковые и/или антибактериальные средства, средства для кожного проникновения, ибупрофен, кетопрофен, поверхностно-активные вещества, изотоничные и поглощающие средства и т.п. Понятно, что композиции по изобретению также могут включать другие вспомогательные физиологически активные средства. Кроме того, также можно использовать широкий спектр диетических добавок и гомеопатических носителей. В частности, выбор таких ингредиентов может быть основан отчасти на известной функциональности или использовании этих ингредиентов, так что в комбинации с активными ингредиентами по изобретению можно добиться аддитивных или синергических эффектов.

Носитель должен являться фармацевтически приемлемым в смысле совместимости

с другими ингредиентами в суспензиях нанокристаллов золота по изобретению и не вредным (например, не токсичным при терапевтически активных количествах) для субъекта. Композиции включают таковые, подходящие для перорального, ректального, ингаляционного, назального, трансдермального, местного (включая буккальное и

сублингвальное), вагинальное или парентеральное (включая подкожное, внутримышечное, интраспинальное, внутривенное и внутрикожное) введение. Композиции можно удобно представлять в единичной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации, гомеопатических и/или диетических добавок. Такие способы включают стадию приведения в связь нанокристаллов по изобретению или суспензий на основе металла с носителем, который составляет один или несколько вспомогательных ингредиентов. В основном, композиции получают посредством равномерного и тщательного приведения в связь одного или нескольких активных ингредиентов в растворе/коллоиде в соответствующих инертных условиях, которые минимизируют или устраняют отрицательные или нежелательные реакции в той степени, в которой это возможно.

В зависимости от заболевания или состояния, подлежащего лечению, может быть или может не быть желательным прохождение суспензиями или коллоидами нанокристаллов золота по изобретению через гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, можно изготавливать суспензии или коллоиды нанокристаллов золота по настоящему изобретению желательного размера, с желательной кристаллической плоскостью(ями) и/или желательными формами или распределениями форм и т.п. (как обсуждалось в другом месте в настоящем документе), чтобы способствовать прохождению через гематоэнцефалический барьер.

Суспензии нанокристаллов золота в соответствии с настоящим изобретением, подходящие для перорального введения, типично представляют в виде стабильного раствора, коллоида или частично стабильной суспензии в воде. Однако такие нанокристаллы золота также можно включить в неводную жидкость в виде дискретных элементов, таких как жидкие капсулы, саше или даже таблетки (например, высушивание суспензий или коллоидов для получения нанокристаллов активного ингредиента на основе золота при условии, что такая обработка не оказывает нежелательного влияния на функциональность исходных поверхностей нанокристаллов золота), каждый содержит предварительно определяемое количество, например, активного ингредиента из нанокристаллов золота; в виде порошка или гранул; в виде раствора, коллоида или суспензии в водной или в неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент из нанокристаллов золота также можно объединить в болус, электуарий или пасту.

Таблетку, полученную из суспензий или коллоидов нанокристаллов золота по изобретению (например, содержащих водные нанокристаллы на основе золота и/или сплавы золота с другим металлом(ами) и/или подход к комбинированному лечению), и другие материалы или соединения можно получать, например, сначала высушивая суспензию или коллоид, собирая остаточный высушенный материал и сжимая, формуя или прессуя в подходящую таблетку или т.п. Например, сжатые таблетки можно получать посредством сжимания в подходящем устройстве нанокристаллов активного ингредиента, например, нанокристаллов на основе металла, в свободносыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связывающим веществом (например, инертным разбавителем, консервантом, разрыхлителем (например, крахмалгликолят натрия, сшитый поливинилпирролидон, сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия)) поверхностно-активным или диспергирующим

средством. Формованные таблетки можно получать, например, посредством формования или прессования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненной инертным жидким разбавителем. На таблетки необязательно можно наносить покрытие или надрез и их можно формулировать с тем, чтобы

5 обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, используя в них, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях, чтобы обеспечить желательный профиль высвобождения. Таблетки необязательно можно снабжать энтеросолюбильным покрытием, чтобы обеспечить высвобождение в частях ЖКТ, отличных от желудка.

10 Композиции, подходящие для местного введения в рот, включают леденцы, содержащие суспензии или коллоиды, содержащие один или несколько активных ингредиентов из нанокристаллов золота в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская или трагантовая камедь; пастилки, содержащие активный ингредиент из нанокристаллов золота в инертной основе, такой как желатин и глицерин

15 или сахароза и аравийская камедь; и ополаскиватели для рта, содержащие активный ингредиент из нанокристаллов золота в подходящем жидком носителе.

Суспензии или коллоиды нанокристаллов золота по изобретению (например, содержащие водный металл на основе золота и/или смеси золота и другого металла(ов) и/или сплавы золота с другим металлом(ами) и/или подход к комбинированному

20 лечению) также можно вводить интраназально или через ингаляцию, например с помощью распылителя, аэрозоля или небулайзера, чтобы один или несколько составляющих в растворе или коллоиде (например, нанокристаллы золота) содержались, например, в виде тумана или водяной пыли.

Композиции, подходящие для местного введения в кожу, могут содержать

25 нанокристаллы золота по изобретению, суспендированные в любом подходящем носителе или основе и могут быть в форме лосьонов, гелей, кремов, паст, мазей и т.п. Подходящие носители включают минеральное масло, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт, карбопол

30 и воду. Трансдермальные устройства, такие как пластыри, также можно использовать для введения соединений по изобретению.

Композиции для ректального введения можно представлять в виде суппозиторий с использованием подходящей несущей основы, содержащей, например, кокосовое масло, желатин, глицерин или полиэтиленгликоль.

35 Композиции, подходящие для вагинального введения, можно представлять в виде составов pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области как подходящие.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и

40 неводные изотоничные стерильные инъекционные суспензии или коллоиды, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактерицидные средства и растворы, которые делают композиции изотоничными крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие средства и загустители. Композиции можно представлять в герметичных контейнерах с одной

45 дозой или несколькими дозами, например, в ампулах и сосудах, и можно хранить в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Приготовленные для немедленной инъекции растворы, коллоиды и

суспензии можно получать из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного ранее типа.

Предпочтительные композиции стандартных дозировок представляют собой те, которые содержат суточную дозу или единицу, суточную субдозу, как описано в настоящем документе выше, или подходящую их часть, активного ингредиента.

Следует понимать, что в дополнение к активным ингредиентам из нанокристаллов золота, в частности, указанным выше, композиции по данному изобретению могут содержать другие средства, принятые в данной области, с учетом типа рассматриваемой композиции, например, те, что подходят для перорального введения, могут содержать такие дополнительные средства, как связывающие вещества, подсластители, загустители, ароматизирующие средства, распадающиеся средства, покрывающие средства, консерванты, лубриканты, замедляющие средства и/или средства для высвобождения в определенном месте. Подходящие подсластители включают сахарозу, лактозу, глюкозу, аспартам или сахарин. Подходящие распадающиеся средства включают кукурузный крахмал, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, ксантановую камедь, бентонит, альгиновую кислоту или агар. Подходящие ароматизирующие средства включают масло мяты перечной, масло грушанки, вишневый, апельсиновый или малиновый ароматизатор. Подходящие покрывающие средства включают полимеры или сополимеры акриловой кислоты и/или метакриловой кислоты и/или их сложных эфиров, воски, жирные спирты, зеин, шеллак или глютен. Подходящие консерванты включают бензоат натрия, витамин Е, α -токоферол, аскорбиновую кислоту, метилпарабен, пропилпарабен или бисульфит натрия. Подходящие лубриканты включают стеарат магния, стеариновую кислоту, олеат натрия, хлорид натрия или тальк. Подходящие замедляющие средства включают глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

Кроме того, придерживаясь электрохимических производственных процессов по изобретению, эти металлические нанокристаллы на основе золота можно сплавлять или комбинировать с другими металлами в жидкостях, так что золотые «покрытия» могут возникать на других металлах (или других неметаллических частицах, например, таких как SiO_2) или, альтернативно, нанокристаллы на основе золота можно покрывать другими металлами. В таких случаях композиты или сплавы на основе золота могут давать коллоид или суспензию. Кроме того, также можно формировать определенные композиты, которые содержат как золото, так и другие металлы.

Кроме того, суспензии или коллоиды металлических нанокристаллов на основе золота по настоящему изобретению можно смешивать или комбинировать с другими растворами или коллоидами на основе металла для формирования новых растворенных или коллоидных смесей (например, в этом случае все еще можно различить отдельные металлические частицы).

IV. Способ производства нанокристаллов золота

Предоставлен новый процесс для получения этих уникальных нанокристаллов золота. Процесс включает создание нанокристаллов золота в воде. В предпочтительном варианте осуществления вода содержит дополнительный «усилитель процесса», который незначительно связывается со сформированными нанокристаллами, но облегчает зародышеобразование/рост кристалла во время электрохимически стимулированного процесса роста. Усилитель процесса выполняет важные функции в процессе, включая обеспечение заряженных ионов в электрохимическом растворе, чтобы позволить кристаллам расти. Эти новые электрохимические процессы могут происходить в периодическом, полунепрерывном или непрерывном процессе. Эти процессы ведут к

управляемым концентрациям нанокристаллов золота, управляемым размерам нанокристаллов и управляемым диапазонам размеров нанокристаллов; а также к управляемым формам нанокристаллов и управляемым распределениям форм нанокристаллов. Для получения этих нанокристаллов золота предоставлены новые

производственные агрегаты.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления суспензии или коллоиды нанокристаллов на основе золота получают или растят посредством электрохимических способов в периодическом, полунепрерывном или непрерывном процессе, где контролируют и/или оптимизируют количество, средний размер частицы, кристаллическую плоскость(и) и/или форма(ы) частицы и/или распределение форм частиц для достижения высокой биологической активности и низкой клеточной/биологической токсичности (например, высокий терапевтический индекс). Желательные средние размеры кристаллов включают множество различных диапазонов, но наиболее желательные диапазоны включают средние размеры кристаллов, которые преимущественно менее чем 100 нм и более типично, для многих использований, менее чем 50 нм и даже более типично для различных, например пероральных, применений менее чем 30 нм, и во многих предпочтительных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, мода для распределения размеров нанокристаллов составляет менее чем 21 нм и находится в еще более предпочтительном диапазоне 8-18 нм, как измеряют посредством высушивания таких растворов и построения гистограмм размеров частиц по ТЭМ измерениям (как описано более подробно в настоящем документе). Кроме того, частицы по желанию содержат кристаллические плоскости, такие желательные кристаллические плоскости включают кристаллы, которые имеют грани {111}, {110} и/или {100}, которые могут вести к желательным формам кристаллов и желательным распределениям форм кристаллов и более высоким эксплуатационным параметрам, чем частицы золота сферической или случайной формы.

Кроме того, придерживаясь электрохимических производственных процессов по изобретению, эти металлические нанокристаллы на основе золота можно сплавлять или комбинировать с другими металлами в жидкостях так, что золотые «покрытия» могут возникать на других металлах (или других неметаллических частицах, таких как SiO₂, например) или, альтернативно, нанокристаллы на основе золота можно покрывать другими металлами. В таких случаях композиты или сплавы на основе золота могут иметь результатом коллоид или суспензию. Кроме того, также можно формировать определенные композиты, которые содержат как золото, так и другие металлы.

Кроме того, суспензии или коллоиды металлических нанокристаллов на основе золота по настоящему изобретению можно смешивать или комбинировать с другими растворами или коллоидами на основе металла для формирования нового раствора или коллоидных смесей (например, в этом случае отдельные металлические частицы все еще могут быть различимы).

Способы получения суспензий или коллоидов новых нанокристаллов на основе металла в соответствии с изобретением в целом относятся к новым способам и новым устройствам для непрерывного, полунепрерывного и периодического производства различных составляющих в жидкости, включая частицы микронного размера, нанокристаллы, ионные частицы и их композиций на водной основе, включая нанокристалл/жидкость(и), раствор(ы), коллоид(ы) или суспензию(и). Полученные составляющие и нанокристаллы могут включать множество возможных композиций, концентраций, размеров, кристаллических плоскостей (например, пространственно протяженных кристаллических плоскостей с низким показателем) и/или форм, которые

совместно могут обуславливать проявление композициями по изобретению различных новых и интересных физических, каталитических, биокаталитических и/или биофизических свойств. Жидкость(и), использованная и созданная/модифицированная во время процесса, может играть важную роль в производстве и/или функционировании составляющих (например, нанокристаллов) независимо или синергически с жидкостями, которые содержат их. Присутствие частиц (например, нанокристаллов) обуславливают (например, создают и/или predisполагают жидкость к их присутствию (например, кондиционируют)) в по меньшей мере одной жидкости (например, воде), например, типично посредством использования по меньшей мере одной корректируемой плазмы (например, созданной посредством по меньшей мере одного источника переменного и/или постоянного тока), эта корректируемая плазма контактирует по меньшей мере с частью поверхности жидкости. Однако можно достичь эффективных суспензий или коллоидов составляющих (например, нанокристаллов) также без использования такой плазмы.

Электроды на основе металла с различными композициями и/или уникальными конфигурациями или компоновками предпочтительны для использования в формировании корректируемой плазмы(плазм), но также можно использовать электроды не на основе металла по меньшей мере для части процесса. Также предпочтительно использование по меньшей мере одного последующего и/или по существу одновременного корректируемого электрохимического способа обработки. Электроды на основе металла с различными композициями и/или уникальными конфигурациями предпочтительны для использования в электрохимическом способе (ах) обработки. Электрические поля, магнитные поля, электромагнитные поля, электрохимия, pH, электрокинетический потенциал (зета-потенциал), присутствующие химические/кристаллические составляющие и т.д. являются лишь некоторыми переменными, на которые можно положительно влиять посредством корректируемой плазмы(плазм) и/или корректируемого электрохимического способа(ов) обработки по изобретению. Множественные корректируемые плазмы и/или корректируемые электрохимические способы предпочтительны во многих вариантах осуществления изобретения для достижения многих из преимуществ обработки по настоящему изобретению, а также многих из новых нанокристаллов и композиций нанокристаллов, которые получают в результате практического осуществления положений предпочтительных вариантов осуществления для получения почти неограниченной группы водных растворов, суспензий и/или коллоидов по изобретению.

В вариантах осуществления непрерывных процессов по изобретению по меньшей мере одна жидкость, например вода, втекает внутрь, через и из по меньшей мере одного лоткового элемента, и такую жидкость обрабатывают, кондиционируют, модифицируют и/или на нее действуют посредством указанной по меньшей мере одной корректируемой плазмы и/или указанного по меньшей мере одного корректируемого электрохимического способа. Результаты непрерывной обработки включают новые составляющие в жидкости, частицы микронного размера, ионные составляющие, нанокристаллы (например, нанокристаллы на основе металла) с новым и/или управляемым размером, гидродинамическим радиусом, концентрацией, размером кристаллов и диапазонами размеров кристаллов, кристаллическими плоскостями, пространственно протяженными кристаллическими плоскостями с низким показателем, формами кристаллов и распределениями форм кристаллов и композицией, электрокинетическим потенциалом, pH и/или свойствами, такую смесь нанокристалл/жидкость получают эффективным и экономичным образом.

В предпочтительном варианте осуществления процесс включает зародышеобразование и рост нанокристаллов золота в воде, которая содержит «усилитель процесса» или «усилитель обработки» (типично неорганический материал), который незначительно связывается со сформированными нанокристаллами, но облегчает зародышеобразование/рост во время электрохимически стимулируемого процесса роста. Усилитель процесса выполняет важную функцию в процессе, включая предоставление заряженных ионов в электрохимическом растворе, чтобы позволить кристаллам расти. Особо важно, что усилитель процесса представляет собой соединение (я), которое остается в растворе и/или не формирует покрытие (например, органическое покрытие), и/или не оказывает нежелательное воздействие на сформированные нанокристаллы или сформированную суспензию(и) и/или его разрушают, выпаривают или иным образом утрачивают во время электрохимического процесса.

Предпочтительным усилителем процесса является бикарбонат натрия. Примерами других усилителей процесса являются карбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат калия, трифосфат натрия, дифосфат натрия, монофосфат натрия, фосфаты калия или другие соли угольной кислоты или т.п. Дополнительными усилителями процесса могут быть соли, включая бисульфит или сульфит натрия или калия. Еще другими усилителями процесса для получения нанокристаллов золота для медицинского применения в определенных условиях могут быть другие соли, включая соли натрия или калия, или любой материал, который способствует электрохимическим процессам роста, описанным в настоящем документе; и любой материал является по существу не встраиваемым в или на поверхность нанокристаллов золота; и не придает токсичность нанокристаллам или суспензии, содержащей нанокристаллы.

Желательные диапазоны концентраций усилителя обработки включают типично 0,01-20 г/галлон (0,0026-2,1730 мг/мл), более типично 0,1-7,5 г/галлон (0,0264-1,9813 мг/мл) и наиболее типично, 0,5-2,0 г/галлон (0,13210-0,5283 мг/мл).

Например, определенные усилители обработки могут диссоциировать на положительные ионы (катионы) и отрицательные ионы (анионы). Анионы и/или катионы, в зависимости от множества факторов, включая жидкую композицию, концентрацию ионов, приложенные поля, частоту приложенных полей, форму волны приложенного поля, температуру, pH, электрокинетический потенциал и т.д., будут перемещаться или двигаться к противоположно заряженным электродам. Когда указанные ионы расположены на или около таких электродов, ионы могут принимать участие в одной или нескольких реакциях с электродом(ами) и/или другой составляющей (ими), расположенными на или около такого электрода(ов). Иногда ионы могут вступать в реакцию с одним или несколькими материалами в электроде (например, когда NaCl используют в качестве усилителя обработки, может происходить образование хлоридов различных металлов (MCl, MCl₂ и т.д.)). Такие реакции могут быть желательными в некоторых случаях или нежелательными в других. Кроме того, иногда ионы, присутствующие в растворе между электродами, могут не вступать в реакцию с образованием продукта, такого как MCl, MCl₂ и т.д., но могут оказывать влияние на материал в электроде (или около электрода) для формирования металлических нанокристаллов, которые «растут» из материала, предоставляемого электродом. Например, определенные ионы металлов могут входить в жидкость 3 из электрода 5 и их могут заставлять сближаться (например, образовывать зародыши) для формирования составляющих (например, ионов, нанокристаллов и т.д.) в жидкости 3.

Кроме того, важно выбрать усилитель процесса, который не будет придавать токсичность нанокристаллам золота или жидкости, в которой находятся кристаллы,

чтобы максимизировать фармацевтическую приемлемость. Например, для определенных применений хлорид-ион может быть нежелательным, если он образует соли хлорида золота, которые могут обладать токсичностью.

Кроме того, в зависимости от конкретных образуемых продуктов, высушивание, концентрирование и/или лиофилизацию также можно использовать для удаления по меньшей мере части или по существу всей суспендирующей жидкости, результатом чего являются, например, частично или по существу полностью дегидратированные нанокристаллы. Если растворы, суспензии или коллоиды полностью дегидратированы, частицы на основе металла должны быть способны к регидратации посредством добавления жидкости (например, с похожей или отличающейся композицией относительно той, что была удалена). Однако не все композиции/коллоиды по настоящему изобретению можно полностью дегидратировать без нежелательного воздействия на эксплуатационные параметры композиции/коллоида. Например, многие нанокристаллы, сформированные в жидкости, при высушивании склонны к скоплению или слипанию вместе (или прилипанию к поверхности). Если такое скопление не является обратимым во время последующей стадии регидратации, следует избегать дегидратации.

В основном, можно концентрировать в несколько раз определенные растворы, суспензии или коллоиды золота, полученные в соответствии с изобретением, без дестабилизации композиции. Однако сложно добиться полного испарения вследствие, например, эффектов агломерации. Во многих вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, такие эффекты агломерации, похоже, начинаются при удалении из суспензии или коллоида приблизительно объема в 30% от исходного или начального стандартного объема. Дополнительно, можно выпарить определенный объем жидкости и впоследствии восстановить или добавить обратно выпаренное количество жидкости, чтобы получить очень похожий продукт, как характеризуют, например, способами FAAS, ДРС (DLS) и в видимом УФ. Например, две 500 мл суспензии нанокристаллического коллоидного золота, полученные посредством способов, схожих со способами производства GB-139 (подробно рассмотрено в настоящем документе в разделе с примерами), помещали в стеклянный стакан и нагревали на нагревательной пластине до кипения. Суспензии упаривали до 300 мл и 200 мл, соответственно, и затем восстанавливали с использованием того количества жидкости, которое удалили (т.е. с использованием воды, очищенной деионизацией и обратным осмосом («ДИ/ОО»), в количестве 200 мл и 300 мл, соответственно) и впоследствии определяли характеристики. Дополнительно, в другом случае две суспензии GB-139 снова упаривали до 300 мл и 200 мл и затем определяли их характеристики без регидратации. Обнаружено, что эти процессы дегидратации оказывали небольшой или нулевой эффект на размеры нанокристаллов или формы нанокристаллов (т.е. диапазоны размеров нанокристаллов и распределения форм нанокристаллов не изменялись существенно, когда дегидратировали коллоид GB-139; или дегидратировали и регидратировали до его исходной концентрации золота или уровня м.д.).

Один важный аспект изобретения включает создание по меньшей мере одной корректируемой плазмы, эту корректируемую плазму помещают между по меньшей мере одним электродом, расположенным смежно (например, над) по меньшей мере с частью поверхности жидкости (например, воды) и по меньшей мере частью поверхности самой жидкости. Жидкость располагают в электрической связи с по меньшей мере одним вторым электродом (или множеством вторых электродов), обуславливая выполнение поверхностью жидкости функции электрода, таким образом принимающей участие в формировании корректируемой плазмы. Эта конфигурация имеет

определенные характеристики, схожие с диэлектрической барьерной разрядной конфигурацией, за исключением того, что поверхность жидкости является активным электродным участником в этой конфигурации.

Каждую используемую корректируемую плазму можно расположить между по
 5 меньшей мере одним электродом, расположенным над поверхностью жидкости, и поверхностью жидкости вследствие размещения по меньшей мере одного электропроводящего электрода где-то внутри (например, по меньшей мере частично внутри) жидкости. По меньшей мере один источник энергии (в предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один источник напряжения и тока, такой
 10 как трансформатор или источник энергии) электрически подключают между меньшей мере одним электродом, расположенным над поверхностью жидкости, и по меньшей мере одним электродом, контактирующим с поверхностью жидкости (например, расположенным по меньшей мере частично или по существу полностью в жидкости). Электрод(ы) могут иметь любой подходящий состав и подходящую физическую
 15 конфигурацию (например, размер и форму), которые приводят к созданию желательной плазмы между электродом(ами), расположенным над поверхностью жидкости, и по меньшей мере частью поверхности самой жидкости.

Энергию, приложенную (например, напряжение и ток) между электродом(ами) (например, включая поверхность жидкости, выполняющей функцию по меньшей мере
 20 одного электрода для формирования плазмы), можно генерировать посредством любого подходящего источника (например, напряжение от трансформатора), включая источники как переменного, так и постоянного тока, а также их варианты и сочетания. В целом, электрод или сочетание электродов, расположенные внутри (например, по меньшей мере частично ниже поверхности жидкости), принимают участие в создании плазмы
 25 посредством предоставления напряжения и тока в жидкость или раствор. Однако корректируемая плазма фактически расположена между по меньшей мере частью электрода(ов), расположенной над поверхностью жидкости (например, на его кончике или в некоторой его точке), и одним или несколькими частями или областями поверхности самой жидкости. В этом отношении, корректируемую плазму можно
 30 создавать между указанными выше электродами (т.е. теми, что расположены над по меньшей мере частью поверхности жидкости, и частью поверхности самой жидкости), когда достигают или поддерживают напряжение пробоя газа или пара вокруг и/или между электродом(ами) и поверхностью жидкости.

В одном из вариантов осуществления изобретения жидкость содержит воду (или
 35 воду, содержащую определенный усилители(и) обработки), и газ между поверхностью воды и электродом(ами) над поверхностью воды (т.е. тот газ или атмосфера, которые принимают участие в формировании корректируемой плазмы) содержит воздух. В воздухе можно контролировать содержание множества различных содержаний воды или желательную влажность, что может привести к различным композициям,
 40 концентрациям, распределениям размеров кристаллов и/или распределениям форм кристаллов составляющих (например, нанокристаллов), полученных в соответствии с настоящим изобретением (например, различные количества определенных составляющих в корректируемой плазме и/или в растворе или суспензии могут представлять собой функцию содержания воды в воздухе, расположенном над поверхностью жидкости), а
 45 также к различным продолжительностям обработки, необходимым для получения определенных концентраций различных составляющих в жидкости, и т.д. Конкретные аспекты корректируемой плазмы 4 рассмотрены более подробно в примерах 5-7.

Электрическое поле пробоя при стандартных давлениях и температурах для сухого

воздуха составляет приблизительно 3 МВ/м или приблизительно 30 кВ/см. Таким образом, когда локальное электрическое поле вокруг, например, металлической точки превышает приблизительно 30 кВ/см, плазму можно генерировать в сухом воздухе. Уравнение (1) дает эмпирическую зависимость между электрическим полем пробоя « E_c » и расстоянием « d » (в метрах) между двумя электродами:

$$E_c = 3000 + \frac{1.35}{d} \text{ kV / m} \quad \text{Уравнение 1}$$

Конечно, электрическое поле пробоя « E_c » будет меняться в качестве функции свойств и композиции газа или пара, расположенного между электродами. В этом отношении, в одном из предпочтительных вариантов осуществления, где вода (или вода, содержащая усилитель обработки) является жидкостью, значительные количества водяного пара могут неотъемлемо присутствовать в воздухе между «электродами» (т.е. между по меньшей мере одним электродом, расположенным над поверхностью воды, и поверхностью самой воды, которая выполняет функцию одного электрода для формирования плазмы), и такой водяной пар должен оказывать влияние на по меньшей мере электрическое поле пробоя, необходимое для создания плазмы между ними. Кроме того, локальное присутствие более высокой концентрации водяного пара в и вокруг созданной плазмы может быть обусловлено взаимодействием корректируемой плазмы с поверхностью воды. Количество «влажности», присутствующей в и вокруг созданной плазмы, можно контролировать или корректировать различными способами, рассмотренными более подробно ниже в настоящем документе. Аналогичным образом, определенные компоненты, присутствующие в любой жидкости, могут формировать по меньшей мере часть составляющих, формирующих корректируемую плазму, расположенную между поверхностью жидкости и электродом(ами), расположенными смежно (например, вдоль) поверхности жидкости. Составляющие в корректируемой плазме, а также физические свойства плазмы *per se* могут иметь существенное влияние на жидкость, а также на определенные способы обработки (рассмотренные более подробно ниже в настоящем документе).

Напряженности электрических полей, создаваемых на и около электродов типично максимальны на поверхности электрода и типично ослабевают с увеличением расстояния от него. В случаях, включающих создание корректируемой плазмы между поверхностью жидкости и по меньшей мере одним электродом, расположенным смежно с (например, над) жидкостью, часть объема газа между электродом(ами), расположенным над поверхностью жидкости, и по меньшей мере часть поверхности самой жидкости могут содержать достаточное электрическое поле пробоя для создания корректируемой плазмы. Эти создаваемые электрические поля могут оказывать влияния, например, на поведение корректируемой плазмы, поведение жидкости (например, на состояние кристаллов жидкости), поведение составляющих в жидкости и т.д.

В этом отношении, на фиг. 1а представлен один из вариантов осуществления точечного электрода 1, который имеет треугольную в поперечном сечении форму, расположенного на расстоянии « x » над поверхностью 2 жидкости 3 текущей, например, в направлении « F ». Корректируемую плазму 4 можно генерировать между кончиком или некоторой точкой 9 электрода 1 и поверхностью 2 жидкости 3, когда подходящий источник энергии 10 подключают между точечным электродом 1 и электродом 5, этот электрод 5 сообщается с жидкостью 3 (например, по меньшей мере частично расположен ниже поверхности 2 жидкости 3).

Область корректируемой плазмы 4, созданная в варианте осуществления,

представленном на фиг. 1а, типично может иметь форму, соответствующую конической структуре или эллипсоидной структуре, для по меньшей мере части процесса, и в некоторых вариантах осуществления изобретения может сохранять такую форму (например, коническую форму) для по существу всего процесса. Объем, интенсивность, составляющие (например, композиция), активность, точные местоположения и т.д. 5 корректируемой плазмы(плазм) 4 будут варьировать в зависимости от многих факторов, включая в качестве неограничивающих примеров расстояние «х», физический и/или химический состав электрода 1, форму электрода 1, источник энергии 10 (например, постоянного тока, переменного тока, выпрямленного переменного тока, использованной полярности постоянного тока и/или выпрямленного переменного тока, формы волны переменного тока или постоянного тока, РЧ и т.д.), энергии, приложенной источником энергии (например, приложенное напряжение, которое типично составляет 1000-5000 В и более типично 1000-1500 В, приложены ток, скорость электронов и т.д.), частоту и/или величину электрического и/или магнитного полей, созданных источником энергии, 15 приложенных или окружающих, электрических, магнитных или электромагнитных полей, акустических полей, состава встречающегося в природе или подаваемого газа или атмосферы (например, воздух, азот, гелий, кислород, озон, восстанавливающая атмосфера и т.д.) между и/или вокруг электрода 1 и поверхности 2 жидкости 3, температуру, давление, объем, скорость потока жидкости 3 в направлении «F», 20 спектральные характеристики, состав жидкости 3, проводимость жидкости 3, площадь поперечного сечения (например, объем) жидкости около и вокруг электродов 1 и 5 (например, количество времени (т.е. время воздействия), в течение которого жидкости 3 позволяют взаимодействовать с корректируемой плазмой 4, и интенсивность такого взаимодействия), присутствие потока атмосферы (например, потока воздуха) на или 25 около поверхности 2 жидкости 3 (например, предусмотрен вентилятор(ы) или средство для перемещения атмосферы) и т.д. (рассмотрено более подробно ниже в настоящем документе).

Состав электрода(ов) 1, участвующего в создании корректируемой плазмы(плазм) 4, фиг. 1а, в одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения 30 представляет собой композиции на основе металла (например, металлы, такие как золото и/или сплавы или их смеси и т.д.), но электроды 1 и 5 можно выполнять из любого подходящего материала, совместимого с различными аспектами (например, параметрами обработки) изобретения, описанными в настоящем документе. Кроме того, в этом отношении, создание плазмы 4, например, в воздухе над поверхностью 2 жидкости 3 35 (например, воды) типично будет создавать по меньшей мере некоторое количество озона, а также некоторые количества оксида азота и других компонентов (рассмотрено более подробно в другом месте в настоящем документе). Эти полученные компоненты можно контролировать, и они могут быть полезными или вредными для формирования и/или эксплуатационных параметров получаемых составляющих в жидкости (например, нанокристаллов) и/или получаемых суспензиях или коллоидах нанокристаллов, и может потребоваться контроль над ними посредством множества различных способов, рассмотренных более подробно ниже в настоящем документе. Кроме того, спектр 40 испускания каждой плазмы 4, как показано, например, в примерах 5-7, также является функцией схожих факторов (рассмотрены более подробно ниже в настоящем документе). Как показано на фиг. 1а, корректируемая плазма 4 фактически контактирует с 45 поверхностью 2 жидкости 3. В этом варианте осуществления изобретения материал (например, металл) из электрода 1 может содержать часть корректируемой плазмы 4 (и таким образом, например, являться частью спектра испускания плазмы), и его могут

побуждать, например, к «распылению» на и/или в жидкость 3 (например, воду).

Соответственно, когда металл(ы) используют в качестве электрода(ов) 1, в электрической плазме можно формировать различные составляющие (такие как те, что представлены в примерах 5-7), что ведет к тому, что определенные составляющие становятся частью обрабатываемой жидкости 3 (например, воды), включая в качестве неограничивающих примеров простой металл(ы), ионы металлов, кислоты Льюиса, кислоты Брэнстеда-Лоури, оксиды металлов, нитриды металлов, гидриды металлов, гидраты металлов и/или карбиды металлов и т.д., которые можно найти в жидкости 3 (например, по меньшей мере для части процесса, и они могут быть способны быть вовлеченными в одновременные/последующие реакции), в зависимости от конкретного набора рабочих условий, связанных с корректируемой плазмой 4, и/или последующих электрохимических операций обработки. Такие составляющие могут временно присутствовать в обрабатываемой жидкости 3 или могут быть полуперманентными или перманентными. Если такие составляющие являются временными или полуперманентными, тогда длительность последующих реакций (например, электрохимических реакций) с такими сформированными составляющими может влиять на получаемые конечные продукты. Если такие составляющие являются перманентными, они не должны нежелательно влиять на желательные эксплуатационные параметры нанокристаллов активного ингредиента.

Кроме того, в зависимости, например, от напряженности электрического, магнитного и/или электромагнитного поля в и вокруг жидкости 3 и объема жидкости 3, на которые воздействуют такие поля (рассмотрено более подробно в другом месте в настоящем документе), физического и химического строения электрода(ов) 1 и 5, атмосферы (встречающейся в природе или подаваемой), состава жидкости, в жидкости 3 можно обнаружить большие или меньшие количества материала(ов) электрода(ов) (например, металла(ов) или производных металлов). В определенных ситуациях, материал(ы) (например, металл(ы) или композит(ы) металла(ов)) или составляющие (например, кислоты Льюиса, кислоты Брэнстеда-Лоури и т.д.), найденные в жидкости 3 (перманентно или временно) или в плазме 4, могут обладать очень желательными эффектами, и в этом случае относительно большие количества таких материалов будут желательны; тогда как в других случаях определенные материалы, найденные в жидкости 3 (например, побочные продукты), могут обладать нежелательными эффектами, и, таким образом, минимальные количества таких материалов могут быть желательны в конечном продукте на жидкой основе. Соответственно, состав электрода может играть важную роль в материалах, которые формируют в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Взаимодействие между этими компонентами по изобретению рассмотрено более подробно ниже в настоящем документе.

Кроме того, электрод(ы) 1 и 5 могут иметь схожий химический состав (например, могут иметь один и тот же химический элемент в качестве своей основной составляющей) и/или механическую конфигурацию или полностью отличающиеся композиции (например, могут иметь различные химические элементы в качестве своих основных составляющих) для того, чтобы получать различные композиции, и/или структуры жидкостей, и/или конкретные эффекты, рассмотренные ниже в настоящем документе.

Расстояние «у» между электродом(ами) 1 и 5; или 1 и 1 (показано ниже в настоящем документе) или 5 и 5 (показано ниже в настоящем документе) является одним из важных аспектов изобретения. В основном, при работе с источниками энергии, способными генерировать плазму в рабочих условиях, местоположение наименьшего расстояния

«у» между ближайшими частями электродов, использованных в настоящем изобретении, должно быть больше, чем расстояние «х» для того, чтобы предотвратить нежелательную дугу или формирование нежелательной короны или плазмы, возникающей между электродом (например, электродом(ами) 1 и электродом(ами) 5) (если между ними не предоставлена электрическая изоляция какого-либо типа). Признаки изобретения, относящиеся к конструкции электродов, местоположению электродов и взаимодействию электродов между множеством электродов, рассмотрены более подробно ниже в настоящем документе.

Энергия, подаваемая через источник энергии 10, может представлять собой любую подходящую энергию, которая создает желательную корректируемую плазму 4 при всех условиях процесса по настоящему изобретению. В одном предпочтительном варианте изобретения используют переменный ток из повышающего трансформатора. Предпочтительный трансформатор(ы) 60 (см. например, фиг.16d-16l) для использования в различных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, имеют намеренно плохое регулирование выходного напряжения, что сделано возможным посредством магнитных шунтов в трансформаторе 60. Эти трансформаторы 60 известны как неоновые трансформаторы. Эта конфигурация ограничивает прохождение тока в электроде(ах) 1/5. При большом изменении напряжения выходной нагрузки, трансформатор 60 поддерживает ток выходной нагрузки в относительно узком диапазоне.

Трансформатор 60 рассчитан на напряжение его разомкнутой вторичной цепи и вторичный ток короткого замыкания. Напряжение разомкнутой цепи (OCV) возникает на выходных клеммах трансформатора 60 только тогда, когда отсутствует электрическое соединение. Аналогичным образом, ток короткого замыкания поступает только из выходных клемм, если короткое замыкание подключают через эти клеммы (в этом случае выходное напряжение равно нулю). Однако, когда нагрузку подключают через эти клеммы, выходное напряжение трансформатора 60 должно падать где-то между нулем и рассчитанным OCV. Фактически, если трансформатор 60 нагружен правильно, это напряжение будет составлять приблизительно половину рассчитанного OCV.

Трансформатор 60 известен как сбалансированная конструкция с привязанной средней точкой (например, также ранее известный как сбалансированный с заземленной средней точкой). Это чаще всего встречается в трансформаторах, рассчитанных на напряжение от среднего до высокого, и большинстве 60 мА трансформаторов. Это единственный тип трансформатора, приемлемый в «системе с заземленной проводом средней точкой». «Сбалансированный» трансформатор 60 содержит одну первичную катушку 601 с двумя вторичными катушками 603, по одной на каждой стороне первичной катушки 601 (как в целом показано на схематическом виде на фиг.16g). Этот трансформатор 60 может во многом действовать как два трансформатора. Также, как несбалансированный сердечник и катушка с привязанной средней точкой, один конец каждой вторичной катушки 603 прикрепляют к сердечнику 602 и затем к кожуху трансформатора, а другой конец каждой вторичной катушки 603 прикрепляют к выходному проводу или клемме. Таким образом, в отсутствие соединителя ненагруженный 15000 В трансформатор этого типа будет давать приблизительно 7500 В из каждой вторичной клеммы на кожух трансформатора, но будет давать приблизительно 15000 В между двумя выходными клеммами. Эти образцовые трансформаторы 60 использовали для формирования плазмы 4, раскрытой в примерах в настоящем документе. Однако другие подходящие трансформаторы (или источники энергии) также следует понимать как попадающие в границы и пределы изобретения.

Кроме того, эти трансформаторы 60 использовались исключительно в примерах 1-4 в настоящем документе. Однако, другие трансформаторы переменного тока 50 и 50a (рассмотрены в другом месте в настоящем документе) использовали для электродов 5/5' в большинстве других примеров, описанных в настоящем документе.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления источник выпрямленного переменного тока создает положительно заряженный электрод 1 и отрицательно заряженную поверхность 2 жидкости 3. В другом предпочтительном варианте осуществления источник выпрямленного переменного тока создает отрицательно заряженный электрод 1 и положительно заряженную поверхность 2 жидкости 3. Кроме
10 того, другие источники энергии, такие как РЧ источники энергии и/или микроволновые источники энергии, также можно использовать в настоящем изобретении. В основном, сочетание компонентов электрода(ов) 1 и 5, физических размеров и формы электрода (ов) 1 и 5, процесса производства электродов, массы электродов 1 и/или 5, расстояния «х» между кончиком 9 электрода 1 над поверхностью 2 жидкости 3, состава газа между
15 кончиком электрода 9 и поверхностью 2, скорости потока (если имеет место) и/или направления потока «F» жидкости 3, предоставленного количества жидкости 3, типа источника энергии 10, частоты и/или формы волны выходной мощности источника энергии 10 вносит вклад в конструкцию и, таким образом, требования к энергии (например, электрическое поле пробоя), необходимой для получения контролируемой
20 или корректируемой плазмы 4 между поверхностью 2 жидкости 3 и кончиком электрода 9.

Также в отношении конфигураций, представленных на фиг.1a, держатели электродов 6a и 6b можно опускать и поднимать с помощью любого подходящего средства (и, таким образом, можно опускать и поднимать электроды). Например, держатели
25 электродов 6a и 6b можно опускать и поднимать в и через изолирующий элемент 8 (показанный в поперечном сечении). Механический вариант осуществления, представленный здесь, содержит наружную/внутреннюю винтовую резьбу. Части 6a и 6b можно покрыть, например, дополнительными электрическими изолирующими частями 7a и 7b. Электрические изолирующие части 7a и 7b можно выполнить из любого
30 подходящего материала (например, пластмассы, поликарбоната, полиметилметакрилата, полистирола, акриловых смол, поливинилхлорида (PVC), нейлона, резины, волокнистых материалов и т.д.), который предотвращает нежелательные токи, напряжение, образование дуги и т.д., которые могут возникать, когда индивидуум контактирует с держателями электродов 6a и 6b (например, в попытке скорректировать высоту
35 электродов). Аналогичным образом, изолирующий элемент 8 можно выполнить из любого подходящего материала, который предотвращает возникновение нежелательных электрических явлений (например, образование дуги, плавление и т.д.), а также из любого материала, который структурно и с точки зрения экологии подходит для практического осуществления настоящего изобретения. Типичные материалы включают
40 конструкционную пластмассу, такую как поликарбонат, плексиглас (полиметилметакрилат), полистирол, акриловые смолы и т.п. Дополнительные подходящие материалы для использования с настоящим изобретением рассмотрены более подробно в другом месте в настоящем документе.

На фиг.1c представлен другой вариант осуществления для поднимания и опускания
45 электродов 1, 5. В этом варианте осуществления электрические изолирующие части 7a и 7b каждого электрода фиксируют посредством прижимной посадки, существующей между фрикционным механизмом 13a, 13b и 13c и частями 7a и 7b. Фрикционный механизм 13a, 13b и 13c можно выполнить, например, из пружинной стали, гибкой

резины и т.д. при условии, что между ними поддерживается достаточный контакт или трение.

Предпочтительные способы для автоматического поднимания и/или опускания электродов 1, 5 рассмотрены ниже в настоящем документе. Источник энергии 10 можно соединять любым удобным электрическим способом с электродами 1 и 5. Например, провода 11a и 11b можно расположить внутри по меньшей мере части держателей электродов 6a, 6b (и/или электрических изолирующих частей 7a, 7b) с основной целью создать электрические соединения между частями 11a, 11b и, следовательно, электродами 1, 5.

На фиг.2a представлена другая схема предпочтительного варианта осуществления изобретения, где устройство управления 20 по изобретению соединено с электродами 1 и 5 так, что устройство управления 20 удаленно (например, по команде от другого устройства или компонента) поднимает и/или опускает электроды 1, 5 по отношению к поверхности 2 жидкости 3. Устройство управления 20 по изобретению рассмотрено более подробно ниже в настоящем документе. В этом одном из предпочтительных аспектов изобретения электроды 1 и 5 можно, например, удаленно опускать и контролировать, а также можно осуществлять мониторинг и управление посредством подходящего контроллера или компьютера (не показано на фиг.2a), содержащего подходящее программное обеспечение (рассмотрено подробно ниже в настоящем документе). В отношении этого на фиг.2b представлена конфигурация электродов, схожая с тем, что представлено на фиг.2a, за исключением того, что конус Тейлора «Т» используют для электрического соединения между электродом 5 и поверхностью 2 (или эффективной поверхностью 2') жидкости 3. Соответственно, варианты осуществления, представленные на фиг.1a, 1b и 1c, следует рассматривать в качестве аппарата с ручным управлением для использования в способах по настоящему изобретению, тогда как варианты осуществления, представленные на фиг.2a и 2b, следует рассматривать как включающий автоматический аппарат или сборочный узел 20, который может удаленно поднимать или опускать электроды 1 и 5 в ответ на подходящие команды. Кроме того, предпочтительные варианты осуществления изобретения с фиг.2a и фиг.2b также могут использовать компьютерный мониторинг и компьютерное управление для расстояния «х» кончиков 9 электродов 1 (и кончиков 9' электродов 5) до поверхности 2; или компьютерный мониторинг и/или управление скоростью(ями), с которой электрод 5 выдвигают в/через жидкость 3 (рассмотрено более подробно ниже в настоящем документе). Таким образом, подходящие команды для поднимания и/или опускания электродов 1 и 5 могут поступать от управляющего индивидуума и/или подходящего устройства управления, такого как контроллер или компьютер (не показано на фиг.2a).

Фиг.3a по большей части соответствует фиг.2a и 2b, однако на фиг.3b, 3c и 3d представлены различные альтернативные конфигурации электродов, которые можно использовать в связи с определенными предпочтительными вариантами осуществления изобретения. На фиг.3b представлено по существу зеркальное изображение сборочного узла электрода относительно того сборочного узла электрода, который представлен на фиг.3a. В частности, как показано на фиг.3b, относительно направления «F», соответствующего направлению потока жидкости 3, электрод 5 является первым электродом, который контактирует с текучим веществом 3, когда оно течет в продольном направлении «F» и наступает контакт с плазмой 4, созданной на электроде 1. На фиг.3c представлены два электрода 5a и 5b, расположенные внутри текучего вещества 3. Эта конкретная конфигурация электродов соответствует другому предпочтительному варианту осуществления изобретения. В частности, как рассмотрено

более подробно в настоящем документе, конфигурацию электродов, представленную на фиг.3с, можно использовать отдельно или в сочетании, например, с конфигурациями электродов, представленными на фиг.3а и 3b. Аналогичным образом, четвертая возможная конфигурация электродов представлена на фиг.3d. На этой фиг.3d электрод (ы) 5 не представлены, но представлены только электроды 1а и 1b. В этом случае две корректируемые плазмы 4а и 4b присутствуют между кончиками электродов 9а и 9b и поверхностью 2 жидкости 3. Расстояния «ха» и «xb» могут быть приблизительно такими же или могут быть по существу другими при условии, что каждое расстояние «ха» и «xb» не превышает максимальное расстояние, при котором плазму 4 можно формировать между кончиками электродов 9а/9b и поверхностью 2 жидкости 3. Как указано выше, конфигурацию электродов, представленную на фиг.3d, можно использовать отдельно или в сочетании с одной или несколькими конфигурациями электродов, представленными на фиг.3а, 3b и 3с. Желательность использования конкретных конфигураций электродов в сочетании друг с другом относительно направления потока «F» текучего вещества рассмотрена более подробно ниже в настоящем документе.

Аналогичным образом, набор вручную управляемых конфигураций электродов, соответствующих в целом фиг. 1а, представлен на фиг.4а, 4b, 4с и 4d, все они представлены в частичном виде в поперечном разрезе. В частности, фиг.4а соответствует фиг.1а. Кроме того, фиг.4b по конфигурации электродов соответствует конфигурации электродов, представленной на фиг.3b; фиг.4с соответствует фиг.3с и фиг.4d соответствует фиг.3d. По существу, ручные конфигурации электродов, представленные на фиг.4а-4d, функционально могут приводить к схожим материалам, полученным в соответствии с определенными аспектами изобретения, поскольку эти полученные материалы соответствуют удаленно корректируемому (например, удаленно контролируемым посредством компьютера или контроллера) конфигурациям электродов, представленным на фиг.3а-3d. Желательность использования сочетаний различных конфигураций электродов рассмотрена более подробно ниже в настоящем документе.

На фиг.5а-5е представлены виды в перспективе различных желательных конфигураций электродов для электрода 1, представленного на фиг.1-4 (а также на других фигурах и в вариантах осуществления, рассмотренных ниже в настоящем документе). Конфигурации электродов, представленные на фиг.5а-5е, являются представительными для множества различных конфигураций, которые можно использовать в различных вариантах осуществления настоящего изобретения. Критерии выбора подходящего электрода для электрода 1 включают в качестве неограничивающих примеров следующие условия: необходимость очень хорошо выделяющегося кончика или точки 9, состав, механические ограничения, возможность придать форму материалу, содержащемуся в электроде 1, кондиционирование (например, тепловая обработка или прокаливание) материала, содержащегося в электроде 1, удобство, составляющие, вводимые в плазму 4, влияние на жидкость 3 и т.д. В этом отношении, малая масса материала, содержащегося в электродах 1, представленных, например, на фиг.1-4, при создании корректируемой плазмы 4 в соответствии с настоящим изобретением (рассмотрено более подробно ниже в настоящем документе) может нагреваться до рабочих температур, где размер и/или форма электрода(ов) 1 могут быть подвержены нежелательному влиянию. В этом отношении, например, если электрод 1 имел относительно малую массу (например, если электрод(ы) 1 выполнен из золота и весил приблизительно 0,5 г или менее) и содержал очень мелкую точку в качестве кончика 9, тогда возможно, что при определенных наборах условий, используемых в различных

вариантах осуществления в настоящем документе, при которых мелкая точка (например, тонкий провод, имеющий диаметр всего лишь несколько миллиметров и находящийся под напряжением от нескольких сотен до нескольких тысяч вольт; или кусок металла треугольной формы) будет неспособна выполнять функцию электрода 1 (например, электрод 1 может нежелательно деформироваться или расплавиться), отсутствует некоторый тип дополнительных взаимодействий (например, средство внутреннего охлаждения или средство внешнего охлаждения, такое как вентилятор, и т.д.). Соответственно, композиция (например, содержащийся материал) электрода(ов) 1 может влиять на возможную подходящую физическую форму электрода вследствие, например, температуры плавления, чувствительности к давлению, реакций окружающей среды (например, локальная окружающая среда из корректируемой плазмы 4 может вызывать нежелательную химическую, механическую и/или электрохимическую эрозию электрода(ов)) и т.д.

Кроме того, следует понимать, что в альтернативных предпочтительных вариантах осуществления изобретения для кончика 9 не всегда необходимы четко определенные острые точки. В этом отношении, электрод 1, представленный на фиг.5е, содержит скругленный кончик 9. Следует отметить, что частично скругленные или дугообразные электроды также могут выполнять функцию электрода 1, поскольку корректируемая плазма 4, которую создают в вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем документе (см., например, фиг.1-4), можно создавать из скругленных электродов или электродов с более острыми или более зауженными конструктивными особенностями. Во время практического осуществления способов по настоящему изобретению такую корректируемую плазму можно расположить или можно разместить вдоль различных точек электрода 1, представленного на фиг.5е. В этом отношении, на фиг.6 показаны различные точки «а-г», которые соответствуют точкам инициации 9 для плазмы 4а-4г, которая возникает между электродом 1 и поверхностью 2 жидкости 3. Соответственно, следует понимать, что можно использовать различные размеры и формы, соответствующие электроду 1, в соответствии с положениями настоящего изобретения. Кроме того, следует отметить, что кончики 9, 9' электродов 1 и 5, соответственно, представленные на различных фигурах в настоящем документе, можно представить в виде относительно острой точки или относительно тупого конца. Пока конкретные аспекты этих кончиков электродов 9, 9' не рассмотрены более подробно в связи с контекстом, фактической форме кончика(ов) электродов 9, 9', представленных на фигурах, не следует придавать особого значения.

На фиг.7а представлен вид в перспективе в поперечном сечении конфигурации электродов, соответствующей таковой, представленной на фиг.2а (и фиг.3а), которая содержится внутри лоткового элемента 30. Этот лотковый элемент 30 имеет жидкость 3, подаваемую в него с задней стороны, обозначенной как 31 на фиг.7а, и направление потока «F» из страницы на читателя и в направлении области в поперечном сечении, обозначенной как 32. Лотковый элемент 30 представлен здесь в виде цельного куска одного материала, но он может быть выполнен из множества материалов, которые подогнаны и, например, фиксированы (например, приклеены, механически прикреплены и т.д.) посредством любых подходящих средств для прикрепления материалов друг к другу. Кроме того, представленный здесь лотковый элемент 30 имеет в поперечном сечении прямоугольную или квадратную форму, но может иметь множество различных и более желательных форм в поперечном сечении (рассмотрено более подробно ниже в настоящем документе). Соответственно, направление потока текучего вещества 3 направлено из страницы в направлении читателя и жидкость 3 обтекает каждый из

электродов 1 и 5, которые в этом варианте осуществления расположены по существу в линию друг с другом по отношению к продольному направлению потока «F» текучего вещества 3 внутри лоткового элемента 30. Это обуславливает сначала воздействие корректируемой плазмы на жидкость 3 с использованием корректируемой плазмы 4 (например, реакция кондиционирования), и впоследствии кондиционированное текучее вещество 3 может взаимодействовать с электродом(ами) 5. Конкретные желательные аспекты этих взаимодействий электрод/жидкость и расположения электродов или местоположения электродов внутри лоткового элемента 30 рассмотрены более подробно в другом месте в настоящем документе.

На фиг.7b представлен вид в перспективе в поперечном сечении конфигурации электродов, представленной на фиг.2a (а также на фиг.3a), однако, эти электроды 1 и 5 повернуты на странице на 90 градусов по отношению к электродам 1 и 5, представленным на фиг.2a и 3a. В этом варианте осуществления изобретения жидкость 3 контактирует с корректируемой плазмой 4, генерируемой между электродом 1 и поверхностью 2 жидкости 3, и электродом 5 по существу в одной и той же точке относительно продольного направления потока «F» (т.е. из страницы) лоткового элемента 30. Направление потока жидкости 3 направлено вдоль лоткового элемента 30 и из страницы к читателю, как на фиг.7a. Различные желательные аспекты этой конфигурации электродов рассмотрены более подробно ниже в настоящем документе.

На фиг.8a представлен вид в перспективе в поперечном сечении того же варианта осуществления, который представлен на фиг.7a. В этом варианте осуществления, как на фиг.7a, текучее вещество 3 сначала взаимодействует с корректируемой плазмой 4, создаваемой между электродом 1 и поверхностью 2 жидкости 3. После этого измененное (например, кондиционированное, модифицированное или подготовленное) текучее вещество 3, на которое воздействовали плазмой или которое кондиционировали, посредством корректируемой плазмы 4, взаимодействует с электродом(ами) 5, таким образом допуская протекание различных электрохимических реакций, на такие реакции, на которые влияет состояние (например, химический состав, pH, физическая или кристаллическая структура, возбужденное состояние(я) и т.д. текучего вещества 3 (и составляющих, полуперманентных или перманентных, в текучем веществе 3)), рассмотрены более подробно в другом месте в настоящем документе. Альтернативный вариант осуществления представлен на фиг.8b. Этот вариант осуществления по существу соответствует общей компоновке тем вариантам осуществления, которые представлены на фиг.3b и 4b. В этом варианте осуществления текучее вещество 3 сначала взаимодействует с электродом 5, и после этого текучее вещество 3 взаимодействует с корректируемой плазмой 4, создаваемой между электродом 1 и поверхностью 2 жидкости 3. В этом варианте осуществления текучее вещество 3 может быть предварительно модифицировано перед взаимодействием с электродом 5.

На фиг.8c представлен вид в перспективе в поперечном сечении двух электродов 5a и 5b (соответствующих вариантам осуществления, представленным на фиг.3c и 4c), где продольное направление потока «F» текучего вещества 3 контактирует сначала с первым электродом 5a и после этого контактирует со вторым электродом 5b в направлении «F» потока текучего вещества.

Аналогичным образом, фиг.8d представляет собой вид в перспективе в поперечном сечении и соответствует вариантам осуществления, представленным на фиг.3d и 4d. В этом варианте осуществления текучее вещество 3 взаимодействует сначала с корректируемой плазмой 4a, создаваемой посредством первого электрода 1a, и после этого взаимодействует со второй корректируемой плазмой 4b, создаваемой между

вторым электродом 1b и поверхностью 2 текучего вещества 3.

Фиг.9а представляет вид в перспективе в поперечном сечении и соответствует конфигурации электродов, представленных на фиг.7b (и в целом конфигурации электродов, представленной на фиг.3а и 4а, но повернутой на 90 градусов относительно нее). Все конфигурации электродов, представленные на фиг.9а-9d, расположены так, что показанные электродные пары размещены по существу в том же продольном положении вдоль лоткового элемента 30, как на фиг.7b.

Аналогичным образом, фиг.9b в целом соответствует конфигурации электродов, представленной на фиг.3b и 4b, и повернута на 90 градусов по отношению к конфигурации, представленной на фиг.8b.

На фиг.9c представлена конфигурация электродов, в целом соответствующая фиг.3c и 4c, и повернутая на 90 градусов по отношению к конфигурации электродов, представленной на фиг.8c.

На фиг.9d представлена конфигурация электродов, в целом соответствующая фиг.3d и 4d, и повернутая на 90 градусов по отношению к конфигурации электродов, представленной на фиг.8d.

Конфигурации электродов, в целом представленные на фиг.7, 8 и 9, могут создавать различные результаты (например, различные эффекты кондиционирования для текучего вещества 3, различные рН в текучем веществе 3, различные размеры нанокристаллов и распределения размеров, различные формы нанокристаллов и распределения форм нанокристаллов и/или количества составляющих (например, нанокристаллического вещества), найденных в текучем веществе 3, различное функционирование сочетаний текучего вещества/нанокристаллов (например, различные биологические/биокаталитические эффекты), различные электрокинетические потенциалы и т.д.) в качестве функции различных признаков, включая ориентацию и положение электрода по отношению к направлению потока текучего вещества «F», форму в поперечном сечении и размер лоткового элемента 30 и/или количество жидкости 3 внутри лоткового элемента 30 и/или скорость потока жидкости 3 внутри лоткового элемента 30 и в/около электродов 5a/5b, толщины электродов, числа предусмотренных электродных пар и их положения в лотковом элементе 30 по отношению друг к другу, а также их глубину внутри жидкости 3 (т.е. количество контакта с жидкостью 3), скорости движения электродов внутри/через жидкость 3 (которая поддерживает или корректирует профиль или форму поверхности электродов), энергии, поданной на электродные пары и т.д. Кроме того, составы электродов, размер, конкретная форма(ы), число предусмотренных различных типов электродов, приложенное напряжение, приложенная сила тока и/или достигнутая в жидкости 3, источник переменного тока (и частота источника переменного тока и форма волны переменного тока, коэффициент заполнения и т.д.), источник постоянного тока, РЧ источник (и частота РЧ источника, коэффициент заполнения и т.д.), полярность электрода и т.д. могут влиять на свойства жидкости 3 (и/или нанокристаллов, формируемых или содержащихся в жидкости 3), когда жидкость 3 контактирует, взаимодействует и/или обтекает эти электроды 1, 5 и, таким образом, получаемые свойства материалов (например, получаемых нанокристаллов и/или суспензии или коллоида), получаемых из нее. Дополнительно, содержащий жидкость лотковый элемент 30 в некоторых предпочтительных вариантах осуществления содержит множество сочетаний электродов, представленных на фиг.7, 8 и 9. Все эти сборочные узлы электродов могут иметь одинаковую конфигурацию или могут представлять собой сочетание множества различных конфигураций электродов (рассмотрено более подробно в другом месте в настоящем документе). Кроме того, конфигурации электродов могут

последовательно взаимодействовать с текучим веществом «F» или могут одновременно или параллельно взаимодействовать с текучим веществом «F». Различные образцовые и предпочтительные конфигурации электродов представлены на дополнительных фигурах ниже в настоящем документе и рассмотрены более подробно ниже в настоящем документе в сочетании с различными формируемыми составляющими (например, нанокристаллы и растворы или суспензии или коллоиды нанокристаллов, получаемые из них).

На фиг.10а представлен вид в поперечном разрезе содержащего жидкость лоткового элемента 30, представленного на фиг.7, 8 и 9. Этот лотковый элемент 30 имеет поперечное сечение, соответствующее таковому прямоугольника или квадрата, а электроды (не показано на фиг.10а) могут быть подходящим образом расположены в нем.

Аналогичным образом, несколько дополнительных альтернативных в поперечном сечении вариантов осуществления для содержащего жидкость лоткового элемента 30 представлены на фиг.10b, 10c, 10d и 10e. Расстояние «S» и «S'» для предпочтительного варианта осуществления, показанное на каждой из фиг.10a-10e, составляет, например, между приблизительно 0,25 дюйма и приблизительно 6 дюймами (приблизительно 0,6-15 см). Расстояние «M» находится в диапазоне от приблизительно 0,25 дюйма до приблизительно 6 дюймов (приблизительно 0,6-15 см). Расстояние «R» находится в диапазоне от приблизительно 1/2 дюйма до приблизительно 7 дюймов (от приблизительно 1,2 см до приблизительно 17,8 см). Все эти варианты осуществления (а также дополнительные конфигурации, которые представляют альтернативные варианты осуществления, входят в границы и пределы раскрытия изобретения) можно использовать в сочетании с другими аспектами изобретения. Следует отметить, что количество жидкости 3, содержащейся внутри каждого содержащего жидкость лоткового элемента 30, является функцией не только глубины «d», но также функцией фактического поперечного сечения. В кратком изложении, количество жидкости 3, присутствующее в и вокруг электрода(ов) 1 и 5, может влиять на один или несколько оказываемых на жидкость 3 эффектов корректируемой плазмы 4, а также электрохимическое взаимодействие(я) электрода 5 с жидкостью 3. Кроме того, скорость потока жидкости 3 в и вокруг электрода(ов) 1 и 5 также может влиять на многие свойства нанокристаллов, сформированных в получаемых коллоидах или суспензиях. Эти эффекты включают не только кондиционирующие эффекты корректируемой плазмы 4 (например, взаимодействия электрических и магнитных полей плазмы, взаимодействия электромагнитного излучения плазмы, создание различных химических частиц (например, кислоты Льюиса, кислоты Брэнстеда-Лоури) в жидкости, изменения pH, изменения температуры жидкости (например, более медленный поток жидкости может приводить к более высоким температурам жидкости и/или более длительному контакту или времени воздействия с или вокруг электродов 1/5, которые также могут по желанию влиять на получаемые конечные продукты, например, на размер/форму сформированных нанокристаллов, и т.д.) в жидкости 3, но также концентрацию или взаимодействие корректируемой плазмы 4 с жидкостью 3. Аналогичным образом, влияние многих аспектов электрода 5 на жидкость 3 (например, электрохимические взаимодействия, температура и т.д.) также по меньшей мере частично являются функцией количества жидкости, расположенной рядом с электродом(ами) 5. Все эти факторы могут влиять на баланс, который существует между зародышеобразованием и ростом нанокристаллов, выращенных в жидкости 3, что приводит, например, к управлению размером частицы и управлению диапазоном размеров и/или управлению формой частиц и диапазоном

форм.

Кроме того, сильная концентрация электрического и магнитного полей сможет также влиять на взаимодействие плазмы 4 с жидкостью 3, а также влиять на взаимодействие электрода 5 с жидкостью 3. Некоторые важные аспекты этих важных взаимодействий рассмотрены более подробно в другом месте в настоящем документе. Кроме того, лотковый элемент 30 может иметь более чем одну форму в поперечном сечении вдоль всей его продольной протяженности. Включение нескольких форм в поперечном сечении вдоль продольной протяженности лоткового элемента 30 может приводить, например, к изменению эффектов поля или концентрации или реакций (например, эффекты роста кристалла/зародышеобразования), получаемых посредством вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе (рассмотрено более подробно в другом месте в настоящем документе). Кроме того, лотковый элемент 30 может не быть линейным или в форме «I», но может иметь форму «Y» или «Ψ», при этом каждая часть в «Y» (или «Ψ») имеет отличающуюся (или похожую) форму в поперечном сечении, и/или набор измерений, и/или набор условий реакций, протекающих в нем.

Также исходная температура жидкости 3, входящей в лотковый элемент 30, также может влиять на различные свойства продуктов, получаемых в соответствии с раскрытием в настоящем документе. Например, различные температуры жидкости 3 могут влиять на размер нанокристалла(ов) и форму(ы) нанокристалла, концентрацию или количества различных сформированных составляющих (например, временных, полуперманентных или перманентных составляющих), pH, электрокинетический потенциал и т.д. Аналогичным образом, управление температурой вдоль по меньшей мере части или по существу всего лоткового элемента 30 может иметь желательные эффекты. Например, обеспечивая локальное охлаждение, можно контролировать получаемые свойства сформированных продуктов (например, размер(ы) нанокристалла (ов) и/или форму(ы) нанокристалла(ов)). Предпочтительные температуры жидкости 3 во время ее обработки находятся между точками замерзания и кипения, более типично между комнатной температурой и точками кипения и даже более типично между приблизительно 40-98°C и более типично между приблизительно 50-98°C. Такие температуры можно контролировать, например, стандартными средствами для охлаждения, расположенными у или около различных частей обрабатывающего аппарата.

Кроме того, определенные усилители обработки также можно добавлять к или смешивать с жидкостью(ями) 3. Усилители обработки включают как твердые вещества, так и жидкости (и в некоторых случаях газы). Усилитель(и) обработки может предоставлять определенные преимущества обработки и/или желательные характеристики конечного продукта. Некоторые части усилитель(ей) обработки могут выполнять функцию, влиять в качестве или становиться частью, например, желательных затравочных кристаллов (или способствовать желательным затравочным кристаллам или быть вовлечены в создание центра зародышеобразования) и/или ускорителей/подавителей роста кристаллической плоскости в электрохимических процессах роста по изобретению; или могут просто выполнять функцию регулятора тока или мощности в электрохимических процессах по изобретению. Такие усилители обработки также могут по желанию влиять на параметры тока и/или напряжения между электродами 1/5 и/или 5/5.

Предпочтительным усилителем обработки является бикарбонат натрия. Примерами других усилителей процесса являются карбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат калия, трифосфат натрия, дифосфат натрия, монофосфат натрия, фосфаты калия или

другие соли угольной кислоты или т.п. Дополнительными усилителями процесса могут являться соли, включая бисульфит или сульфит натрия или калия. Еще другими усилителями процесса для получения нанокристаллов золота для медицинского применения в определенных условиях могут являться другие соли, включая соли натрия или калия, или любой материал, который способствует электрохимическим процессам роста, описанным в настоящем документе; и любой материал по существу не встраивается в или на поверхность нанокристаллов золота; и не придает токсичность нанокристаллами или суспензии, содержащей нанокристаллы. Усилители обработки могут способствовать одной или нескольким электрохимическим реакциям, описанным в настоящем документе; и/или могут способствовать достижению одного или нескольких желательных свойств у продуктов, формируемых в соответствии с положениями настоящего документа.

Например, определенные усилители обработки могут диссоциировать на положительные ионы (катионы) и отрицательные ионы (анионы). Анионы и/или катионы, в зависимости от различных факторов, включая состав жидкости, концентрацию ионов, приложенные поля, частоту приложенных полей, форму волны приложенного поля, температуру, pH, электрокинетический потенциал, и т.д., будут перемещаться или двигаться в направлении противоположно заряженных электродов. Когда указанные ионы расположены у или около таких электродов, ионы могут принимать участие в одной или нескольких реакциях с электродом(ами) и/или другой составляющей(ими), расположенными у или около такого электрода(ов). Иногда ионы могут вступать в реакцию с одним или несколькими материалами в электроде (например, когда используют NaCl в качестве усилителя обработки, могут образовываться различные хлориды металлов (MCl, MCl₂ и т.д.)). Такие реакции могут быть желательными в некоторых случаях или нежелательными в других. Кроме того, иногда ионы, присутствующие в растворе между электродами, могут не вступать в реакцию образования продукта, такого как MCl, MCl₂ и т.д., но могут влиять на материал в электроде (или около электрода) для формирования металлических нанокристаллов, которые «растут» из материала, предоставляемого электродом. Например, определенные ионы металлов могут входить в жидкость 3 из электрода 5 и побуждаться к сближению (например, к образованию зародыша) для формирования составляющих (например, ионов, нанокристаллов и т.д.) в жидкости 3.

В случае золота, доступны различные плоскости с протяженной поверхностью, из которых может происходить рост кристалла, при условии, что загрязнения (такие как, например, органические загрязнения) не ингибируют или не предотвращают такой рост. Хотя известно, что золото имеет гранецентрированную кубическую (ГЦК) структуру, нанокристаллы золота, которые выращивают в соответствии со способами по настоящему изобретению, не являются отдельными кристаллами и типично являются двойниковыми, чтобы в результате получить различные желательные и нанокристаллические формы с высокой реакционной способностью или распределения форм. Например, отдельные кристаллические поверхности {111}, {100} и {110} входят в число наиболее часто исследуемых и хорошо изученных поверхностей. Присутствие определенных частиц, таких как ионы (например, добавленные или предоставляемые электродов 5) в электрохимическом зародышеобразовании кристалла/процессе роста могут влиять (например, образовывать зародыш и/или способствовать росту нанокристаллов конкретной формы или распределениям форм нанокристаллов) на присутствие или отсутствие одной или нескольких таких протяженных поверхностей. Определенный ион (например, анион) при определенных состояниях поля может

способствовать присутствию большего количества {111} протяженных поверхностей или плоскостей по отношению к другим кристаллическим поверхностям, что может вести к присутствию определенных нанокристаллических форм по отношению к другим формам (например, больше декаэдрических форм по отношению к другим формам, таким как тетраэдры, икосаэдры, октаэдры; или сочетания(й) определенных кристаллических форм по отношению к другим кристаллическим формам, и т.д.).

Посредством контроля присутствия или отсутствия (например, относительных количеств) таких граней, форм кристаллов (например, шестиугольные пластины, октаэдры, тетраэдры и пентагональные бипирамиды (т.е. декаэдры)) и/или размеров кристаллов или протяженных кристаллических плоскостей, которые содержат такие грани, формы нанокристаллов, таким образом, можно относительно контролировать. Контроль размера и формы нанокристаллов (а также свойств поверхности нанокристаллов) может контролировать их функцию(и) в различных системах, включая биологические системы.

В частности, присутствие определенных нанокристаллических форм (или распределений форм), содержащих конкретные пространственно протяженные кристаллические плоскости с низким показателем, может обуславливать различные реакции (например, различные биокаталитические и/или биофизические реакции и/или вызывать активацию/инактивацию различных биологических путей передачи сигнала по отношению к отсутствию наночастиц такой формы) и/или различные реакции, протекающие избирательно в по существу идентичных условиях. Одна кристаллическая форма наночастиц золота (например, пентагональная бипирамидальная структура, или декаэдр, или тетраэдр, содержащий плоскости {111}) может привести к протеканию одного набора реакций (например, связывание с конкретным белком или гомологом и/или воздействие на конкретный биологический путь передачи сигнала белка или цитокина), тогда как другая форма кристалла (например, октаэдр, содержащий такие же или отличающиеся кристаллические плоскости, такие как {111} или {100}) может приводить к другой реакции в конечной точке (т.е. оказывать эффект на другой биокаталитический путь или путь передачи сигнала). Более существенно, отсутствие какой-либо протяженной плоскости роста кристалла приводит к наночастицам сферической формы (например, таким как те, что получают посредством классических гомогенных процессов химического восстановления), что значительно влияет на эксплуатационные параметры наночастиц (например, по отношению к нанокристаллам с протяженной плоскостью). Такие различия в эксплуатационных параметрах могут быть обусловлены различающимися поверхностными плазмонными резонансами и/или интенсивностями таких резонансов. Таким образом, контролируя количество (например, концентрацию), размеры нанокристаллов, присутствие или отсутствие определенных протяженных плоскостей роста кристалла и/или нанокристаллических форм или распределения(й) форм, на определенные реакции (например, биологические реакции и/или биологические пути передачи сигнала) можно по желанию оказывать влияние и/или контролировать их. Такой контроль может приводить к предупреждению и/или лечению множества различных заболеваний или показаний, которые являются функцией определенных биологических реакций и/или путей передачи сигнала (рассмотрено ниже в настоящем документе).

Кроме того, определенные усилители обработки также могут включать материалы, которые могут выполнять функцию носителей зарядов, но сами могут не являться ионами. В частности, частицы на основе металла, или введенные или сформированные *in situ* (например, гетерогенное или гомогенное зародышеобразование/рост) посредством

способов электрохимической обработки, описанных в настоящем документе, также могут выполнять функцию носителей зарядов, инициаторов образования зародышей кристаллов и/или ускорителей роста, что может приводить к формированию множества различных кристаллических форм (например, шестиугольных пластин, октаэдров, тетраэдров, пентагональных бипирамид (декаэдров), и т.д.). Вновь, присутствие кристаллов с конкретным размером частиц, протяженных кристаллических плоскостей и/или форм или распределений форм таких кристаллов может по желанию оказывать влияние на протекание определенных реакций (например, связывание с конкретным белком или гомологом белка и/или влияние на конкретный биологический путь передачи сигнала, такой как воспалительный путь или протеасомный путь). Кроме того, поскольку усилители обработки по настоящему изобретению не предполагают тех традиционных органических молекул, которые используют в традиционных способах химического восстановления, отсутствие такого химического восстановителя (или дополнительного поверхностно-активного вещества) обозначает, что поверхности выращенных нанокристаллов по изобретению являются очень «чистыми» по отношению к наночастицам, которые формируют посредством традиционных подходов химического восстановления. Следует понимать, что когда термин «чистый» используют в отношении нанокристаллических поверхностей или когда используют фразу «по существу не содержит органические загрязнения или пленки» (или похожую фразу), подразумевают, что сформированные нанокристаллы не содержат химические составляющие, прилипшие или прикрепленные к их поверхностям, которые (1) изменяют функционирование нанокристалла и/или (2) формируют слой, поверхность или пленку, которая покрывает значительную часть (например, по меньшей мере 25% кристалла или более типично по меньшей мере 50% кристалла). В предпочтительных вариантах осуществления нанокристаллические поверхности полностью свободны от любых органических загрязнителей, которые существенно изменяют их функциональность. Кроме того, следует понимать, что побочные компоненты, которые прилипли к нанокристаллам по изобретению и не оказывают нежелательного или существенного влияния на функционирование нанокристаллов по изобретению, все еще следует рассматривать в качестве входящих в границы и пределы изобретения. Один пример нанокристаллической поверхности, которая полностью не содержит органические загрязнения или пленки, приведен в примере 5 в настоящем документе.

Отсутствие дополнительных химических (например, органических) соединений дает атомам золота возможность вырастать в протяженные кристаллические плоскости, что ведет к новым распределениям кристаллических форм и также влияет на эксплуатационные параметры нанокристаллов *in vivo* (например, влияет на белковую корону, сформированную вокруг наночастиц/нанокристаллов, например, в сыворотке). Например, но без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, формирование белковой короны может контролировать местоположение наночастицы/нанокристалла *in vivo*, а также контролировать укладку белка у белков у или около поверхностей наночастиц/нанокристаллов. Такие различия в эксплуатационных параметрах могут быть следствием таких факторов, включая в качестве неограничивающих примеров заряд поверхности, поверхностный плазмонный резонанс, эпитаксиальные эффекты F, двойные поверхностные слои, зоны влияния и другие.

Кроме того, после образования затравочного кристалла в процессе и/или начала роста группы протяженных кристаллических плоскостей (например, гомогенное зародышеобразование) или отдельного предоставления затравочного кристалла

(например, гетерогенное зародышеобразование) количество времени, которое позволяют сформированной частице (например, атом металла) находиться у или около одного или нескольких электродов в электрохимическом процессе может приводить к увеличению размера таких нанокристаллов в качестве функции времени (например, атомы металла могут собираться в нанокристаллы металла и, если не препятствуют определенным органическим составляющим в жидкости, они могут вырастать до различных форм и размеров). Количество времени, в течение которого присутствуют условия зародышеобразования/роста кристалла, может контролировать форму(ы) и размер(ы) выращенных нанокристаллов. Соответственно, время воздействия у/вокруг электродов, скорость(и) потока жидкости, форма(ы) лотка в поперечном сечении и т.п. могут вносить вклад в условия роста нанокристаллов, как обсуждалось в другом месте в настоящем документе.

В предпочтительном варианте осуществления процент пентагональных бипирамид составляет по меньшей мере приблизительно 5%, или находится в диапазоне приблизительно 5-35%, и более типично по меньшей мере приблизительно 10%, или находится в диапазоне приблизительно 10-35%, и даже более типично по меньшей мере приблизительно 15%, или находится в диапазоне приблизительно 15-35%, и еще более типично по меньшей мере приблизительно 25%, и в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 30%.

в другом предпочтительном варианте осуществления процент тетраэдров составляет по меньшей мере 5%, или находится в диапазоне приблизительно 5-35%, и более типично по меньшей мере приблизительно 10%, или находится в диапазоне приблизительно 10-35%, и даже более типично по меньшей мере приблизительно 15%, или находится в диапазоне приблизительно 15-35%, и еще более типично по меньшей мере приблизительно 25%, и в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 30%.

Кроме того, сочетание пентагональных бипирамид и тетраэдров составляет по меньшей мере приблизительно 15%, или находится в диапазоне приблизительно 15-50%, и более типично по меньшей мере приблизительно 20%, или находится в диапазоне приблизительно 20-50%, и даже более типично по меньшей мере приблизительно 30%, или находится в диапазоне приблизительно 30-50%, и еще более типично по меньшей мере приблизительно 35%, и в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 45%.

Кроме того, сочетание пентагональных бипирамид, тетраэдров, октаэдров и шестиугольников составляет по меньшей мере приблизительно 50%, или находится в диапазоне приблизительно 50-85%, и более типично по меньшей мере приблизительно 60%, или находится в диапазоне приблизительно 60-85%, и даже более типично по меньшей мере приблизительно 70%, или находится в диапазоне приблизительно 70-85%, и еще более типично по меньшей мере приблизительно 70%, и в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 80%.

Во многих предпочтительных вариантах осуществления в настоящем документе используют один или несколько источников переменного тока. Скорость изменения с «+» полярности на одном электроде на «-» полярность на том же электроде известна как частота, герц, Гц или число циклов в секунду. В Соединенных Штатах стандартная выходная частота составляет 60 Гц, тогда как в Европе она преимущественно составляет 50 Гц. Как показано в примерах в настоящем документе, частота также может влиять на размер и/или форму нанокристаллов, сформированных в соответствии с электрохимическими способами, описанными в настоящем документе.

Предпочтительные частоты составляют 5-1000 Гц, более типично 20-500 Гц, даже более

типично 40-200 Гц и даже более типично 50-100 Гц. Например, и без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, к образованным зародышам или растущим кристаллам (или к составляющим роста кристалла, таким как ионы или атомы, принимающим участие в формировании кристалла(ов)) сначала могут прикладывать притягивающие силы вследствие, например, притяжения разноименных зарядов, и затем отталкивающие силы, которые прикладывают к таким составляющим (например, вследствие отталкивания одноименных зарядов). Очевидно, что эти факторы также играют большую роль в зародышеобразовании и/или росте кристалла для новых нанокристаллов, сформированных посредством влияния на размер частицы и/или форму; а также предоставлению возможности формирования кристаллов без потребности в восстановителях или поверхностно-активных веществах (т.е. которые нужно добавлять, чтобы они принимали участие в способах химического восстановления известного уровня техники), обуславливая отсутствие таких дополнительных химических частиц на нанокристаллических поверхностях. Отсутствие покрытий на органической основе на поверхности выращенных нанокристаллов изменяет (и в некоторых случаях контролирует) их биологическую функцию.

Кроме того, конкретная форма волны, которую используют для конкретной частоты, также влияет на условия роста нанокристаллов и, таким образом, влияет на размер и/или форму(ы) нанокристалла(ов). Кроме того, что в США используют стандартную частоту переменного тока 60 Гц, там также используют стандартную форму волны в виде синусоиды. Как показано в примерах в настоящем документе, изменение формы волны с гармонической волны на прямоугольную волну или треугольную волну также влияет на условия кристаллизации нанокристаллов и, таким образом, влияет на получаемые размер(ы) и форму(ы) нанокристалла. Предпочтительные формы волны включают гармонические волны, прямоугольные волны и треугольные волны, однако гибридные формы волны следует рассматривать в качестве входящих в границы и пределы изобретения.

Кроме того, напряжение, прикладываемое в новых электрохимических способах, описанных в настоящем документе, также может влиять на нанокристаллический размер (ы) и форму(ы). Предпочтительный диапазон напряжений составляет 20-2000 В, более предпочтительный диапазон напряжений составляет 50-1000 В и еще более предпочтительный диапазон напряжений составляет 100-300 В. В дополнение к напряжению, сила тока, используемая с этими напряжениями, типично составляет 0,1-10 А, более предпочтительно диапазон силы тока составляет 0,1-5 А и еще более предпочтительно диапазон силы тока составляет 0,4-1 А.

Кроме того, «коэффициент заполнения», используемый для каждой формы волны, применяемой в новых электрохимических способах, описанных в настоящем документе, также может влиять на нанокристаллические размер(ы) и форму(ы). В этом отношении, количество времени, в течение которого на электроде находится положительное напряжение смещения, может приводить к первому набору реакций, тогда как другой набор реакций может протекать, когда на электроде находится отрицательное напряжение смещения. Корректируя количество времени, в течение которого на электродах находится положительное или отрицательное напряжение смещения, можно контролировать размер(ы) и/или форму(ы) выращенных нанокристаллов. Кроме того, скорость, с которой на электроде возникает + или -, также является функцией формы волны и также влияет на размер(ы) и/или форму(ы) нанокристаллов.

Температура также может играть важную роль. В некоторых предпочтительных

вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, к температуре точки кипения воды приближаются по меньшей мере в части технологического сосуда, где происходит зародышеобразование и рост нанокристаллов золота. Например, выходная температура воды в примерах непрерывной обработки в настоящем документе находится в диапазоне приблизительно 60-99°C. Однако, как обсуждалось в другом месте в настоящем документе, также желательны другие температурные диапазоны. Температура может влиять на получаемый продукт (например, на размер и/или форму нанокристаллов), а также на количество получаемого продукта (т.е. уровень нанокристаллов в суспензии или коллоиде в м.д.). Например, несмотря на то, что возможно охлаждать жидкость 3 в лотковом элементе 30 посредством различных известных способов (как раскрыто в некоторых примерах в настоящем документе), во многих примерах в настоящем документе жидкость 3 не охлаждают, что ведет к испарению части жидкости 3 во время ее обработки.

На фиг.11a представлен вид в перспективе одного из вариантов осуществления по существу целого одного лоткового элемента 30, представленного на фиг.10b, включая впускную часть или впускной конец 31 и выпускную часть или выпускной конец 32. Направление потока «F», рассмотренное на других фигурах в настоящем документе, соответствует жидкости, входящей в или около конца 31 (например, с использованием подходящего средства для доставки текучего вещества в лотковый элемент 30 в или около впускной части 31) и выходящей из лоткового элемента 30 через конец 32. На фиг.11b представлен лотковый элемент 30 с фиг.11a, содержащий три устройства управления 20a, 20b и 20c, съемно прикрепленные к лотковому элементу 30. Взаимодействие и работа устройств управления 20a, 20b и 20c, содержащих электроды 1 и/или 5, рассмотрены более подробно ниже в настоящем документе. Однако в предпочтительном варианте осуществления изобретения устройства управления 20 можно съемно прикреплять к верхней части лоткового элемента 30 так, чтобы устройства управления 20 можно было расположить в различных положениях вдоль лоткового элемента 30, тем самым изменяя определенные параметры обработки, получаемые составляющие (например, размеры и формы нанокристаллов), реакционную способность получаемых составляющих, а также нанокристалла(ов)/текучего вещества (веществ), получаемых из них.

На фиг.11c представлен вид в перспективе крышки 35' устройства управления атмосферой. Устройство управления атмосферой или крышку 35' имеет прикрепленное к ней множество устройств управления 20a, 20b и 20c, контролируемо прикрепленных к электроду(ам) 1 и/или 5. Крышка 35' предназначена для того, чтобы предоставить возможность контролировать атмосферу внутри и/или вдоль значительной части (например, более 50%) продольного направления лоткового элемента 30 так, что корректируемая плазма(ы) 4, создаваемая между любым электродом(ами) 1 и поверхностью 2 жидкости 3, может быть функцией предварительно рассмотренных параметров напряжения, тока, плотности тока, полярности и т.д. (как рассмотрено более подробно в другом месте в настоящем документе), а также контролируемой атмосферы (также рассмотрено более подробно в другом месте в настоящем документе).

На фиг.11d представлен аппарат с фиг.11c, содержащий дополнительное опорное средство 34, чтобы поддерживать лотковый элемент 30 (например, на внешней его части), а также поддерживать (по меньшей мере частично) устройства управления 20 (не показано на фиг.11d). Следует понимать, что можно изменять различные детали, например, относящиеся к форме в поперечном сечении, показанной для лоткового элемента 30, средству(ам) контроля атмосферы (например, крышке 35') и наружному

опорному средству (например, опорному средству 34), которые входят в границы и пределы этого раскрытия, некоторые из которых рассмотрены более подробно ниже в настоящем документе.

На фиг.11e представлена альтернативная конфигурация для лоткового элемента 30. В частности, лотковый элемент 30 показан в виде в перспективе и имеет форму «Y». В частности, лотковый элемент 30 содержит верхние части 30a и 30b и нижнюю часть 30o. Аналогичным образом, впуски 31a и 31b предоставлены вместе с выпуском 32. Часть 30d соответствует точке, в которой 30a и 30b встречаются с 30o.

На фиг.11f представлен тот же лотковый элемент в форме «Y», представленный на фиг.11e, за исключением того, что часть 30d с фиг.11e, теперь показана в виде более определенной смесительной секции 30d'. В этом отношении, в точке 30d (или 30d') может быть желательным смешивать вместе определенные составляющие, произведенные или полученные в жидкости 3, например, в одном из или во всех частях 30a, 30b и/или 30c. Такое смешивание может происходить естественным образом в пересечении 30d, представленном на фиг.11e (т.е. конкретная или специальная секция 30d' может быть не нужна), или может находиться под более конкретным контролем в части 30d'. Следует понимать, что части 30d' можно придать любую эффективную форму, например, квадратную, круглую, прямоугольную и т.д., и имеющую ту же или другую глубину по отношению к другим частям лоткового элемента 30. В этом отношении, область 30d может представлять собой смесительную зону, или зону следующей реакции, или зону, где можно добавлять усилитель обработки. Более подробно взаимодействия 30d и 30d' рассмотрены ниже в настоящем документе.

На фиг.11g и 11h представлен лотковый элемент 30 в форме «Ψ». В частности, добавлена новая часть 30с. Другие конструктивные особенности на фиг.11g и 11h аналогичны таковым конструктивным особенностям, представленным на фиг.11e и 11f.

Следует понимать, что для лоткового элемента 30 может существовать множество различных форм и/или поперечных сечений, любые из них могут создавать желательные результаты в виде функции различных конструктивных и производственных соображений. Например, одна или несколько составляющих, получаемых в части(ях) 30a, 30b и/или 30c, могут быть временными (например, затравочный кристалл или точка зародышеобразования) и/или полуперманентными (например, выращенные нанокристаллы, присутствующие в коллоиде). Если такая составляющая(ие), получаемая, например, в части 30a, подлежит по желанию и контролируется участием в реакции с одной или несколькими получаемыми составляющими, например, в части 30b, то конечный продукт (например, свойства конечного продукта), который является результатом такого смешивания, может представлять собой функцию того, когда составляющие, сформированные в частях 30a и 30b, смешаны вместе. Также можно осуществлять мониторинг/контроль температур жидкостей, входящих в секцию 30d (или 30d'), чтобы максимизировать определенные желательные условия обработки и/или желательные свойства конечных продуктов и/или минимизировать определенные нежелательные продукты. Кроме того, усилители обработки можно избирательно использовать в одной или нескольких частях 30a, 30b, 30c, 30d (30d') и/или 30o (или в любой выбранной точке или части в лотковом элементе 30).

На фиг.12a представлен вид в перспективе аппарат управления локальной атмосферой 35, который выполняет функцию средства управления локальной атмосферой вокруг комплектов электродов 1 и/или 5 так, чтобы различные локализованные газы можно было использовать, например, для контроля и/или получения определенных

компонентов в корректируемой плазме 4 между электродом 1 и поверхностью 2 жидкости 3, а также оказывать влияние на корректируемые электрохимические реакции у и/или вокруг электрода(ов) 5. Сквозные отверстия 36 и 37, показанные в аппарате управления атмосферой 35, предоставлены, чтобы сделать возможным внешнее
 5 соединение с частью аппарата 35 и через него. В частности, отверстие или впуск 37 предоставлен в виде впускного соединения для любых газообразных частиц, подлежащих введению во внутреннюю часть аппарата 35. Отверстие 36 предоставлено в виде коммуникационного порта для электродов 1 и/или 5, идущих через него, эти электроды соединяют, например, с устройством управления 20, расположенным над аппаратом
 10 35. Газы, вводимые через впуск 37, можно просто предоставлять при положительном давлении по отношению к локальной наружной атмосфере, и они могут выделяться посредством любого подходящего средства или пути, включая в качестве неограничивающих примеров барботирование вокруг частей 39a и/или 39b аппарата 35, когда части должны быть, например, по меньшей мере частично погружены под
 15 поверхность 2 жидкости 3. Альтернативно, второе отверстие или выпуск (не показано) можно предоставить в другом месте в аппарате управления атмосферой 35. В целом, части 39a и 39b могут нарушать поверхность 2 жидкости 3, эффективно заставляя поверхность 2 действовать в качестве части уплотнения для формирования локализованной атмосферы вокруг комплектов электродов 1 и/или 5. Когда
 20 положительное давление желательного газа подают через впускной порт 37, можно заставить маленькие пузырьки обходить, например, части 39a и/или 39b. Альтернативно, газ может выходить через подходящий выпуск в аппарат 35 управления атмосферой, например, через отверстие 36.

На фиг.12b представлен вид в перспективе первого аппарата 35a управления атмосферой на переднем плане лоткового элемента 30, расположенного внутри
 25 опорного корпуса 34. Второй аппарат 35b управления атмосферой включен и показывает устройство 20 управления, расположенное на нем. «F» обозначает продольное направление потока жидкости через лотковый элемент 30. При желании, можно получить локально контролируруемую атмосферу(ы) (например, по существу из тех же химических
 30 составляющих, таких как воздух или азот, или по существу из отличающихся химических составляющих, таких как гелий и азот) вокруг различных комплектов электродов 1 и/или 5.

На фиг.13 представлен вид в перспективе альтернативного аппарата управления атмосферой 38, где весь лотковый элемент 30 и опорное средство 34 расположены
 35 внутри аппарата управления атмосферой 38. В этом случае, например, газовый впуск 37 (37') можно предоставить вместе с газовым(и) выпуском(ами) 37a (37a'). Точное положение газового впуска(ов) 37 (37') и газового выпуска(ов) 37a (37a') на аппарате 38 управления атмосферой является вопросом удобства, а также вопросом состава атмосферы, содержащейся в нем. В этом отношении, если газ тяжелее воздуха или легче
 40 воздуха, местоположения впуска и выпуска можно корректировать соответствующим образом. Аспекты этих факторов рассмотрены более подробно ниже в настоящем документе.

На фиг.14 представлен схематический вид обычного аппарата, используемого в соответствии с положениями некоторых предпочтительных вариантов осуществления
 45 настоящего изобретения. В частности, на этой фиг.14 представлен схематический вид сбоку лоткового элемента 30, содержащего жидкость 3. В верхней части лоткового элемента 30 расположено множество устройств управления 20a-20d, которые в этом варианте осуществления съемно прикреплены к нему. Конечно, устройства управления

20a-20d можно перманентно прикрепить в определенном положении, при практическом осуществлении различных вариантов осуществления изобретения. Точное число устройств управления 20 (и соответствующих электродов 1 и/или 5, а также конфигурация(и) таких электродов) и положение или местоположение устройств управления 20 (и соответствующих электродов 1 и/или 5) являются функцией различных предпочтительных вариантов осуществления изобретения, рассмотренных более подробно в другом месте в настоящем документе. Однако, в основном, входящая жидкость 3 (например, вода или очищенная вода) предоставлена средством транспортировки жидкости 40 (например, гидравлическим насосом, гравитационным или гидравлическими насосным средством для нагнетания жидкости 3), таким как перистальтический насос 40 для нагнетания жидкости 3 в лотковый элемент 30 в его первый конец 31. Конкретный способ подачи жидкости 3 рассмотрен более подробно в другом месте в настоящем документе. Средство транспортировки жидкости 40 может содержать любое средство для перемещения жидкостей 3, включая в качестве неограничивающих примеров средства с подачей самотеком или гидростатические средства, насосные средства, регулирующие или клапанные средства и т.д. Однако, средство транспортировки жидкости 40 должно быть способно надежно и/или контролируемо подавать известные количества жидкости 3 в лотковый элемент 30. Количество времени, в течение которого жидкость 3 содержится внутри лоткового элемента 30 (например, у или вокруг одного или нескольких электродов 1/5) также влияет на получаемые продукты (например, размер(ы) и/или форму(ы) выращенных нанокристаллов).

Когда жидкость 3 доставлена в лотковый элемент 30, может потребоваться или не потребоваться средство для непрерывного перемещения жидкости 3 внутри лоткового элемента 30. Однако простое средство для непрерывного перемещения жидкости 3 содержит лотковый элемент 30, расположенный под небольшим углом θ (например, от менее чем одного градуса до нескольких градусов для текучего вещества 3 с низкой вязкостью, такого как вода) по отношению к поверхности опоры, на которую помещают лотковый элемент 30. Например, разность в вертикальной высоте менее одного дюйма (приблизительно менее 2,5 см) между впускной частью 31 и выпускной частью 32, отдаленным приблизительно на 6 футов (приблизительно 1,8 метра) по отношению к поверхности опоры может представлять собой все необходимое при условии, что вязкость жидкости 3 не слишком высока (например, любую вязкость, приблизительно равную вязкости воды, можно контролировать посредством гравитационного течения, когда такие текучие вещества содержатся или помещены внутри лоткового элемента 30). В этом отношении, на фиг.15a и 15b представлены два подходящих угла θ_1 и θ_2 , соответственно, для лоткового элемента 30, который может обрабатывать различные вязкости, включая текучие вещества с низкой вязкостью, такие как вода. Потребность в большем угле θ может быть результатом обработки жидкости 3, которая имеет вязкость выше, чем у воды; необходимости, чтобы жидкость 3 проходила лоток 30 с большей скоростью, и т.д. Кроме того, когда вязкости жидкости 3 возрастают так, что одной гравитации недостаточно, другие явления, такие как специальное применение давления водяного столба или гидростатического давления, также можно использовать для достижения желательного потока текучего вещества. Кроме того, дополнительное средство для перемещения жидкости 3 вдоль лоткового элемента 30 также можно предоставить внутри лоткового элемента 30. Такие средства для перемещения текучего вещества, включающие механические средства, такие как лопатки, вентиляторы, пропеллеры, шнеки и т.д., акустические средства, такие как преобразователи, тепловые

средства, такие как нагреватели и/или охладители (которые могут иметь дополнительные полезные эффекты обработки), и т.д., также желательно использовать с настоящим изобретением.

На фиг.14 также представлен резервуар для хранения или сосуд для хранения 41 на 5 конце 32 лоткового элемента 30. Такой сосуд для хранения 41 может представлять собой любой подходящий и/или насосное средство, выполненное из одного или нескольких материалов, которые, например, не вступают в отрицательное взаимодействие с жидкостью 3 (или составляющими, содержащимися в ней), полученной 10 внутри лоткового элемента 30. Подходящие материалы включают в качестве неограничивающих примеров пластмассы, такие как полиэтилен высокой плотности (HDPE), стекло, металл(ы) (такие, как определенные сорта нержавеющей стали), и т.д. Кроме того, несмотря на то, что в этом варианте осуществления показан резервуар для хранения 41, резервуар 41 следует рассматривать в качестве включающего средства 15 для распределения или непосредственного бутилирования или упаковывания текучего вещества 3, обработанного в лотковом элементе 30.

На фиг.16a, 16b и 16c представлен вид в перспективе одного предпочтительного варианта осуществления изобретения. На этих фиг.16a, 16b и 16c более подробно 20 представлены восемь отдельных устройств управления 20a-h. Такие устройства управления 20 могут использовать одну или несколько конфигураций электродов, представленных, например, на фиг.8a, 8b, 8c и 8d. Точное положение и работа устройств управления 20 (и соответствующих электродов 1 и/или 5) рассмотрены более подробно в другом месте в настоящем документе. Фиг.16b включает использование двух 25 распределяющих воздух или перемещающих воздух устройств (например, вентиляторов 342a и 342b). Эти перемещающие воздух устройства могут помогать удалять, например, влажный воздух, образующийся вокруг электродов 1/5. В частности, в некоторых случаях определенные количества влажности желательны, но в других случаях избыточная локализованная влажность может быть нежелательной. Аналогичным образом, фиг.16c включает использование двух альтернативных распределяющих 30 воздух или перемещающих воздух устройств 342c и 342d.

Устройства управления электродами, в целом представленные, например, на фиг.2, 3, 14 и 16, представлены более подробно на фиг.17d, 17e, 17f, 17m и 17n. В частности, на этих фиг.17d, 17e, 17f, 17m и 17n представлен вид в перспективе различных вариантов 35 осуществления устройств управления 20.

Во-первых, следует обратиться конкретно к фиг.17d, 17e и 17f. На каждой из этих 35 трех фигур предоставлена часть основания 25, указанная часть основания имеет верхнюю часть 25' и нижнюю часть 25''. Часть основания 25 выполнена из подходящего жесткого пластмассового материала, включая в качестве неограничивающих примеров материалы, выполненные из конструкционной пластмассы, смол, полиуретана, полипропилена, нейлона, тефлона, поливинила и т.д. Разделительная стенка 27 40 предоставлена между двумя сборочными узлами корректировки электродов. Разделительную стенку 27 можно выполнить из материала, схожего или отличающегося от материала, содержащегося в части основания 25. Два шаговых серводвигателя 21a и 21b прикреплены к поверхности 25' части основания 25. Шаговые двигатели 21a, 21b могут представлять собой любые шаговые двигатели, способные немного перемещать 45 (например, взяв за основу 360 градусов, немного менее или немного более 1 градуса), так, что круговое перемещение шаговых двигателей 21a/21b приводит к вертикальному подниманию или опусканию электрода 1 или 5, связанного с ним. В этом отношении, первый компонент в форме колеса 23a представляет собой приводное колесо,

соединенное с выходным валом 231а приводного двигателя 21а так, что когда вращается приводной вал 231а, создается круговое перемещение колеса 23а. Кроме того, ведомое колесо 24а заставляют прижиматься вплотную и в направлении приводного колеса 23а так, что между ними существует фрикционный контакт. Приводное колесо 23а и/или ведомое колесо 24а могут содержать выемку или желобок на наружной его части, чтобы содействовать размещению электродов 1, 5. Ведомое колесо 24а заставляют прижиматься к приводному колесу 23а посредством пружины 285, расположенной между частями 241а и 261а, прикрепленной к ведомому колесу 24а. В частности, спиральную пружину 285 можно разместить вокруг части оси 262а, которая выходит из блока 261а. Пружины должны иметь достаточное натяжение с тем, чтобы давать нормальную силу трения между приводным колесом 23а и ведомым колесом 24а так, что когда вал 231 поворачивают на определенное количество, сборочные узлы электродов 5а, 5b, 1а, 1b и т.д., перемещаются в вертикальном направлении по отношению к части основания 25. Такое вращательное или круговое перемещение приводного колеса 23а приводит к прямому переносу изменений в вертикальном направлении на электроды 1, 5, представленные в настоящем документе. По меньшей мере часть приводного колеса 23а должна быть выполнена из электроизолирующего материала; тогда как ведомое колесо 24а можно выполнить из электропроводящего материала или электроизолирующего материала, но типично из электроизолирующего материала.

Приводные двигатели 21а/21b могут представлять собой любые подходящие приводные двигатели, которые способны к небольшому вращению (например, немного меньше $1/360^\circ$ или немного больше $1/360^\circ$) так, что небольшие вращательные изменения в приводном валу 231а переходят в небольшие вертикальные изменения в сборочных узлах электродов. Предпочтительный приводной двигатель содержит приводной двигатель, изготовленный в RMS Technologies, шаговый двигатель модели 1MC17-S04, который представляет собой работающий от постоянного тока шаговый двигатель. Эти шаговые двигатели 21а/21b содержат соединение RS-232 22а/22b, соответственно, которое позволяет приводить в действие шаговые двигатели посредством удаленного аппарата управления, такого как компьютер или контроллер.

Части 271, 272 и 273 представляют собой в первую очередь корректировки высоты, которые корректируют высоту части основания 25 по отношению к лотковому элементу 30. Части 271, 272 и 273 можно выполнить из одного и того же, схожего или различных материалов относительно части основания 25. Части 274а/274b и 275а/275b также можно выполнить из одного и того же, схожего или различных материалов относительно части основания 25. Однако эти части должны быть электроизолирующими, поскольку они вмещают различные проводные компоненты, связанные с подачей напряжения и тока на сборочные узлы электродов 1а/1b, 5а/5b и т.д.

Сборочный узел электрода, в частности представленный на фиг.17d, содержит электроды 5а и 5b (соответствует, например, сборочному узлу электрода, представленному на фиг.3с). Однако, этот сборочный узел электрода может содержать только электрод(ы) 1, электрод(ы) 1 и 5, электрод(ы) 5 и 1 или только электрод(ы) 5. В отношении этого на фиг.17е представлен сборочный узел, где два электрода 1а/5а предоставлены вместо двух электродов 5а/5b, представленных на фиг.17d. Все другие элементы, представленные на фиг.17е, схожи с теми, что представлены на фиг.17d.

В отношении размера устройства управления 20, представленного на фиг.17d, 17е и 17f, измерения «L» и «W» могут представлять собой любые измерения, которые вмещают размеры шаговых двигателей 21а/21b и ширину лоткового элемента 30. В отношении этого измерение «L», представленное на фиг.17f, должно быть достаточным, чтобы

измерение «L» по меньшей мере было равно ширине лоткового элемента 30, и типично немного длиннее (например, на 10-30%). Измерение «W», представленное на фиг.17f, должно быть достаточно широким, чтобы вмещать шаговые двигатели 21a/21b и не очень широким, чтобы излишне использовать продольное пространство вдоль длины лоткового элемента 30. в одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения измерение «L» составляет приблизительно 7 дюймов (приблизительно 19 мм) и измерение «W» составляет приблизительно 4 дюйма (приблизительно 10,5 мм). Толщина «Н» элемента основания 25 представляет собой любую достаточную толщину, которая обеспечивает структурную, электрическую и механическую устойчивость для элемента основания 25, и должна составлять приблизительно 1/4-3/4 дюйма (приблизительно 6-19 мм). Несмотря на то, что эти измерения не являются решающими, измерения дают понимание размера в целом определенных компонентов одного предпочтительного варианта осуществления изобретения.

Кроме того, в каждом из вариантов осуществления изобретения, представленных на фиг.17d, 17e и 17f, элемент основания 25 (и компоненты, установленные на нем), можно накрыть подходящей крышкой 290 (представлена на фиг.17f) для электрической изоляции, а также создания локальной защитной окружающей среды для всех компонентов, прикрепленных к элементу основания 25. Такую крышку 290 можно выполнить из любого подходящего материала, который обеспечивает подходящую безопасность и эксплуатационную гибкость. Образцовые материалы включают пластмассы, похожие на те, что используют для других частей лоткового элемента 30 и/или устройства управления 20 и типично являются прозрачными. Этот покрывающий элемент 290 также можно выполнить из материалов тех же типов, что использованы для получения части основания 25. Также показано, что крышка 290 имеет 2 сквозных отверстия 291 и 292 в ней. В частности, эти сквозные отверстия, например, можно совмещать с избыточными частями, например, электродов 5, которые можно соединять, например, с барабаном провода электрода (не показано на этих фигурах).

На фиг.17m и 17n представлена альтернативная конфигурация для устройства управления 20. В этих устройствах аналогичным образом пронумерованные компоненты являются по существу аналогичными тем компонентам, которые представлены на фиг.17d, 17e и 17f. Основные различия между устройствами управления 20, представленными на фиг.17m и 17n, состоят в том, что несмотря на то, что предоставлен схожий главный или ведущий шкив 23a, вместо предоставления ведомого колеса 24a или 241, как показано в вариантах осуществления на фиг.17d, 17e и 17f, предоставлено устройство упругого электрического контакта 242, как показано на фиг.17m и в виде 242a/242b на фиг.17n. В этом отношении части 242, 242a и 242b предоставляют упругое натяжение для провода 5a или 5b, который должен быть предоставлен между ними. Дополнительно, эта конструкция устройства управления создает электрическое соединение между источниками энергии 50/60 и электродами 1/5. Серводвигатель 21a функционирует, как указано выше, но один электрод (фиг.17m) или два электрода (фиг.17n) приводят в движение посредством одного приводного серводвигателя 21a. Соответственно, один приводной двигатель 21a может заменить два приводных двигателя в случае варианта осуществления, представленного на фиг.17n. Кроме того, посредством предоставления электрического контакта между проводами 1/5 и источниками энергии 50/60, все электрические соединения предоставлены на верхней поверхности (т.е. на поверхности, более всего удаленной от жидкости 3), что дает определенные конструкционные и производственные преимущества.

На фиг.17d и 17e представлен компонент из жароупорного материала 29. Компонент

29 выполнен, например, из подходящего жароупорного компонента, включая, например, оксид алюминия или т.п. Жароупорный компонент 29 может содержать поперечное сквозное отверстие, которое предусмотрено для электрических соединений с электродом (ами) 1 и/или 5. Кроме того, присутствует продольное сквозное отверстие вдоль длины жароупорного компонента 29 так, что сборочные узлы электродов 1/5 могут выходить через него.

На фиг.17е представлен вид в перспективе нижней части устройства управления 20. На этой фиг.17е один электрод 1а показан проходящим через первую жароупорную часть 29а и один электрод 5а показан проходящим через вторую жароупорную часть 29b. Соответственно, каждый из сборочных узлов электродов, явно описанных в настоящем документе, а также те, что упомянуты в настоящем документе, можно использовать в сочетании с предпочтительными вариантами осуществления устройства управления, представленного в настоящем документе.

Для того чтобы привести в действие устройства управления 20, должны произойти два основных процесса. Первый процесс включает электрическую активацию электрода (ов) 1 и/или 5 (например, подачу на них энергии от предпочтительного источника энергии 10), а осуществление второго общего процесса включает определение, например, количества энергии, поданной на электрод(ы), и соответствующую корректировку высоты электрода 1/5 в ответ на такие определения (например, корректировку высоты электродов 1/5 вручную и/или автоматически); или корректировку высоты электрода или просто перемещение электрода в (например, поступательное продвижение электрода (ов) 5 через жидкость 3) или из контакта с жидкостью 3, в виде функции времени. В случае использования устройства управления 20, подходящие инструкции передают на шаговый двигатель 21 через порты RS-232 22a и 22b. Важные варианты осуществления компонентов устройства управления 20, а также процесс активации электрода рассмотрены в настоящем документе.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения использует автоматические устройства управления 20, представленные на различных фигурах в настоящем документе. Шаговые двигатели 21a и 21b, представленные, например, на фиг.17d-17f и 17m-17n, контролирует или электрическая цепь, схематически изображенная на каждой из фиг.17g-17j (например, для комплектов электродов 1/5, которые создают плазму 4, или для комплектов электродов 5/5); или контролирует электрическая цепь, схематически изображенная на каждой из фиг.17k и 17l, для комплектов электродов 5/5, в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе.

В частности, в этом варианте осуществления электрическая цепь с фиг.17j представляет собой контролирующую напряжение цепь. В частности, выходное напряжение на каждой из выходных ножек вторичной катушки 603 в трансформаторе 60 контролируют между точками «P-Q» и точками «P'-Q'». В частности, резистор, обозначенный как «R_L», соответствует внутреннему сопротивлению многоцелевого измерительного устройства (не показано). Выходные напряжения, измеряемые между точками «P-Q» и «P'-Q'» типично для нескольких предпочтительных вариантов осуществления, представленных в примерах ниже в настоящем документе, находятся в диапазоне между приблизительно 200 В и приблизительно 4500 В. Однако, более высокие и более низкие напряжения могут работать со многими вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. В примерах 1-4 ниже в настоящем документе желательные целевые напряжения определяли для каждого комплекта электродов 1 и/или 5 в каждом положении вдоль лоткового элемента 30. Такие желательные целевые напряжения получают в виде фактических приложенных

напряжений, например, используя управление цепи, представленное на фиг.17g, 17h и 17i. Эти фиг.17g и 17h относятся к комплектам реле, управляемым посредством цепи в сборе Velleman K8056 (содержит микросхему PIC16F630-I/P). В частности, напряжение определяют между местоположениями «P-Q» или «P'-Q'», и такое напряжение сравнивают с предварительно определяемым эталонным напряжением (фактически сравнивают с диапазоном целевых напряжений). Если измеренное напряжение, например, между точками «P-Q» приближается к верхней границе предварительно определяемого диапазона целевых напряжений, то, например, цепь в сборе Velleman K8056 приказывает серводвигателю 21 (конкретно в отношении фиг.17f) вращаться в направлении по часовой стрелке с тем, чтобы опустить электрод 5а в направлении и/или внутрь текучего вещества 3. В отличие от этого, если измеренное напряжение между точками «P-Q» или «P'-Q'» приближается к нижней границе целевого напряжения, то, например, также в отношении фиг.17f, серводвигатель 21а будет вращать приводное колесо 23а в направлении против часовой стрелки, тем самым поднимая электрод 5а по отношению к текучему веществу 3.

Каждый комплект электродов в примерах 1-4 по изобретению имеет установленный диапазон целевых напряжений. Размер или величина подходящего диапазона меняется на количество между приблизительно 1% и приблизительно 10-15% от целевого напряжения. Некоторые варианты осуществления изобретения более чувствительны к изменениям напряжения, и эти варианты осуществления типично имеют более узкие подходящие диапазоны напряжений; тогда как другие варианты осуществления изобретения менее чувствительны к напряжению и типично имеют более широкие подходящие диапазоны. Соответственно, используя диаграмму цепи, представленную на фиг.17j, фактические выходные напряжения из вторичной катушки 603 трансформатора 60 измеряют на «R_L» (между клеммами «P-Q» и «P'-Q'»), и затем сравнивают с предварительно определяемыми диапазонами напряжений. При необходимости серводвигатель 21 отвечает предварительно определяемым количеством вращения или в направлении по часовой стрелке или в направлении против часовой стрелки. Кроме того, конкретно в отношении фиг.17g-17j, следует отметить, что процедура опроса происходит последовательно посредством определения напряжения на каждом электроде, корректировки высоты (если необходимо) и затем перехода к следующему электроду. Другими словами, каждый трансформатор 60 электрически соединяют способом, представленным на фиг.17j. Каждый трансформатор 60 и связанные измерительные точки «P-Q» и «P'-Q'» соединяют с отдельным реле. Например, точки «P-Q» соответствуют реле номер 501 на фиг.17g, и точки «P'-Q'» соответствуют реле 502 на фиг.17g. Соответственно, для каждого трансформатора 60 необходимы два реле. Каждое реле, 501, 502 и т.д. последовательно запрашивает первое выходное напряжение с первой ножки вторичной катушки 603 и затем второе выходное напряжение со второй ножки вторичной катушки 603; и такой опрос продолжают для первого выходного напряжения второго трансформатора 60b на первой ножке его вторичной катушки 603, и затем на второй ножке вторичной катушки 603, и т.д.

Компьютерное или логическое управление для раскрытых способов корректировки напряжения посредством опроса выполняют посредством любой стандартной программы или контроллера, включая, например, в предпочтительном варианте осуществления стандартные стадии программирования на Visual Basic, используемом на ПК. Такие стадии программирования включают опрос, считывание, сравнение и отправку подходящего активизирующего символа для повышения или понижения напряжения (например, для поднимания или опускания электрода по отношению к

поверхности 2 жидкости 3). Такие способы должны быть понятны среднему специалисту.

Кроме того, в другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, использованном в примере 16 для комплектов электродов 5/5', автоматическими устройствами управления 20 управляют электрические цепи с фиг.17h, 17i, 17k и 17l. В частности, электрическая цепь с фиг.17l представляет собой контролируемую

напряжение цепь, использованную для измерения тока. В этом случае напряжение и ток представляют собой одинаковые числовые значения вследствие выбора резистора (рассмотрено ниже в настоящем документе). В частности, выходное напряжение из каждого трансформатора 50 контролируют между точками «P-Q» и точками «P'-Q'».

В частности, резистор, обозначенный как «R_L», соответствует внутреннему сопротивлению многоцелевого измерительного устройства (не показано). Выходные напряжения, измеренные между точками «P-Q» и «P'-Q'» типично для нескольких предпочтительных вариантов осуществления, представленных в примерах ниже в настоящем документе, находятся в диапазоне между приблизительно 0,05 В и приблизительно 5 В. Однако, более высокие и более низкие напряжения могут работать со многими вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Желательные целевые напряжения определяли для каждого комплекта электродов 5/5' в каждом положении вдоль лоткового элемента 30b'. Такие желательные целевые напряжения получают в виде фактических приложенных напряжений, например,

используя управление цепи, представленное на фиг.17h, 17i, 17k и 17l. Эти фиг.17 относятся к комплектам реле, управляемым цепью в сборе Velleman K8056 (содержит микросхему PIC16F630-I/P).

В частности, в вариантах осуществления примера 16 серводвигатель 21 заставляют вращаться в течение конкретного предварительно определяемого времени для того, чтобы поддерживать желательный профиль электрода 5. Серводвигатель 21 отвечает предварительно определяемым количеством вращения в направлении по часовой стрелке. В частности, серводвигатель 21 осуществляет достаточное количество вращения так, что приблизительно 0,009 дюйма (0,229 мм) электрода 5 продвигается в направлении и внутрь внутренней принимающей части о5 (представлена, например, на некоторых фиг.20 и 21). Таким образом, электрод 5 поступательно продвигают через жидкость 3. В одном из предпочтительных вариантов осуществления, рассмотренных в настоящем документе, такое движение электрода 5 происходит приблизительно каждые 5,8 минуты. Соответственно, скорость вертикального движения каждого электрода 5 внутрь внутренней принимающей части о5 составляет приблизительно ¾ дюйма (приблизительно 1,9 см) каждые 8 часов. Соответственно, по существу постоянную форму или профиль электрод 5 поддерживают посредством его постоянного или поступательного продвижения внутрь и через жидкость 3. Кроме того, когда продвигаемый конец электрода 5 достигает продольного конца внутренней принимающей части о5, электрод 5 можно удалить из обрабатывающего аппарата. Альтернативно, можно предусмотреть собирающее электроды средство для сбора «использованной» части электрода.

Такие средства для сбора электрода(ов) 5 включает в качестве неограничивающих примеров намоточное или шпульное устройство, и протяженную часть о5, зажимающее или режущее провод устройство и т.д. Однако для того, чтобы добиться различных профилей тока/напряжения (и таким образом множества различных размеров и/или форм нанокристаллов), другие скорости движения электрода также входят в границы и пределы данного изобретения.

Кроме того, конкретно в отношении фиг.17h, 17i, 17k и 17l, следует отметить, что

процедура опроса происходит последовательно посредством определения напряжения каждого электрода, которое в вариантах осуществления примера 16 эквивалентно току, поскольку на фиг.17l резисторы Ra и Rb имеют сопротивление приблизительно 1 Ом, таким образом, $V=I$. Другими словами, каждый трансформатор 50 электрически соединяют способом, представленным на 17h, 17i, 17k и 17l. Каждый трансформатор 50 и связанные измерительные точки «P-Q» и «P'-Q'» соединяют с двумя отдельными реле. Например, точки «P-Q» соответствуют реле номер 501 и 501' на фиг.17k, а точки «P'-Q'» соответствуют реле 502, 502' на фиг.17k. Соответственно, реле необходимы для каждого комплекта электродов 5/5. Каждое реле, 501/501' и 502/502', и т.д., последовательно запрашивает выходное напряжение трансформатора 50 и затем второе напряжение того же трансформатора 50, и т.д.

Компьютерное или логическое управление для раскрытых способов корректировки высоты выполняют посредством любой стандартной программы или контроллера, включая, например, в предпочтительном варианте осуществления стандартные стадии программирования на Visual Basic, используемом на ПК. Такие стадии программирования включают опрос, считывание и отправление подходящего активизирующего символа для поднимания или опускания электрода по отношению к поверхности 2 жидкости 3). Такие способы должны быть понятны среднему специалисту.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для целей настоящего изобретения подразумевают, что приведенные ниже термины и выражения, встречающиеся в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения:

«Карбомер», как применяют в настоящем документе в примере 23, обозначает класс синтетически полученных сшитых полимеров полиакриловой кислоты, которые обеспечивают эффективную модификацию реологии с увеличенным самосмачиванием для простоты в использовании. В основном, смесь карбомера/растворителя нейтрализуют основанием, таким как триэтаноламин или гидроксид натрия для полного раскрытия полимера, чтобы добиться желательных свойств загущения, суспендирования и стабилизации эмульсии для получения кремов или гелей.

Следует понимать, что «по существу чистый», как применяют в настоящем документе, когда используют для описания нанокристаллических поверхностей, обозначает, что нанокристаллы не содержат химических составляющих, прилипших или прикрепленных к их поверхностям в таком количестве, которое будет существенно изменять функционирование нанокристалла по меньшей мере в одном из его значительных свойств нанокристаллов золота, изложенных в примерах в настоящем документе. Альтернативно, нанокристалл золота не содержит слой, поверхность или пленку, которая покрывает значительную часть (например, по меньшей мере 25% кристалла или в другом варианте осуществления по меньшей мере 50% кристалла). Также это может обозначать, что нанокристаллические поверхности полностью свободны от любых органических загрязнителей, которые существенно изменяют их функциональность относительно обнаженных поверхностей кристалла золота. Следует понимать, что побочные компоненты, прилипание которых к нанокристаллам по изобретению обусловлено и которые не оказывают нежелательного или существенного влияния на функционирование нанокристаллов по изобретению, следует рассматривать в качестве входящих в границы и пределы изобретения. Термин также следует понимать как относительный термин, связанный с отсутствием традиционных молекул на органической основе (т.е. тех, что используют в традиционных способах химического

восстановления) на поверхностях выращенных нанокристаллов по изобретению.

«Диагностическое эффективное количество», как применяют в настоящем документе, обозначает количество, достаточное для связывания с MIF, чтобы предоставить возможность такого определения комплекса MIF-соединение, что возможен диагноз

заболевания или состояния.

«Эффективное количество», как применяют в настоящем документе, обозначает определенное количество раствора или соединения, которое при введении в соответствии, например, с желательным режимом дозирования обеспечивает желательное ингибирование цитокина MIF, или лечение, или терапевтическую активность, или

предупреждение заболевания/состояния, или путь передачи сигнала(ов) MIF. Дозирование может происходить с интервалами в минуты, часы, сутки, недели, месяцы или годы или непрерывно в течение любого одного из этих периодов.

Как применяют в настоящем документе, «иммунная привилегия» относится к области или месту внутри живой системы (например, организма), которая толерантна к присутствию антигена, который в норме будет вызывать ответ иммунной системы (например, воспалительный иммунный ответ).

Термин «оперативное покрытие» стента обозначает покрытие стента способом, который допускает своевременное высвобождение нанокристаллов по изобретению на основе металла (например, содержащих водный металл на основе золота и/или смеси золота и другого металла(ов) и/или сплавов золота с другим металлом(ами)) в окружающие ткани, подлежащие лечению, после введения покрытого стента.

Как применяют в настоящем документе, термин «усилитель обработки», или «усиленный процесс», или «усилитель процесса» обозначает по меньшей мере один материал (например, твердое вещество, жидкость и/или газ) и типично обозначает неорганический материал, этот материал незначительно связывается со сформированными нанокристаллами, но облегчает зародышеобразование/рост во время электрохимически стимулируемого процесса роста. Материал выполняет важные функции в процессе, включая предоставление заряженных ионов в электрохимический раствор, чтобы позволить кристаллам расти. Важно, что усилитель процесса представляет собой соединение(я), которое остается в растворе и/или не формирует покрытие (в одном из вариантов осуществления органическое покрытие), и/или не оказывает нежелательное влияние на сформированные нанокристаллы или сформированную суспензию(и), и/или его разрушают, выпаривают или иным образом утрачивают во время электрохимического процесса роста кристалла.

Термин «стероидсберегающий», как применяют в настоящем документе, обозначает предоставление материала, отличного от стероида, в комбинированном лечении, который снижает количество стероида, необходимое для эффективного лечения/предотвращения показания.

Фразу «лотковый элемент», как применяют в настоящем документе, следует понимать в широком смысле как устройства для манипулирования текучими веществами, включая трубки, желобки, каналы или канавки, существующие в материалах или объектах, трубопроводах, проходах, трубах, желобах, рукавах и/или раструбах, при условии, что они совместимы с электрохимическими процессами, описанными в настоящем документе.

Следующие примеры служат для иллюстрирования определенных вариантов осуществления изобретения, но их не следует толковать в качестве ограничения объема раскрытия, который определен в приложенной формуле изобретения.

Примеры 1-4

Изготовление наночастиц/растворов наночастиц на основе золота GT032, GT031,

GT019 и GT033

В основном, в каждом из примеров 1-4 использовали определенные варианты осуществления изобретения, связанные с аппаратами, в целом представленными на фиг.16b, 16c и 16g. Конкретные различия в обработке и аппарате видны в каждом

5 примере. Лотковый элемент 30 изготавливали из плексигласа, который везде имел толщину приблизительно 3-4 мм (приблизительно 1/8 дюйма). Опорную структуру 34 также изготавливали из плексигласа, который имел толщину приблизительно 1/4 дюйма (приблизительно 6-7 мм). Форма в поперечном сечении лоткового элемента 30 соответствует той форме, которая представлена на фиг.10b (т.е. усеченная «V»). Часть

10 основания «R» усеченной «V» имела размер приблизительно 0,5 дюйма (приблизительно 1 см), а каждая боковая часть «S», «S'» имела размеры приблизительно 1,5 дюйма (приблизительно 3,75 см). Расстояние «M», разделяющее боковые части «S», «S'» лоткового элемента 30 в форме V, составляло приблизительно $2\frac{1}{4}$ - $2\frac{5}{6}$ дюйма (приблизительно 5,9 см) (измеряли от внутренней поверхности до внутренней

15 поверхности). Толщина каждой части также составляла приблизительно 1/8 дюйма (приблизительно 3 мм). Продольная протяженность «L_T» (относится к фиг.11a) лоткового элемента 30 в форме V составляла приблизительно 6 футов (приблизительно 2 м) в длину от точки 31 до точки 32. Разность вертикальной высоты между концом 31 лоткового элемента 30 и концом 32 составляла приблизительно 1/4-1/2 дюйма (приблизительно 6-12,7 мм) при его длине 6 футов (приблизительно 2 м) (т.е. менее 1°).

20

Очищенную воду (рассмотрена ниже в настоящем документе) использовали в качестве жидкости 3, подаваемой на вход, в примере 1. В примерах 2-4 усилитель обработки добавляли в жидкость 3, которая входила в лотковый элемент 30. Конкретный

25 добавленный усилитель обработки, а также конкретные его количества были эффективны в этих примерах. Однако, другие усилитель(и) обработки и его количества следует рассматривать в качестве находящихся внутри границ и пределов этого раскрытия, и эти конкретные примеры не следует рассматривать в качестве ограничения объема изобретения. Глубина «d» (относится к фиг.10b) воды 3 в лотковом элементе

30 30 в форме V составляла от приблизительно $\frac{7}{16}$ дюйма до приблизительно 1/2 дюйма (от приблизительно 11 мм до приблизительно 13 мм) в различных точках вдоль лоткового элемента 30. Глубину «d» частично контролировали посредством использования дамбы 80 (представлена на фиг.15a и 15b). В частности, дамбу 80

35 предоставляли около конца 32 и помогали создать глубину «d» (представлена на фиг.10b), приблизительно равную $\frac{7}{16}$ -1/2 дюйма (приблизительно 11-13 мм). Высота «j» дамбы 80 составляла приблизительно 1/4 дюйма (приблизительно 6 мм), и продольная протяженность «k» составляла приблизительно 1/2 дюйма (приблизительно 13 мм).

40 Ширина (не показана) полностью пересекала нижний размер R» лоткового элемента 30. Соответственно, общий объем воды 3 в лотковом элементе 30 в форме V во время его работы составлял приблизительно 26 дюймов³ (приблизительно 430 мл).

Скорость потока воды 3 в лотковом элементе 30 составляла приблизительно 90 мл/мин. Вследствие некоторого испарения внутри лоткового элемента 30 поток из

45 лоткового элемента 30 был немного меньше, приблизительно 60-70 мл/мин. Такой поток воды 3 в лотковом элементе 30 достигали посредством использования привода насоса 40 Masterflex® L/S, рассчитанного на 0,1 лошадиной силы, 10-600об/мин. Насос 40 Masterflex® имел номер модели 77300-40. Привод насоса содержал насосную насадку,

также выполненную в Masterflex®, известную как Easy-Load модель № 7518-10. В общих чертах, насадка для насоса 40 известна как перистальтическая насадка. Насосом 40 и насадкой управляли посредством цифрового модульного привода Masterflex® LS.

Цифровой модульный привод имеет номер модели 77300-80. Точные настройки цифрового модульного привода составляли, например, 90 миллилитров в минуту. Трубку Tygon® диаметром ¼ дюйма (т.е. размер 06419-25) помещали в перистальтическую насадку. Трубка изготовлена в Saint Gobain для Masterflex®. Один конец трубки доставляли к первому концу 31 лоткового элемента 30 с помощью средства рассеивания потока, расположенного в нем. Средство рассеивания потока обеспечивает минимизацию возмущения и пузырьков в воде 3, подаваемой в лотковый элемент 30, а также любых пульсирующих состояний, генерируемых перистальтическим насосом 40. В этом отношении небольшой резервуар выполнял функцию средства рассеивания и был предоставлен вертикально в точке над концом 31 лоткового элемента 30, так что когда происходило переполнение резервуара, возникал относительно равномерный поток воды 3 в конце 31 лоткового элемента 30 в форме V.

Относительно фиг.16b и 16c, 8 отдельных комплектов электродов (комплект 1, комплект 2, комплект 3 - комплект 8) прикрепляли к 8 отдельным устройствам управления 20. Каждая из таблиц 1a-1d связана с каждым из 8 комплектов электродов по «№ комплекта». Кроме того, внутри любого комплекта № использовали электроды 1 и 5, похожие на сборочные узлы электродов, представленные на фиг.3a и 3c. Каждый электрод из 8 комплектов электродов работал внутри заданного конкретного диапазона целевых напряжений. Фактические целевые напряжения перечислены в каждой из таблиц 1a-1d. Также представлено расстояние «с-с» (как показано на фиг.14) от линии центров каждого комплекта электродов до смежного комплекта электродов. Кроме того, также представлено расстояние «х», связанное с любым использованным электродом(ами) 1. Для любого электрода 5' расстояние «х» не представлено. Другие значимые расстояния представлены, например, в каждой из таблиц 1a-1d.

Источник энергии для каждого комплекта электродов представлял собой трансформатор переменного тока 60. В частности, на фиг.16d представлен источник питания переменного тока 62, соединенный с трансформатором 60. Кроме того, предоставлен конденсатор 61, так что можно корректировать, например, коэффициенты потерь в цепи. Выход трансформатора 60 соединен с электродом(ами) 1/5 через устройство управления 20. Предпочтительный трансформатор для использования с настоящим изобретением представляет собой тот, который использует переменный ток, текущий в первичной катушке 601, чтобы создать переменный магнитный поток в сердечнике 602, который легко пропускает поток.

Когда вторичную катушку 603 размещают около первичной катушки 601 и сердечника 602, этот поток будет связывать вторичную катушку 603 с первичной катушкой 601. Это связывание вторичной катушки 603 создает напряжение на вторичных клеммах. Величина напряжения на вторичных клеммах непосредственно связана с отношением витков вторичной катушки к виткам первичной катушки. Большее число витков на вторичной катушке 603, чем на первичной катушке 601, приводит к повышению напряжения, тогда как меньшее число витков приводит к понижению напряжения.

Предпочтительный трансформатор(ы) 60 для использования в этих примерах имеет намеренно плохое регулирование выходного напряжения, что сделано возможным посредством магнитных шунтов в трансформаторе 60. Эти трансформаторы 60 известны как неоновые трансформаторы. Эта конфигурация ограничивает прохождение тока в электрод(ы) 1/5. При большом изменении напряжения выходной нагрузки

трансформатор 60 поддерживает ток выходной нагрузки внутри относительно узкого диапазона.

Трансформатор 60 рассчитан на напряжение его разомкнутой вторичной цепи и вторичный ток короткого замыкания. Напряжение разомкнутой цепи (OCV) возникает на выходных клеммах трансформатора 60 только когда отсутствует электрическое соединение. Аналогичным образом, ток короткого замыкания поступает только из выходных клемм, если короткое замыкание подключают через эти клеммы (и в этом случае выходное напряжение равно нулю). Однако когда нагрузку подключают через те же клеммы, выходное напряжение трансформатора 60 должно падать где-то между нулем и рассчитанным OCV. Фактически, если трансформатор 60 нагружен правильно, это напряжение будет составлять приблизительно половину рассчитанного OCV.

Трансформатор 60 известен как сбалансированная конструкция с привязанной средней точкой (например, также ранее известный как сбалансированный с заземленной средней точкой). Это чаще всего встречается в трансформаторах, рассчитанных на напряжение от среднего до высокого, и большинстве 60 мА трансформаторов. Это единственный тип трансформатора, приемлемый в «системе с заземленной проводом средней точкой». с двумя вторичными катушками 603, по одной на каждой стороне первичной катушки 601 (как в целом показано на схематическом виде на фиг.16g). Этот трансформатор 60 может во многом действовать как два трансформатора. Также, как несбалансированный сердечник и катушка с привязанной средней точкой, один конец каждой вторичной катушки 603 прикрепляют к сердечнику 602 и затем к кожуху трансформатора, а другой конец каждой вторичной катушки 603 прикрепляют к выходному проводу или клемме. Таким образом, в отсутствие соединителя ненагруженный 15000 В трансформатор этого типа будет давать приблизительно 7500 В из каждой вторичной клеммы на кожух трансформатора, но будет давать приблизительно 15000 В между двумя выходными клеммами.

В цепях переменного тока (АС), имеющих коэффициент мощности на линии 1 (или 100%), напряжение и ток начинают с нуля, растут до вершины, падают до нуля, идут до отрицательной вершины и обратно до нуля. Это составляет один цикл типичной гармонической волны. При типичном применении в США это происходит 60 раз в секунду. Таким образом, такое напряжение или ток имеет характерную «частоту» сети в 60 циклов в секунду (или 60 герц). Коэффициент мощности относится к положению формы волны напряжения по отношению к форме волны тока. Когда обе формы волны проходят через ноль вместе и их вершины совпадают, они находятся в фазе и коэффициент мощности составляет 1, или 100%. На фиг.16h представлены две формы волны, «V» (напряжение) и «C» (ток), которые находятся в фазе друг с другом и имеют коэффициент мощности 1, или 100%; тогда как на фиг.16i представлены две формы волны «V» (напряжение) и «C» (ток), которые не в фазе друг с другом и имеют коэффициент мощности приблизительно 60%; обе формы волны не проходят через ноль одновременно, и т.д. Формы волны не в фазе и их коэффициент мощности составляет менее 100%.

Нормальный коэффициент мощности большинства таких трансформаторов 60 в значительной мере обусловлен эффектом магнитных шунтов 604 и вторичной катушки 603, которая эффективно добавляет индуктивность на выход цепи трансформатора 60 для ограничения тока на электродах 1/5. Коэффициент мощности можно повышать до более высокого коэффициента мощности посредством конденсатора(ов) 61, расположенного параллельно первичной катушке 601 трансформатора 60, который делает волны входного напряжения и тока более синфазными.

Значением обладает как ненагруженное напряжение любого трансформатора 60, подлежащего использованию в настоящем изобретении, так и его внутренняя структура. Желательные ненагруженные трансформаторы для использования в настоящем изобретении включают те, которые имеют приблизительно 9000 В, 10000 В, 12000 В и 15000 В. Однако эти конкретные измерения ненагруженного напряжения трансформатора не следует рассматривать в качестве ограничения объема подходящих источников энергии в качестве дополнительных вариантов осуществления. Конкретный желательный трансформатор для использования в этих примерах изготовлен в Franceformer, № по каталогу 9060-P-E, который работает при 120 В, 60 Гц на входе; и 9000 В, 60 мА на выходе.

На фиг.16e и 16f представлен альтернативный вариант осуществления изобретения (т.е. не использованный в этом примере), где выходной ток трансформатора 60, который представляет собой входной ток в сборочные узлы электродов 1/5, выпрямляли посредством диодного сборочного узла 63 или 63'. Результат, в основном, заключается в том, что волна переменного тока становится по существу похожей на волну постоянного тока. Другими словами, получают выходной почти не меняющийся постоянный ток (фактически иногда можно получать легкие импульсы 120 Гц). Этот конкретный сборочный узел приводит к двум дополнительным предпочтительным вариантам осуществления изобретения (например, касательно ориентации электродов). В этом отношении диодный сборочный узел 63 создает по существу положительную клемму или выход и по существу отрицательную клемму или выход. Противоположную полярность получают посредством диодного сборочного узла 63'. Такие положительные и отрицательные выходы могут представлять собой входы любого из электродов 1 и/или 5. Соответственно, электрод 1 может быть по существу отрицательным или по существу положительным; и/или электрод 5 может быть по существу отрицательным и/или по существу положительным.

На фиг.16j представлены 8 отдельных сборочных узлов трансформаторов 60a-60h, каждый из которых соединен с соответствующим устройством управления 20a-20h, соответственно. Этот набор трансформаторов 60 и устройств управления 20 используют в этих примерах 1-4.

На фиг.16k представлены 8 отдельных трансформаторов 60a'-60h', каждый из которых соответствует схеме выпрямляющего трансформатора, представленной на фиг.16e. Этот сборочный узел трансформатора также соединен с набором устройств управления 20a-20h и его можно использовать в качестве предпочтительного варианта осуществления изобретения, хотя он не использован в этих примерах.

На фиг.16l представлены 8 отдельных трансформаторов 60a''-60h'', каждый из которых соответствует схеме выпрямляющего трансформатора, представленного на фиг.16f. Этот сборочный узел трансформатора также соединен с набором устройств управления 20a-20h, и его можно использовать в качестве предпочтительного варианта осуществления изобретения, хотя он не использован в этих примерах.

Соответственно, каждый сборочный узел трансформатора 60a-60h (и/или 60a'-60h'; и/или 60a''-60h'') может представлять собой один и тот же трансформатор, или может представлять собой сочетание различных трансформаторов (а также различных полярностей). Выбор трансформатора, коэффициента мощности, конденсатора(ов) 61, полярности, конструкций электродов, местоположения электродов, состава электродов, формы(форм) в поперечном сечении лоткового элемента 30, локального или общего состава электродов, атмосферы(атмосфер), локальной или общей скорости(ей) потока жидкости 3, локальных компонентов жидкости 3, объема жидкости 3, локально

подвергаемого различным полям в лотковом элементе 30, соседних (например, расположенных выше и ниже по потоку) комплектов электродов, локальных концентраций полей, использования и/или положения и/или композиции любой мембраны, используемой в лотковом элементе и т.д., являются факторами, которые оказывают влияние на условия обработки, а также состав и/или объем получаемых составляющих в жидкости 3, нанокристаллов и суспензий или коллоидов нанокристаллов, полученных в соответствии с различными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Соответственно, множество вариантов осуществления можно осуществлять на практике в соответствии с подробным раскрытием, представленным в настоящем документе.

Размер и форма каждого использованного электрода 1 были приблизительно одинаковыми. Форма каждого электрода 1 соответствовала прямоугольному треугольнику размерами приблизительно 14 мм × 23 мм × 27 мм. Толщина каждого электрода 1 составляла приблизительно 1 мм. Каждый электрод 1 треугольной формы также имел отверстие в части своего основания, которое позволяло точке, сформированной сторонами 23 мм и 27 мм указывать в направлении поверхности 2 воды 3. Материал, содержащийся в каждом электроде 1, обладал чистотой 99,95% (т.е. 3N5), если не указано иначе в настоящем документе. Когда золото использовали для каждого электрода 1, масса каждого электрода составляла приблизительно 9 г.

Провода, использованные для прикрепления электрода 1 треугольной формы к трансформатору 60 для примеров 1-3 представляли собой провода из 99,95% (3N5) платины диаметром приблизительно 1 мм.

Провода, использованные для каждого электрода 5, содержали золото 99,95% чистоты (3N5), каждый диаметром приблизительно 0,5 мм. Все материалы для электродов 1/5 получали из ESPI с адресом 1050 Benson Way, Ashland, Oregon 97520.

Воду 3, использованную в примере 1 в качестве притока в лотковый элемент 30 (и использованную в примерах 2-4 в сочетании с усилителем обработки), получали посредством процесса обратного осмоса и процесса деионизации. По существу, обратный осмос (ОО) представляет собой мембранный процесс разделения под давлением, который отделяет частицы, которые представляют собой растворенные и/или суспендированные вещества из грунтовой воды. Это называют «обратным» осмосом, поскольку прикладывают давление для того, чтобы обратить естественное течение осмоса (который пытается уравновесить концентрацию веществ по обеим сторонам мембраны).

Приложенное давление проталкивает воду через мембрану, оставляя загрязнители по одну сторону мембраны, а очищенную воду по другую. В мембране обратного осмоса использовали несколько тонких слоев или листов пленки, которые скрепляли вместе и свертывали в спиральную конфигурацию вокруг пластмассовой трубы. (Это также известно как тонкопленочная композитная или ТПК мембрана.) В дополнение к удалению растворенных частиц мембрана для ОО также отделяет суспендированные материалы, включая микроорганизмы, которые могут присутствовать в воде. После обработки обратным осмосом использовали фильтр для деионизации в смешанном слое. Общие растворенные растворители («ОРР») после обоих воздействий составляли приблизительно 0,2 м.д., как измеряли посредством измерителя рН/проводимости Accumet® AR20.

В этих примерах использовали золотые электроды для 8 комплектов электродов. В этом отношении в таблицах 1a-1d изложены применимые рабочие параметры, связанные с каждым из 16 электродов в 8 комплектах электродов, использованных для получения нанокристаллов на основе золота/суспензий нанокристаллов.

Таблица 1а

Холодная приточная вода (Au)

Идентификатор эксперимента: GT032
 Скорость потока: 90 мл/мин
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: прямой/прямой
 М.д.: 0,4
 Электрохимический потенциал: нет данных

№ комплекта	№ электрода	Целевое напряжение (кВ)	Расстояние «с-с», дюймы/мм	Расстояние «х», дюймы/мм	Среднее напряжение (кВ)
1	1a	1.6113	7/177.8*	0.22/5.59	1.65
	5a	0.8621		Нет данных	0.84
2	5b	0.4137	8/203.2	Нет данных	0.39
	5b'	0.7679		Нет данных	0.76
3	5c	0.491	8/203.2	Нет данных	0.49
	5c'	0.4816		Нет данных	0.48
4	1d	0.4579	8/203.2	Нет данных	0.45
	5d	0.6435		Нет данных	0.6
5	5e	0.6893	9/228.6	Нет данных	0.67
	5e'	0.2718		Нет данных	0.26
6	5f	0.4327	8/203.2	Нет данных	0.43
	5f'	0.2993		Нет данных	0.3
7	5g	0.4691	8/203.2	Нет данных	0.43
	5g'	0.4644		Нет данных	0.46
8	5h	0.3494	8/203.2	Нет данных	0.33
	5h'	0.6302		Нет данных	0.61
			8/203.2**		

Температура отточной воды 65°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

Таблица 1b

0,0383 мг/мл NaHCO₃ (Au)

Идентификатор эксперимента: GT031
 Скорость потока: 90 мл/мин
 NaHCO₃: 0,038 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: прямой/прямой
 М.д.: 1,5
 Электрохимический потенциал: нет данных

№ комплекта	№ электрода	Целевое напряжение (кВ)	Расстояние «С-С», дюймы/мм	Расстояние «Х», дюймы/мм	Среднее напряжение (кВ)
1	1a	1.7053	7/177.8*	0.22/5.59	1.69
	5a	1.1484		Нет данных	1.13
2	5b	0.6364	8/203.2	Нет данных	0.63
	5b'	0.9287		Нет данных	0.92
3	5c	0.7018	8/203.2	Нет данных	0.71
	5c'	0.6275		Нет данных	0.62
4	5d	0.6798	8/203.2	Нет данных	0.68
	5d	0.7497		Нет данных	0.75
5	5e	0.8364	9/228.6	Нет данных	0.85
	5e'	0.4474		Нет данных	0.45
6	5f	0.5823	8/203.2	Нет данных	0.59
	5f'	0.4693		Нет данных	0.47
7	5g	0.609	8/203.2	Нет данных	0.61
	5g'	0.5861		Нет данных	0.59
8	5h	0.4756	8/203.2**	Нет данных	0.48
	5h'	0.7564		Нет данных	0.76

Температура отточной воды 64°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

Таблица 1с

0,045 мг/мл NaCl (Au)

Идентификатор эксперимента: GT019
 Скорость потока: 90 мл/мин
 NaCl: 0,045 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: прямой/прямой
 М.д.: 6,1
 Электрохимический потенциал: нет данных

№ комплекта	№ электрода	Целевое напряжение (кВ)	Расстояние «С-С», дюймы/мм	Расстояние «Х», дюймы/мм	Среднее напряжение (кВ)
1	1a	1.4105	7/177.8*	0.22/5.59	1.41
	5a	0.8372		Нет данных	0.87
2	5b	0.3244	8/203.2	Нет данных	0.36
	5b'	0.4856		Нет данных	0.65
3	5c	0.3504	8/203.2	Нет данных	0.37
	5c'	0.3147		Нет данных	0.36
4	5d	0.3526	8/203.2	Нет данных	0.37
	5d	0.4539		Нет данных	0.5
5	5e	0.5811	9/228.6	Нет данных	0.6
	5e'	0.2471		Нет данных	0.27
6	5f	0.3624	8/203.2	Нет данных	0.38
	5f'	0.2905		Нет данных	0.31
7	5g	0.3387	8/203.2	Нет данных	0.36
	5g'	0.3015		Нет данных	0.33
8	5h	0.2995	8/203.2**	Нет данных	0.33
	5h'	0.5442		Нет данных	0.57

Температура отточной воды 77°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

Таблица 1d

0,038 мг/мл NaHCO_3 (Au)

Идентификатор эксперимента: GT033
 Скорость потока: 90 мл/мин
 NaHCO_3 : 0,038 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: прямой/прямой
 М.д.: 2,0
 Электрохимический потенциал: нет данных

№ комплекта	№ электрода	Целевое напряжение (кВ)	Расстояние «С-С», дюймы/мм	Расстояние «Х», дюймы/мм	Среднее напряжение (кВ)
1	1a	1.6033	7/177.8*	0.22/5.59	1.641826
	5a	1.1759		Нет данных	1.190259
2	5b	0.6978	8/203.2	Нет данных	0.727213
	5b'	0.8918		Нет данных	0.946323
3	5c	0.6329	8/203.2	Нет данных	0.795378
	5c'	0.526		Нет данных	0.609542
4	5d	0.609	8/203.2	Нет данных	0.613669
	5d	0.6978		Нет данных	0.719777
5	5e	0.9551	9/228.6	Нет данных	0.920594
	5e'	0.5594		Нет данных	0.547233
6	5f	0.6905	8/203.2	Нет данных	0.657295
	5f'	0.5516		Нет данных	0.521984
7	5g	0.5741	8/203.2	Нет данных	0.588502
	5g'	0.5791		Нет данных	0.541565
8	5h	0.4661	8/203.2	Нет данных	0.46091
	5h'	0.7329		Нет данных	0.741009
			8/203.2**		

Температура отточной воды 83°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

В таблице 1a показано, что использовали конфигурацию электродов «1/5» для комплекта электродов №1 и для комплекта электродов №4, а все другие комплекты представляли собой конфигурации 5/5; тогда как в таблицах 1b, 1c и 1d показано, что комплект электродов №1 был единственным комплектом электродов, в котором использовали конфигурацию 1/5, а все другие комплекты имели конфигурацию 5/5.

Дополнительно, также в производственной схеме использовали следующие различия:

Пример 1: GT032: Приточную воду 3 в лотковый элемент 30 охлаждали в блоке охлаждения, пока не достигали температуры приблизительно 2°C, и затем закачивали ее в лотковый элемент 30.

Пример 2: GT031: в приточную воду 3 добавляли усилитель обработки перед подачей воды 3 в лотковый элемент 30. В частности, приблизительно 0,145 г/галлон (т.е. приблизительно 38,3 мг/литр) гидрокарбоната натрия («сода») с химической формулой NaHCO_3 , добавляли в воду 3 и смешивали с ней. Соду получали из Alfa Aesar, и сода имела молекулярную массу 84,01 и плотность приблизительно 2,159 г/см³ (т.е. сырье № 14707, партия D15T043).

Пример 3: GT019: в приточную воду 3 добавляли усилитель обработки перед подачей воды 3 в лотковый элемент 30. В частности, приблизительно 0,17 г/галлон (т.е. приблизительно 45 мг/литр) хлорида натрия («соль») с химической формулой NaCl добавляли в воду 3 и смешивали с ней.

Пример 4: GT033: в приточную воду 3 добавляли усилитель обработки перед подачей воды 3 в лотковый элемент 30. В частности, приблизительно 0,145 г/галлон (т.е. приблизительно 38,3 мг/литр) гидрокарбоната натрия («сода») с химической формулой NaHCO_3 добавляли в воду 3 и смешивали с ней. Соду получали из Alfa Aesar, и сода имела молекулярную массу 84,01 и плотность приблизительно 2,159 г/см³ (т.е. сырье № 14707, партия D15T043). Представительная ТЭМ микрофотография высушенного раствора GT033 представлена на фиг.32a. Также, на фиг.32b представлены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) суспензии GT033.

Соль, использованную в примере 3, получали из Fisher Scientific (партия № 080787), и соль имела молекулярную массу 58,44, и существующий анализ представляет собой следующее:

Анализ	100%
Барий (Ba)	Тест пройден
Бромид	<0,010%
Кальций	0,0002%
Хлорат и нитрат	<0,0003%
Тяжелые металлы (As Pb)	<5,0 м.д.
Идентификация	Тест пройден
Нерастворимая вода	<0,001%
Йодид	0,0020%
Железо (Fe)	<2 м.д.
Магний	<0,0005%
Ph 5% Soln @ 25 Deg C	5,9
Фосфат (PO ₄)	<5,0 м.д.
Калий (K)	<0,003%
Сульфат (SO ₄)	<0,0040%

В таблице 1e объединены результаты физических характеристик для каждой из трех суспензий GT032, GT031 и GT019. Полное определение характеристик GT019 не закончено, однако, ясно, что при условиях обработки, рассмотренных в настоящем документе, оба усилителя обработки (т.е. сода и соль) повышают измеренную м.д. золота в суспензиях GT031 и GT019 по отношению к GT032.

Таблица 1e						
	М.д.	Электрохимический потенциал (средний)	pH	ДРС % пропу-ска-ния	Преобладающий пик рас-пределения масс ДРС (DLS) (радиус в мм)	Цвет суспензии

GT032	0,4	-19,30	3,29	11,7%	3,80	Прозрачный
GT031	1,5	-29,00	5,66	17,0%	0,78	Пурпурный
GT019	6,1	**	**	**	**	Розовый
GT033	2,0	**	**	30%	**	Розовый
** Значения не измерены.						

5

Примеры 5-7

Изготовление нанокристаллов/суспензий нанокристаллов на основе золота GD-007, GD-016 и GD-015

10

В основном, каждый из примеров 5-7 использовал определенные варианты осуществления изобретения, связанные с аппаратами, в целом представленными на фиг.17b, 18a, 19a и 21a. Конкретные различия в обработке и аппарате видны из каждого примера. Лотковые элементы 30a и 30b изготавливали из плексигласа толщиной $\frac{1}{8}$ дюйма (приблизительно 3 мм) и поликарбоната толщиной $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6 мм), соответственно. Опорную структуру 34 также изготавливали из плексигласа толщиной приблизительно $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6-7 мм). Форма в поперечном сечении лоткового элемента 30a, представленная на фиг.18a, соответствует той форме, что представлена на фиг.10b (т.е. усеченная «V»). Часть основания «R» усеченной «V» имела размер приблизительно 0,5 дюйма (приблизительно 1 см), а каждая боковая часть «S», «S'» имела размеры приблизительно 1,5 дюйма (приблизительно 3,75 см). Расстояние «M», разделяющее боковые части «S», «S'» лоткового элемента 30a в форме V, составляло приблизительно $2\frac{1}{4}$ - $2\frac{5}{16}$ дюйма (приблизительно 5,9 см) (измеряли от внутренней поверхности до внутренней поверхности). Толщина каждой части также составляла приблизительно $\frac{1}{8}$ дюйма (приблизительно 3 мм). Продольная протяженность «L_T» (относится к фиг.11a) лоткового элемента 30a в форме V составляла приблизительно 3 фута (приблизительно 1 метр) в длину от точки 31 до точки 32.

25

30

Очищенную воду (рассмотрена в другом месте в настоящем документе) смешивали приблизительно с 0,396 г/л NaHCO₃ и использовали в качестве жидкости 3, подаваемой на вход в лотковый элемент 30a. Несмотря на то, что использованное количество NaHCO₃ было эффективным, это количество не следует рассматривать в качестве ограничения границ и пределов изобретения, и другие количества входят в границы и пределы этого раскрытия. Глубина «d» (относится к фиг.10b) воды 3 в лотковом элементе 30a в форме V составляла от приблизительно $\frac{7}{16}$ дюйма до приблизительно $\frac{1}{2}$ дюйма (от приблизительно 11 мм до приблизительно 13 мм) в различных точках вдоль лоткового элемента 30a. Глубину «d» частично контролировали посредством использования дамбы 80 (представлена на фиг.18a). В частности, дамбу 80 предоставляли около конца 32, и она помогала создать глубину «d» (представлена на фиг.10b), приблизительно равную $\frac{7}{16}$ - $\frac{1}{2}$ дюйма (приблизительно 11-13 мм). Высота «j» дамбы 80 составляла приблизительно $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6 мм) и продольная протяженность «k» составляла приблизительно $\frac{1}{2}$ дюйма (приблизительно 13 мм). Ширина (не показана) полностью пересекала нижний размер «R» лоткового элемента 30a. Соответственно, общий объем воды 3 в лотковом элементе 30a в форме V во время его работы составлял приблизительно 6,4 дюйма³ (приблизительно 105 мл).

40

45

Скорость потока воды 3 в лотковом элементе 30a составляла приблизительно 150 мл/мин (примечание: в лотковом элементе 30a происходило минимальное испарение). Такой поток воды 3 в лотковом элементе 30a достигали посредством использования

привода насоса 40 Masterflex® L/S, рассчитанного на 0,1 лошадиной силы, 10-600об/мин. Насос 40 Masterflex® имел номер модели 77300-40. Привод насоса содержал насосную насадку, также выполненную в Masterflex®, известную как Easy-Load модель № 7518-10. В общих чертах, насадка для насоса 40 известна как перистальтическая насадка. Насосом 40 и насадкой управляли посредством цифрового модульного привода Masterflex® LS. Цифровой модульный привод имеет номер модели 77300-80. Точные настройки цифрового модульного привода составляли, например, 150 миллилитров в минуту. Трубку Tygon® диаметром ¼ дюйма (т.е. размер 06419-25) помещали в перистальтическую насадку. Трубка изготовлена в Saint Gobain для Masterflex®. Один конец трубки доставляли к первому концу 31 лоткового элемента 30а с помощью средства рассеивания потока, расположенного в нем. Средство рассеивания потока обеспечивает минимизацию возмущения и пузырьков в воде 3, подаваемой в лотковый элемент 30а, а также любых пульсирующих состояний, генерируемых перистальтическим насосом 40. В этом отношении небольшой резервуар выполнял функцию средства рассеивания и был предоставлен вертикально в точке над концом 31 лоткового элемента 30а, так что когда происходило переполнение резервуара, возникал относительно равномерный поток воды 3 в конец 31 лоткового элемента 30а в форме V.

В примерах 5-7 использовали 5 комплектов электродов, и один комплект представлял собой комплект одиночных электродов 1а/5а, расположенных в лотковом элементе 30а. Плазму 4 в лотковом элементе 30а из электрода 1а создавали с использованием электрода 1а, похожего по форме на тот, что представлен на фиг.5е, и весившего приблизительно 9,2 г. Этот электрод состоял из золота 99,95% чистоты. Другой электрод 5а содержал пластину платины в форме прямоугольного треугольника с размерами приблизительно 14 мм × 23 мм × 27 мм и приблизительно 1 мм в толщину и был погружен в жидкость 3' приблизительно на 9 мм. Трансформатор переменного тока, использованный для создания плазмы 4, представлял собой тот трансформатор 60, который представлен на фиг.16d и рассмотрен в другом месте в настоящем документе. Трансформаторы переменного тока 50 (рассмотрены ниже) соединяли с другими комплектами электродов 5/5. Все другие применимые условия экспериментов представлены в таблицах 2а, 2b и 2с.

Отточную кондиционированную воду 3' из усиленного процесса собирали в резервуар 41 и впоследствии перекачивали другим насосом 40' во второй лотковый элемент 30b, по существу с той же скоростью, что и насос 40 (например, минимальное испарение возникало в лотковом элементе 30а). Второй лотковый элемент 30b имел размеры приблизительно 30 дюймов в длину на 1,5 дюйма в ширину на 5,75 дюйма в высоту и содержал приблизительно 2500 мл воды (3 дюйма). Каждый из четырех комплектов электродов 5b, 5b'-5е, 5е' содержал провод из золота 99,95% чистоты размерами приблизительно 0,5 мм в диаметре и приблизительно 5 дюймов (приблизительно 12 см) в длину и был по существу прямым. Приблизительно 4,25 дюйма (приблизительно 11 см) провода погружали в воду (3 дюйма), которая имела глубину приблизительно 4,5 дюйма (приблизительно 11 см).

Относительно фиг.19а и 21а, 4 отдельных комплекта электродов (комплект 2, комплект 3, комплект 4 и комплект 5) прикрепляли к 2 отдельным трансформаторным устройствам 50 и 50а, как показано на фиг.19а. В частности, трансформаторы 50 и 50а были электрически соединены с каждым комплектом электродов в соответствии со схемой соединений, представленной на фиг.19а. Каждое трансформаторное устройство 50, 50а соединяли с отдельной входной линией переменного тока, который был смещен на 120° по фазе относительно другого. Трансформаторы 50 и 50а были электрически

соединены таким образом, чтобы не перегружать одиночную электрическую цепь и вызывать, например, размыкание в расположенном ближе ко входу прерывателе цепи (например, при использовании в этих условиях одиночный трансформатор 50/50а мог потреблять достаточно тока, чтобы вызвать электрические неисправности на входе).

5 Каждый трансформатор 50/50а представлял собой регулируемый трансформатор переменного тока, сконструированный из одной катушки/намотки провода. Эта намотка выполняет функцию части как первичной, так и вторичной намотки. Входное напряжение подавали на фиксированную часть намотки. Выходное напряжение снимали между одним концом намотки и другим соединением вдоль намотки. Обнажив часть
10 намотки и создав вторичное соединение с использованием контактной щетки, можно получить непрерывно переменное отношение. Отношение выходного напряжения к входному напряжению равно отношению числа витков намотки, с которой они связаны. В частности, каждый трансформатор представлял собой регулятор напряжения Mastech TDGC2 5 кВА, 10А с выходным напряжением 0-250 В.

15 Каждая из таблиц 2а-2с содержит информацию об обработке, связанную с каждым из 4 комплектов электродов в лотке 30b по «№ комплекта». Каждый электрод из 4 комплектов электродов в лотке 30b работал на заданном конкретном целевом напряжении. Фактические рабочие напряжения приблизительно 255 В, как перечислено в каждой из таблиц 2а-2с, подавали на комплекты электродов. Также представлено
20 расстояние «с-с» (как показано на фиг.14) от линии центров каждого комплекта электродов до смежного комплекта электродов. Кроме того, также представлено расстояние «х», связанное с электродом 1, использованным в лотке 30а. Для электрода 5's расстояние «х» не предоставлено. Другие значимые параметры также представлены в каждой из таблиц 2а-2с.

25 Все материалы для электродов 1/5 получали из ESPI с адресом 1050 Benson Way, Ashland, Oregon 97520.

Воду 3, использованную в примерах 5-7, получали посредством процесса обратного осмоса и процесса деионизации и смешивали с усилителем обработки NaHCO_3 и вместе подавали в лотковый элемент 30а. По существу, обратный осмос (ОО) представляет
30 собой мембранный процесс разделения под давлением, который отделяет частицы, которые представляют собой растворенные и/или суспендированные вещества из грунтовой воды. Это называют «обратным» осмосом, поскольку прикладывают давление для того, чтобы обратить естественное течение осмоса (который пытается уравновесить концентрацию веществ по обеим сторонам мембраны). Приложенное
35 давление проталкивает воду через мембрану, оставляя загрязнители по одну сторону мембраны, а очищенную воду по другую. В мембране обратного осмоса использовали несколько тонких слоев или листов пленки, которые скрепляли вместе и свертывали в спиральную конфигурацию вокруг пластмассовой трубы. (Это также известно как тонкопленочная композитная или ТПК мембрана.) В дополнение к удалению
40 растворенных частиц, мембрана для ОО также отделяет суспендированные материалы, включая микроорганизмы, которые могут присутствовать в воде. После обработки обратным осмосом использовали фильтр для деионизации в смешанном слое. Общие растворенные растворители («ОРР») после обоих воздействий составляли приблизительно 0,2 м.д., как измеряли посредством измерителя рН/проводимости
45 Accumet® AR20.

Таблица 2а

0,396 мг/мл NaHCO₃ (Au)

Идентификатор эксперимента: GD-007
 Скорость потока: 150 мл/мин
 Напряжение: 255 В
 NaHCO₃: 0,396 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: прямой/прямой
 М.д.: 14,8
 Электрохимический потенциал: нет данных

	№ комплекта	№ электрода	Расстояние «с-с», дюймы/мм	Расстояние «х», дюймы/мм	Напряжение	Поперечное сечение	
15			4.5/114.3*				
	1	1a		0.25	750	V	
		5a		Нет данных	750		
			23/584.2**				
20			2.5/63.5*				
	2	5b		Нет данных	255	"Прямоугольное, глубиной 5,25 дюйма"	
		5b'		Нет данных			
			8.5/215.9				
	3	5c		Нет данных	255		
		5c'		Нет данных			
			8.5/215.9				
25							
	4	5d		Нет данных	255		
		5d'		Нет данных			
			8/203.2				
	5	5e		Нет данных	255		
		5e'		Нет данных			
			2/50.8**				
30							

Температура отточной воды 96°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

Таблица 2b

0,396 мг/мл NaHCO_3 (Au)

Идентификатор эксперимента: GD-016
 Скорость потока: 150 мл/мин
 Напряжение: 255 В
 NaHCO_3 : 0,396 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: прямой/прямой
 М.д.: 12,5
 Электрохимический потенциал: -56,12

	№ комплекта	№ электрода	Расстояние «с-с», дюймы/мм	Расстояние «х», дюймы/мм	Напряжение	Поперечное сечение
15			4.5/114.3*			
	1	1a 5a		0.25 Нет данных	750 750	V
20			23/584.2** 2.5/63.5*			
	2	5b 5b'		Нет данных Нет данных	255	
			8.5/215.9			
	3	5c 5c'		Нет данных Нет данных	255	
25			8.5/215.9			
	4	5d 5d'		Нет данных Нет данных	255	
			8/203.2			
	5	5e 5e'		Нет данных Нет данных	255	
30			2/50.8**			

Температура отточной воды 97°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

Таблица 2с

0,396 мг/мл NaHCO₃ (Au)

Идентификатор эксперимента: GD-015
 Скорость потока: 150 мл/мин
 Напряжение: 255 В
NaHCO₃: 0,396 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: прямой/прямой
 М.д.: 14,5
 Электрохимический потенциал: -69,1

№ комплекта	№ электрода	Расстояние «с-с» дюймы/мм	Расстояние «х» дюймы/мм	Напряжение	Поперечное сечение
1	1a 5a	4.5/114.3*	0.25	750	V
			Нет данных	750	
2	5b 5b'	23/584.2** 2.5/63.5*	Нет данных	255	«Прямоугольное, глубиной 5,25 дюйма»
			Нет данных		
3	5c 5c'	8.5/215.9	Нет данных	255	
			Нет данных		
4	5d 5d'	8.5/215.9	Нет данных	255	
			Нет данных		
5	5e 5e'	8/203.2	Нет данных	255	
			Нет данных		
		2/50.8**			

Температура отточной воды 96°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

Снимали представительные микрофотографии трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) (фиг.25а, 26а и 27а) каждой высушенной суспензии, полученной в соответствии с каждым из примеров 5-7.

Трансмиссионная электронная микроскопия

В частности, образцы для ТЭМ получали посредством использования покрытой формваром решетки, стабилизированной углеродом с размером ячейки 200. Решетки сначала получали посредством обработки плазмой в вакууме. Решетки помещали на предметное стекло, проложенное прямоугольным куском фильтровальной бумаги и затем помещали в вакуумный аппарат Denton со вспомогательным установленным

необходимым генератором плазмы. Вакуум поддерживали на уровне 75 мТорр, а плазму инициировали и пропускали в течение приблизительно 30 секунд. По завершении из системы удаляли газ и удаляли решетку. Решетки были стабильны до 7-10 суток в зависимости от условий влажности, но во всех случаях их использовали в течение 12 часов.

Приблизительно 1 мкл каждой суспензии нанокристаллов по изобретению помещали на каждую решетку и оставляли сохнуть на воздухе при комнатной температуре в течение 20-30 минут или до испарения капли. По завершении испарения решетки помещали на держатель пластины прежде, чем выполнить анализ ТЭМ.

Использовали трансмиссионный электронный микроскоп Philips/FEI Tecnai 12, чтобы исследовать все подготовленные образцы. Прибор запускали при ускоряющем напряжении 100 кэВ. После наведения пучка образцы исследовали при различных увеличениях до 630000х включительно. Изображения регистрировали с помощью прикрепленной камеры Olympus Megaview III с боковой навеской, которая передавала изображения непосредственно на ПК, оснащенный программным обеспечением iTEM и Tecnai User Interface, которое обеспечивало управление камерой и прибором ТЭМ, соответственно.

В программном обеспечении iTEM можно случайным образом перемещаться вокруг решетки посредством корректировки положения визира на круглой плоскости отсчета. Выбирая и перемещая визир, можно перемещаться вокруг решетки. Используя эту функцию, образцы анализировали в четырех квадрантах круглой плоскости отсчета, создавая возможность для несмещенного представления образца. Затем изображения анализировали с использованием программного обеспечения ImageJ 1.42. Другое похожее программное обеспечение, которое измеряло количество пикселей от края до края каждой частицы по отношению к известному числу пикселей в распорке, использовали для процесса подсчета обтекаемых частиц. Частицы измеряли с использованием масштабной полоски на изображении в качестве способа калибровки программного обеспечения перед измерением каждой отдельной частицы. После калибровки частицы измеряли на основе следующих параметров: тетраэдрические частицы измеряли от вершины треугольника до основания. Пентагональные бипирамиды измеряли от их вершины до вершины ромба или от вершины пятиугольника до основания пятиугольника в зависимости от ориентации частицы на решетке. Икосаэдры измеряли с использованием наибольшего расстояния между двумя гранями шестиугольной частицы. Частицы сферической или неправильной формы измеряли по самой длинной оси. Данные, полученные для каждого набора образцов, экспортировали в Excel и, используя простую функцию гистограммы с 50 столбцами при минимуме в 5 нм и максимуме в 50 нм, создавали гистограммы. Впоследствии данные, сгенерированные в Excel, экспортировали в Prism (GraphPad™) и подгоняли к одной из двух моделей, нормальное распределение или логарифмически нормальное распределение, каждое, имеет уникальную функцию плотности вероятности (ФПВ, PDF). В Prism можно анализировать данные гистограммы посредством выполнения нелинейного приближения к данным, которые создают распределение, известное как нормальное распределение. Кроме того, можно осуществлять логарифмическое преобразование массива нелинейных данных, чтобы генерировать массив данных, который затем подгоняют к нелинейной модели и затем преобразуют посредством экспоненциального преобразования, чтобы генерировать логарифмически нормальную подгонку данных. Затем две модели визуально сравнивали с гистограммой и выбирали ту модель, которая в большей мере соответствовала данным. Диаметр частицы,

указанный выше и представленный во многих гистограммах на фигурах и таблицах в настоящем документе, представляет собой моду ФПВ, которую определяли как максимальное значение кривой логарифмически нормальной или нормальной ФПВ. Эту кривую ФПВ накладывали на все фигуры с гистограммами, где значение моды

5 отображали непосредственно выше и указывали в тексте как ТЭМ средний диаметр.

Например, на фиг.25b, 26b и 27b представлены гистограммы распределений размеров кристаллов, измеренных по ТЭМ микрофотографиям, соответствующим высушенным растворам GD-007, GD-016 и GD-015, соответствующим примерам 5, 6 и 7,

10 соответственно. Каждое число, приведенное на этих гистограммах, соответствует предшествующему рассмотрению.

На фиг.25a, 26a и 27a представлены представительные ТЭМ микрофотографии, соответствующие высушенным растворам GD-007, GD-016 и GD-015, соответствующим примерам 5, 6 и 7, соответственно.

Результаты, представленные на фиг.25d и 25e, получали с использованием

15 трансмиссионного электронного микроскопа Philips 420ST, оснащенного детектором спектроскопии энергетической дисперсии рентгеновского излучения (СЭД, EDS).

Микроскоп размещался в Electron Microbeam Analytical Facility в Университете Джонса Хопкинса и работал под руководством опытного оператора. В кратком изложении,

20 приблизительно 1 мкл нанокристаллической суспензии GD-007 помещали на покрытую формваром-углеродом никелевую решетку с 200 квадратными отверстиями и оставляли сохнуть на воздухе при комнатной температуре в течение приблизительно 20-30 минут

или до испарения капли. По завершении испарения решетки помещали в держатель образца для ТЭМ и исследовали при ускоряющем напряжении 120 кэВ. Система СЭД микроскопа содержала следующие компоненты: световой электронный детектор Oxford,

25 импульсный процессор Oxford XP3 и многоканальный анализатор 4pi, соединенный с компьютером Macintosh. Композицию частиц определяли с помощью спектроскопии энергетической дисперсии рентгеновского излучения, где высокоэнергетические пучки электронов направляли на поверхность нанокристалла, что приводило к испусканию

электрона внутри внутренней оболочки, тем самым создавая доступное место для

30 внешнего электрона, чтобы «упасть» в него, таким образом испуская характеристическое рентгеновское излучение. Затем рентгеновское излучение определяли посредством детектора, имеющего разрешение 173,00 эВ.

На фиг.25d представлен один из нанокристаллов золота, выращенных в соответствии с примером 5 (т.е. GD-007). Нанокристалл исследовали электронным пучком, как

35 рассмотрено в настоящем документе.

На фиг.25e представлен паттерн энергетической дисперсии рентгеновского излучения в точке исследования пучком для нанокристалла из раствора GD-007. Поскольку этот способ измерения обладает точностью до приблизительно монослоя атомов, отсутствие

паттерна, соответствующего пику натрия, показывает, что на поверхности кристалла

40 не присутствовал монослой на основе натрия. Аналогичным образом, также не наблюдали значительный пик на основе углерода, что указывает на отсутствие какого-либо монослоя на основе углерода. Отмечено присутствие пика кислорода, который

соответствует подлежащей никелевой решетке. Соответственно, эти фиг.25d и 25e показывают, что 1) на этих молекулах не присутствовали органические вещества и 2)

45 нанокристаллы содержат относительно чистую поверхность, лишенную нежелательных молекул или покрытий.

Кроме того, также использовали способы динамического рассеяния света, чтобы получить показания относительно размеров кристаллов (например, гидродинамические

радиусы), полученных в соответствии с примерами в настоящем документе. На фиг.25с, 26с и 27с представлен графический результат для отдельных наборов данных о динамическом рассеянии света.

Динамическое рассеяние света

5 В частности, измерения динамического рассеяния света (ДРС, DLS) осуществляли на приборе ДРС Viscotek 802. В ДРС, когда лазерный свет сталкивается с небольшими частицами и/или организованными водными структурами вокруг небольших частиц (не больше длины волны), свет рассеивается во всех направлениях, что приводит к зависящей от времени флуктуации интенсивности рассеяния. Флуктуации интенсивности
10 возникают вследствие броуновского движения рассеивающего сочетания частиц/водной структуры и содержат информацию о распределении размеров кристаллов.

Прибору позволяли прогреться в течение по меньшей мере 30 мин перед экспериментами. Измерения выполняли с использованием 12 мкл кварцевой кюветы. Использовали следующую процедуру:

15 1. Сначала 1 мл ДИ (DI) воды добавляли в кювету с использованием 1 мл микропипетки, затем воду выливали из кюветы в стакан для отходов и остаток воды вытряхивали из измерительной полости кюветы. Эту стадию повторяли еще два раза, чтобы тщательно промыть кювету.

2. 100 мкл образца добавляли в кювету с использованием 200 мкл микропипетки.
20 После этого всю жидкость удаляли из кюветы той же пипеткой, используя тот же наконечник пипетки и выбрасывали в стакан для отходов. Снова 100 мкл образца добавляли, используя тот же наконечник.

3. Кювету с образцом помещали в блок кюветы с контролируемой температурой прибора Viscotek, при этом матовая сторона кюветы смотрела влево. Открывали новый
25 эксперимент в программном обеспечении Viscotek OmniSIZE. Измерение начинали через 1 мин после уравнивания температуры и ослабления мощности лазера до правильного значения. Результаты сохраняли после завершения всех экспериментов.

4. Кювету вынимали из прибора и образец удаляли из кюветы, используя те же пипетку и наконечник, что и на стадии 2.

30 5. Стадии со 2 до 4 повторяли еще два раза для каждого образца.

6. Для нового образца брали новый наконечник пипетки для 200 мкл пипетки, чтобы избежать контаминации предыдущим образцом и повторяли стадии с 1 по 5.

Сбор и обработку данных осуществляли с использованием программного обеспечения OmniSIZE, версии 3.0.0.291. Следующие параметры использовали для всех экспериментов:

35 длительность эксперимента - 3 с; эксперименты -100; растворитель - вода, 0 ммоль; вязкость - 1 сП; показатель преломления - 1,333; допуск пика - 20%; дрейф базового уровня - 15%; ослабление мишени - 300 тысяч отсчетов; температура блока - +40°C. После сохранения данных для каждого эксперимента результаты просматривали на странице «Результаты» программного обеспечения. Распределение размеров частиц
40 (т.е. гидродинамические радиусы) анализировали на графике «Распределение интенсивности». На этом графике любые пики за пределами диапазона от 0,1 нм до 10 мкм рассматривали в качестве артефактов. В частности, чистая вода (без частиц) не давала пики внутри диапазона от 0,1 нм до 10 мкм и давала широкий пик ниже 0,1 нм. Этот пик принимали в качестве шумового пика (шум потока) прибора. Образцы с очень
45 низкой концентрацией или очень небольшим размером суспендированных нанокристаллов или наночастиц могли проявлять измеримый шумовой пик на графике «Распределение интенсивности». Если пики внутри диапазона от 0,1 нм до 10 мкм имели более высокую интенсивность, чем шумовой пик, эти пики считали достоверными, в

ином случае пики являлись сомнительными и могли представлять артефакты обработки данных.

На фиг.25с представлены графические данные, соответствующие представительным наборам выходных данных Viscotek для примера 5 (т.е. GD-007); на фиг.26с представлены графические данные, соответствующие представительным наборам выходных данных Viscotek для примера 6 (т.е. GD-016); и на фиг.27с представлены графические данные, соответствующие представительным наборам выходных данных Viscotek для примера 7 (т.е. GD-015). Числа, приведенные на вершинах пиков на каждой из фиг.25с, 26с и 27с соответствуют средним гидродинамическим радиусам нанокристаллов, и свет, рассеиваемый вокруг таких нанокристаллов, определяли в каждом растворе. Следует отметить, что исследовали множество (например, сотни) точек данных, чтобы предоставить числа, приведенные в каждом наборе данных, как представлено посредством кривых в форме S (т.е. каждая кривая представляет ряд собранных точек данных). Приведенный «% пропускания» в каждом наборе данных соответствует интенсивности исследующего пучка, необходимой для того, чтобы получить данные о динамическом рассеянии света. В основном, но не всегда, когда приведенный «% пропускания» ниже 50%, присутствуют очень сильные частицы и/или частицы/упорядоченные водные структуры. Также, когда «% пропускания» приближается к 100%, часто присутствуют ионы и/или очень небольшие частицы (например, пикоразмерных частиц) и приведенные гидродинамические радиусы могут содержать более упорядоченную или структурированную воду, чем существующие твердые частицы.

Следует отметить, что информация динамического рассеяния света о размере частицы отличается от измеренных по ТЭМ гистограмм, поскольку динамическое рассеяние света использует алгоритмы, которые допускают, что все нанокристаллы являются сферами (которыми они не являются), а также измеряет гидродинамический радиус (например, влияние нанокристалла на воду также определяют и приводят в дополнение к фактическим физическим радиусам частиц). Соответственно, не удивительно, что существует разница в приведенных размерах частиц между тем, что приведено в данных ТЭМ гистограммы, и тем, что приведено в данных о динамическом рассеянии света, так же, как в других примерах, включенных в настоящий документ.

Атомная абсорбционная спектроскопия

Значения ААС получали от спектрометрической системы Perkin Elmer AAnalyst 400.

I) Принцип

Для способа пламенной атомной абсорбционной спектроскопии образец жидкости нужно распылить, аэролизировать и смешать с горючими газами, такими как ацетилен и воздух. Смесь зажигают в пламени, температурные диапазоны которого составляют от приблизительно 2100 до приблизительно 2400°C. Во время горения атомы элемента, представляющего интерес, в образце восстанавливают до атомов в свободном невозбужденном основном состоянии, которые поглощают свет с характеристическими длинами волн. Характеристические длины волны характерны для элемента и обладают точностью 0,01-0,1 нм. Чтобы предоставить характерные для элемента длины волн, световой пучок из лампы с полым катодом (HCL), катод которой выполнен из определяемого элемента, проходит через пламя. Фотодетектор определяет количество уменьшения интенсивности света вследствие поглощения анализируемым веществом. Перед фотодетектором используют монохроматор, чтобы снизить фоновый окружающий свет и выбрать конкретную длину волны от HCL, необходимую для определения. Кроме того, дейтериевая дуговая лампа вносит поправку на фоновое

поглощение, обусловленное неатомарными частицами в облаке атомов.

II) Подготовка образцов

10 мл образца, 0,6 мл 36% об./об. соляной кислоты и 0,15 мл 50% об./об. азотной кислоты смешивали вместе в стеклянном сосуде и инкубировали в течение
 5 приблизительно 10 минут в 70°C водяной бане. Если ожидали, что концентрация золота в суспензии выше 10 м.д., образец разбавляли ДИ водой перед добавлением кислот, чтобы привести конечную концентрацию золота в диапазон от 1 до 10 м.д. Например, для концентрации золота приблизительно 100 м.д., 0,5 мл образца разбавляли в 9,5 мл ДИ воды перед добавлением кислот. Разделение на аликвоты выполняли с
 10 использованием регулируемых микропипеток и точное количество образца, ДИ воды и кислот измеряли посредством микровесов Ohaus PA313. Массы компонентов использовали, чтобы корректировать измеренную концентрацию для разведения ДИ водой и кислотами.

Каждый образец получали в трех экземплярах и после инкубации на водяной бане
 15 остужали до комнатной температуры перед осуществлением измерения.

III) Настройка прибора

Для спектрометрической системы Perkin Elmer AAnalyst 400 использовали следующие установки:

а) Головка горелки: 10 см однощелевого типа, центрована по трем осям в
 20 соответствии с процедурой производителя, чтобы добиться максимального поглощения с использованием 2 м.д. Си стандарта.

б) Небулайзер: пластиковый с разделителем перед ударным шариком.

с) Газовый поток: скорость потока окислителя (воздуха) приблизительно 12 л/мин, скорость потока топлива (ацетилен) приблизительно 1,9 мл/мин.

25 д) Лампа/монокроматор: Au лампа с полым катодом, рабочий ток 10 мА, щели 1,8/1,35 мм, длина волны 242,8 нм, фоновая коррекция (дейтериевая лампа) включена.

IV) Процедура анализа

а) Включить Au лампу и пламя приблизительно на 30 минут для прогрева системы.

б) Калибровать прибор с использованием стандартов 1 м.д., 4 м.д. и 10 м.д. Au в
 30 матрице 3,7% об./об. соляной кислоты. Использовать 3,7% об./об. соляную кислоту в качестве пустого контроля.

с) Проверить калибровочную шкалу посредством измерения 4 м.д. стандарта в качестве образца. Измеренная концентрация должна составлять от 3,88 м.д. до 4,12 м.д. Повторить стадию б) в случае выхода за границы этого диапазона.

35 д) Измерить три копии образца. Если стандартное отклонение между копиями выше 5%, повторить измерение, в ином случае перейти к следующему образцу.

е) Выполнить проверку стадии с) после измерения шести образцов или чаще. Если проверка не удалась, выполнить стадии б) и с) и повторно измерить все образцы, измеренные после последней удачной проверки.

40 V) Анализ данных

В измеренное значение концентрации для каждой копии вносили поправку на разведение водой и кислотой, чтобы вычислить фактическую концентрацию образца. Приведенные значения Au в м.д. являются средним трех скорректированных значений для отдельной копии.

45 Излучение и определение характеристик плазмы

В этом примере предоставлен спектрографический анализ корректируемых плазм 4 с использованием золотого электрода 1, которые использовали в примерах в настоящем документе. Три различных спектрометра с высокими чувствительностями

использовали для сбора спектральной информации о плазмах 4. В частности, проводили спектрографический анализ плазменных волн нескольких золотых электродов. Наблюдали частицы в плазмах 4, а также различные интенсивности некоторых частиц. Присутствие/отсутствие таких частиц может влиять (например, положительно и отрицательно) на параметры обработки и продукты, получаемые в соответствии с положениями в настоящем документе.

В этом отношении, на фиг.25f представлен схематический вид в перспективе экспериментальной установки, использованной для сбора информации об эмиссионной спектроскопии от корректируемых плазм 4, использованных в настоящем документе.

В частности, экспериментальная установка для сбора данных об испускании плазмы (например, излучении) изображена на фиг.25f. В основном, три спектрометра 520, 521 и 522 получают данные эмиссионной спектроскопии через УФ световодное волокно 523, которое пропускает коллимированное спектральное испускание, собранное посредством сборочного узла 524, вдоль пути 527. Сборочный узел 524 может быть расположен вертикально для сбора спектрального испускания в различных вертикальных местоположениях внутри корректируемой плазмы 4 посредством перемещения сборочного узла 524 и использованием X-Z платформы 525.

Соответственно, присутствие/отсутствие и интенсивность частиц плазмы можно определить как функцию местоположения опроса внутри плазмы 4. Выходные данные спектрометров 520, 521 и 522 анализировали посредством подходящего программного обеспечения, установленного на компьютере 528. Все данные об излучении собирали через отверстие 531, которое размещали так, чтобы оно было приблизительно напротив неотражающего материала 530. Нижнюю часть отверстия 531 размещали на верхней поверхности жидкости 3. Ниже приведены дополнительные детали относительно аппарата для сбора эмиссионного излучения.

Сборочный узел 524 содержал один УФ коллиматор (LC-10U) с рефокусирующим сборочным узлом (LF-10U100) для диапазона 170-2400 нм. Сборочный узел 524 также содержал гнездо разъема SMA, выполненного в Multimode Fiber Optics, Inc. Каждый LC-10U и LF-10U100 имел одну УФ связанную с ними сплавленную линзу из диоксида кремния. Корректируемое фокусирование обеспечивали посредством LF-10U100 приблизительно на 100 мм от фокуса линзы в LF-10U100, также содержащемся в сборочном узле 524.

Поле обзора коллиматора на обоих концах корректируемой плазмы 4 составляло приблизительно 1,5 мм в диаметре, как определяли посредством диаметра сердечника волокна 455 мкм, содержащего устойчивое к поляризации УФ световодное волокно 523 (с диапазоном 180-900 нм и выполненное в Mitsubishi). УФ световодное волокно 523 заканчивалось на каждом конце штекером разъема SMA (продан компанией Ocean Optics; QP450-1-XSR).

Система УФ коллиматор-волокно 523 и 524 обеспечивала диапазон чувствительности 180-900 нм для излучения плазмы, поступающего из цилиндра плазмы диаметром 1,5 мм, горизонтально ориентированного в различных местоположениях в корректируемой плазме 4.

X-Z платформа 525 содержала две линейных платформы (PT1), выполненных в Thorlabs Inc., которые держали и управляли движением УФ коллиматора 524 вдоль осей X и Z. Таким образом, можно сканировать корректируемую плазму 4 горизонтально и вертикально, соответственно.

Испускание излучения плазмы, собираемого посредством системы УФ коллиматор-волокно 523, 524, доставляли на любой из трех соединенных волокном спектрометров

520, 521 или 522, изготовленных в StellarNet, Inc. (т.е. EPP2000-HR для 180-295 нм, 2400 г/мм решетка, EPP2000-HR для 290-400 нм, 1800 г/мм решетка и EPP2000-HR для 395-505 нм, 1200 г/мм решетка). Каждый спектрометр 520, 521 и 522 имел 7 мкм входную щель, оптическое разрешение 0,1 нм и CCD детектор 2048 пикселей. Измеренное

5 прибором расширение спектральной линии составило 0,13 нм при 313,1 нм.
Регистрацией спектральных данных управляли посредством программного обеспечения SpectraWiz для Windows/XP, созданного компанией StellarNet. Все три EPP2000-HR спектрометра 520, 521 и 522 связаны с одним персональным компьютером 528, оснащенный 4 портами USB. Время интегрирования и число средних для различных
10 спектральных диапазонов и разрядов плазмы задавали соответствующим образом, чтобы обеспечить интенсивность ненасыщенных сигналов с наилучшими возможными отношениями сигнала к шуму. Типично время спектрального интегрирования составляло порядка 1 секунды и число усредненных спектров находилось в диапазоне от 1 до 10. Все зарегистрированные спектры получали с использованием оптического фона с
15 вычитанием. Оптический фон получали перед началом регистрации соответствующей группы измерений, каждое с идентичными параметрами регистрации данных.

Каждую систему УФ волокно-спектрометр (т.е. 523/520, 523/521 и 523/522) калибровали с использованием источника света с калиброванной интенсивностью AvaLight-DH-CAL, изготовленного компанией Avantes (не показан). После калибровки
20 все полученные спектральные интенсивности выражали в (абсолютных) единицах спектрального излучения ($\text{мВт}/\text{м}^2/\text{нм}$), а также вносили поправку на нелинейный отклик УФ-волокна-спектрометра. Относительная ошибка источника света с калиброванной интенсивностью AvaLight-DH-CAL в диапазоне 200-1100 нм не превышала 10%.

Перед каждой группой измерений осуществляли центровку поля обзора сборочного
25 узла УФ коллиматора 524 по отношению к кончику 9 металлического электрода 1. Центр поля обзора сборочного узла УФ коллиматора 524 помещали на кончик 9, центруя две линейные платформы и посылая свет через систему УФ коллиматор-волокно 523, 524 на центр каждого металлического электрода 1.

Х-Z платформу 525 использовали для перемещения сборочного узла 524 в
30 приблизительно горизонтальную, центральную часть корректируемой плазмы 4 при способности перемещать сборочный узел 524 вертикально с тем, чтобы можно было осуществлять анализ спектральной эмиссии, возникающей на различных вертикальных высотах в корректируемой плазме 4. В этом отношении, сборочный узел 524 размещали на различных высотах, первая из которых была расположена как можно ближе к
35 кончику 9 электрода 1, и после этого перемещали от кончика 9 на конкретную величину. Часто изменение эмиссионной спектроскопии плазмы представляет собой функцию положения опроса.

Например, на фиг.25g-25j представлены данные излучения, связанные с золотым (Au) электродом 1, использованным для формирования корректируемой плазмы 4. На
40 каждой из указанных выше фиг.25g-25j представлены данные об эмиссии, связанные с тремя различными вертикальными местоположениями опроса внутри корректируемой плазмы 4. Вертикальное положение «0» (0 нм) соответствует данным эмиссионной спектроскопии, собранным непосредственно рядом с кончиком 9 электрода 1; вертикальное положение «1/40» (0,635 нм) соответствует данным эмиссионной
45 спектроскопии на расстоянии 0,635 мм от кончика 9 в направлении поверхности воды 3; и вертикальное положение «3/20» (3,81 мм) соответствует данным эмиссионной спектроскопии на расстоянии 3,81 мм от кончика 9 в направлении поверхности воды 3.

В таблице 2d приведены, в частности, каждая их спектральных линий, идентифицированных в корректируемой плазме 4, когда золотой электрод 1 использовали для создания плазмы 4.

Таблица 2d (1 из 2)

5

10

15

20

25

30

35

40

Переход	λ таб. (нм)	λ изм. (нм)	λ изм. - λ таб. (нм)	E_n (1/см)	E_m (1/см)	gn	gm	Amn (1/c)
NO $A^2\Sigma^+-X^2\Pi$ γ -система: (1-0)	214.7	214.7000	0.0000					
NO $A^2\Sigma^+-X^2\Pi$ γ -система: (0-0)	226.9	226.8300	-0.0700					
NO $A^2\Sigma^+-X^2\Pi$ γ -система: (0-1)	236.3	236.2100	-0.0900					
Au I $5d^{10}6s^2S_{1/2} - 5d^{10}6p^2P_{3/2}^0$	242.795	242.7900	-0.0050	0	41174.613	2	4	1.99E+8
NO $A^2\Sigma^+-X^2\Pi$ γ -система: (0-2)	247.1	246.9300	-0.1700					
NO $A^2\Sigma^+-X^2\Pi$ γ -система: (0-3)	258.3	258.5300	0.2300					
NO $A^2\Sigma^+-X^2\Pi$ γ -система: (1-1)	267.1	267.0600	-0.0400					
Au I $5d^{10}6s^2S_{1/2} - 5d^{10}6p^2P_{1/2}^0$	267.595	267.59	-0.0050	0	37358.991	2	2	1.64E+8
NO $A^2\Sigma^+-X^2\Pi$ γ -система: (0-4)	271	271.1400	0.1400					
Au I $5d^96s^2D_{5/2} - 5d^9(2D_{5/2})6s6p^24^6_{7/2}$	274.825	274.82	-0.0050	9161.177	45537.195	6	8	
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$ (1-0)	281.2	281.2000	0.0000					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$ (1-0)	282	281.9600	-0.0400					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (4-2)	295.32	295.3300	0.0100					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (3-1)	296.2	296.1900	-0.0100					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (2-0)	297.7	297.7000	0.0000					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$: (0-0)	306.537	306.4600	-0.0770					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$: (0-0)	306.776	306.8400	0.0640					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$: (0-0)	307.844	307.8700	0.0260					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$: (0-0)	308.986	309.0700	0.0840					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (2-1)	313.57	313.5800	0.0100					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (1-0)	316	315.9200	-0.0800					
O ₂ ($B^3\Sigma_u-X^3\Sigma_g$) (0-14)	337	337.0800	0.0800					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (0-0)	337.1	337.1400	0.0400					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (2-3)	350.05	349.9700	-0.0800					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (1-2)	353.67	353.6400	-0.0300					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (0-1)	357.69	357.6500	-0.0400					
N ₂ ⁺ ($B^2\Sigma_u-X^2\Sigma_g$) 1^- -система (1-0)	358.2	358.2000	0.0000					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (2-4)	371	370.9500	-0.0500					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (1-3)	375.54	375.4500	-0.0900					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (0-2)	380.49	380.4000	-0.0900					
N ₂ ⁺ ($B^2\Sigma_u-X^2\Sigma_g$) 1^- -система (1-1)	388.4	388.4200	0.0200					
N ₂ ⁺ ($B^2\Sigma_u-X^2\Sigma_g$) 1^- -система (0-0)	391.4	391.3700	-0.0300					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (1-4)	399.8	399.7100	-0.0900					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (0-3)	405.94	405.8100	-0.1300					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (4-8)	409.48	409.4900	0.0100					
N ₂ ⁺ ($B^2\Sigma_u-X^2\Sigma_g$) 1^- -система (2-3)	419.96	420.0000	0.0400					
N ₂ ⁺ ($B^2\Sigma_u-X^2\Sigma_g$) 1^- -система (1-2)	423.65	423.6400	-0.0100					
N ₂ ⁺ ($B^2\Sigma_u-X^2\Sigma_g$) 1^- -система (0-1)	427.785	427.7700	-0.0150					
N ₂ ($C^3\Pi_u-B^3\Pi_g$) 2^+ -система (3-8)	441.67	441.6200	-0.0500					
Au I $5d^9(2D_{5/2})6s6p^24^6_{7/2} - 5d^9(2D_{5/2})6s7s10_{7/2}$	448.8263	448.7500	-0.0763	45537.195	67811.329	8	8	

$N_2^+ (B^2\Sigma_u^+ - X^2\Sigma_g^+) 1^-$ -система (1-3)	465.1	465.1300	0.0300					
$N_2^+ (B^2\Sigma_u^+ - X^2\Sigma_g^+) 1^-$ -система (0-2)	470.9	470.8400	-0.0600					
$Na I 3s^2 S_{1/2} - 3p^2 P_{3/2}^0$	588.99	588.995	0.0050					
$H I 2p^2 P_{3/2} - 3d^2 D_{5/2}$	656.2852	655.8447	-0.4405	82259.287	97492.357	4	6	6.47E+7
$N I 3s^4 P_{5/2} - 3p^4 S_{3/2}$	746.8312	746.8815	0.0503	83364.62	96750.84	6	4	1.93E+7
$N_2 (B^3\Pi_g - A^3\Sigma_u^-) 1^+$ -система	750	749.9618	-0.0382					
$O I 3s^5 S_{2-3p}^5 P_3$	777.1944	776.8659	-0.3285	73768.2	86631.454	5	7	3.69E+7
$O I 3s^3 S_1 - 3p^3 P_2$	844.6359	844.2905	-0.3454	76794.978	88631.146	3	5	3.22E+7
$N I 3s^4 P_{5/2} - 3p^4 D_{7/2}$	868.0282	868.2219	0.1937	83364.62	94881.82	6	8	2.46E+7
$O I 3p^5 P_3 - 3d^5 D_4$	926.6006	926.3226	-0.2780	86631.454	97420.63	7	9	4.45E+7

Различные частицы, связанные с металлическим золотым электродом 1, идентифицированы в таблице 2d. Эти частицы включают, например, золото из электродов 1, а также общие частицы 5, включая NO, OH, N₂ и т.д. Интересно отметить, что существование и/или интенсивность некоторых частиц (например, количество) представляет собой функцию местоположения внутри корректируемой плазмы. Соответственно, это предполагает, что можно обусловить возникновение различных частиц в качестве функции различных условий обработки (например, энергии, местоположения, состава электрода 1 и т.д.) по изобретению.

Примеры 8-10

Изготовление суспензий нанокристаллов на основе золота GB-018, GB-019 и GB-020

В основном, в каждом из примеров 8-10 использовали определенные варианты осуществления изобретения, связанные с аппаратами, в целом представленными на фиг.17a, 18a, 19b и 22a (например, зауженный лотковый элемент 30b). Конкретные различия в обработке и аппарате видны в каждом примере. Лотковые элементы 30a и 30b выполняли из плексигласа толщиной $1/8$ дюйма (приблизительно 3 мм) и поликарбоната толщиной $1/4$ дюйма (приблизительно 6 мм), соответственно. Опорную структуру 34 также изготавливали из плексигласа, который имел толщину приблизительно $1/4$ дюйма (толщину приблизительно 6-7 мм). Форма в поперечном сечении лоткового элемента 30a, представленного на фиг.18a, соответствует той форме, которая представлена на фиг.10b (т.е. усеченная «V»). Часть основания «R» усеченной «V» имела размер приблизительно 0,5 дюйма (приблизительно 1 см), и каждая боковая часть «S», «S'» имела размер приблизительно 1,5 дюйма (приблизительно 3,75 см). Расстояние «M», разделяющее боковые части «S», «S'» лоткового элемента 30a в форме V составляла приблизительно $2\frac{1}{4}$ - $2\frac{5}{16}$ дюйма (приблизительно 5,9 см) (измеряли от внутренней поверхности до внутренней поверхности). Толщина каждой части также составляла приблизительно $1/8$ дюйма (приблизительно 3 мм). Продольная протяженность «L_T» (относится к фиг.11a) лоткового элемента 30a в форме V составляла приблизительно 3 фута (приблизительно 1 м) от точки 31 до точки 32.

Очищенную воду (рассмотрена в другом месте в настоящем документе) смешивали с NaHCO₃ в диапазоне от приблизительно 0,396 до 0,528 г/л NaHCO₃ и использовали в качестве жидкости 3, подаваемой в лотковый элемент 30a. Несмотря на то, что этот использованный диапазон NaHCO₃ был эффективным, это не следует рассматривать в качестве ограничения границ и пределов изобретения. Глубина «d» (относится к фиг.10b) воды 3 в лотковом элементе 30a в форме V составляла от приблизительно $7/16$ до приблизительно $1/2$ дюйма (от приблизительно 11 мм до приблизительно 13 мм) в различных точках вдоль лоткового элемента 30a. Глубину «d» частично контролировали

посредством использования дамбы 80 (представлена на фиг.18a). В частности, дамбу 80 предоставляли около конца 32, и она помогала создать глубину «d» (представлена на фиг.10b), приблизительно равную $7/16 - 1/2$ дюйма (приблизительно 11-13 мм). Высота «j» дамбы 80 составляла приблизительно $1/4$ дюйма (приблизительно 6 мм) и продольная протяженность «k» составляла приблизительно $1/2$ дюйма (приблизительно 13 мм). Ширина (не показана) полностью пересекала нижний размер «R» лоткового элемента 30a. Соответственно, общий объем воды 3 в лотковом элементе 30a в форме V во время его работы составлял приблизительно $6,4$ дюйма³ (приблизительно 105 мл).

Скорость потока воды 3 в лотковом элементе 30a находилась в диапазоне от приблизительно 150 мл/мин до по меньшей мере 280 мл/мин. Такой поток воды 3 достигали посредством использования привода насоса 40 Masterflex® L/S, рассчитанного на 0,1 лошадиной силы, 10-600об/мин. Насос 40 Masterflex® имел номер модели 77300-40. Привод насоса содержал насосную насадку, также выполненную в Masterflex®, известную как Easy-Load модель № 7518-10. В общих чертах, насадка для насоса 40 известна как перистальтическая насадка. Насосом 40 и насадкой управляли посредством цифрового модульного привода Masterflex® LS. Цифровой модульный привод имеет номер модели 77300-80. Точные настройки цифрового модульного привода составляли, например, 150 миллилитров в минуту. Трубку Tygon® диаметром $1/4$ дюйма (т.е. размер 06419-25) помещали в перистальтическую насадку. Трубка изготовлена в Saint Gobain для Masterflex®. Один конец трубки доставляли к первому концу 31 лоткового элемента 30a с помощью средства рассеивания потока, расположенного в нем. Средство рассеивания потока обеспечивает минимизацию возмущения и пузырьков в воде 3, подаваемой в лотковый элемент 30a, а также любых пульсирующих состояний, генерируемых перистальтическим насосом 40. В этом отношении небольшой резервуар выполнял функцию средства рассеивания и был предоставлен вертикально в точке над концом 31 лоткового элемента 30a, так что когда происходило переполнение резервуара, возникал относительно равномерный поток воды 3 в конец 31 лоткового элемента 30a в форме V.

В примерах 8-10 использовали 5 комплектов электродов, и один комплект представлял собой комплект одиночных электродов 1a/5a, расположенных в лотковом элементе 30a. Плазму 4 в лотковом элементе 30a из электрода 1a создавали с использованием электрода 1, похожего по форме на тот, что представлен на фиг.5e, и весившего приблизительно 9,2 г. Этот электрод состоял из золота 99,95% чистоты. Другой электрод 5a содержал пластину платины в форме прямоугольного треугольника размерами приблизительно 14 мм × 23 мм × 27 мм и приблизительно 1 мм в толщину и был погружен в жидкость 3' приблизительно на 9 мм. Трансформатор переменного тока, использованный для создания плазмы 4, представлял собой тот трансформатор 60, который представлен на фиг.16d и рассмотрен в другом месте в настоящем документе. Трансформаторы переменного тока 50 (рассмотрены в другом месте в настоящем документе) соединяли с другими комплектами электродов 5/5. Все другие применимые условия экспериментов представлены в таблицах 3a, 3b и 3c.

Отточную кондиционированную воду 3' из усиленного процесса собирали в резервуар 41 и впоследствии перекачивали другим насосом 40' во второй лотковый элемент 30b, по существу с той же скоростью, что и насос 40 (например, минимальное испарение возникало в лотковом элементе 30a). Второй лотковый элемент 30b, представленный на фиг.22a, был зауженным и имел размеры приблизительно 3,75 дюйма в высоту, приблизительно 3,75 дюйма в ширину на его конце 32 и приблизительно 1 дюйм в

ширину на его конце 31, таким образом формируя зауженную форму. Этот лотковый элемент 30b содержал приблизительно 1450 мл жидкости 3'', которая имела глубину приблизительно 2,5 дюйма. Каждый из четырех комплектов электродов 5b, 5b'-5e, 5e' содержал провод из золота 99,95% чистоты, который имел длину приблизительно 5
 5 дюймов (приблизительно 13 см) и диаметр приблизительно 0,5 мм в примерах 8 и 9, и диаметр приблизительно 1,0 мм в примере 10. В каждом из примеров 8-10 приблизительно 4,25 дюйма (приблизительно 11 см) провода погружали в воду 3'', которая имела глубину приблизительно 2,5 дюйма (приблизительно 6 см). Каждому комплекту электродов 5a, 5a'-5d, 5d' придавали форму, похожую на «J», как показано
 10 на фиг.17a. Расстояние «g», представленное на фиг.17a, составляло приблизительно 1-8 мм.

Относительно фиг.19b и 22a, 4 отдельных комплекта электродов (комплект 2, комплект 3, комплект 4 и комплект 5) прикрепляли к одному трансформаторному устройству 50. В частности, трансформатором 50 являлся тот же трансформатор, что
 15 использовали в примерах 5-7, но его электрически соединяли с каждым комплектом электродов в соответствии со схемой соединений, представленной на фиг.19b. В отличие от этого, эта конфигурация проводки отличалась от той, что использовали в примерах 5-7, рассмотренных выше, был необходим только один трансформатор 50 вследствие более низких требований к силе тока (например, меньше провода находилось в контакте
 20 с жидкостью 3) в этой конструкции лотка 30b по изобретению.

Каждая из таблиц 3a-3c содержит информацию об обработке, связанную с каждым из 4 комплектов электродов по «№ комплекта». Каждый электрод из 4 комплектов электродов в лотке 30b работал на заданном конкретном целевом напряжении. Фактические рабочие напряжения приблизительно 255 В, как перечислено в каждой из
 25 таблиц 3a-3c, подавали на комплекты электродов. Также представлено расстояние «с-с» (как показано на фиг.14) от линии центров каждого комплекта электродов до смежного комплекта электродов. Кроме того, также представлено расстояние «х», связанное с электродом 1, использованным в лотке 30a. Для электрода 5's расстояние «х» не предоставлено. Другие значимые параметры также представлены в каждой из
 30 таблиц 3a-3c.

Все материалы для электродов 1/5 получали из ESPI с адресом 1050 Benson Way, Ashland, Oregon 97520.

Воду 3, использованную в примерах 8-10, получали посредством процесса обратного осмоса и процесса деионизации и смешивали с усилителем обработки NaHCO_3 и вместе
 35 подавали в лотковый элемент 30a. По существу, обратный осмос (ОО) представляет собой мембранный процесс разделения под давлением, который отделяет частицы, которые представляют собой растворенные и/или суспендированные вещества из грунтовой воды. Это называют «обратным» осмосом, поскольку прикладывают
 40 давление для того, чтобы обратить естественное течение осмоса (который пытается уравновесить концентрацию веществ по обеим сторонам мембраны). Приложенное давление проталкивает воду через мембрану, оставляя загрязнители по одну сторону мембраны, а очищенную воду по другую. В мембране обратного осмоса использовали несколько тонких слоев или листов пленки, которые скрепляли вместе и свертывали в
 45 спиральную конфигурацию вокруг пластмассовой трубы. (Это также известно как тонкопленочная композитная или ТПК мембрана.) В дополнение к удалению растворенных частиц мембрана для ОО также отделяет суспендированные материалы, включая микроорганизмы, которые могут присутствовать в воде. После обработки обратным осмосом использовали фильтр для деионизации в смешанном слое. Общие

растворенные растворители («ОРР») после обоих воздействий составляли приблизительно 0,2 м.д., как измеряли посредством измерителя рН/проводимости Accumet® AR20.

Таблица 3а

0,528 мг/мл NaHCO₃ (Au)

Идентификатор эксперимента: GB-018
 Скорость потока: 280 мл/мин
 Напряжение: 255 В
 NaHCO₃: 0,528 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: J/J
 М.д.: 2,9
 Электрохимический потенциал: -98,84

№ комплекта	№ электрода	Расстояние «с-с», дюймы/мм	Расстояние «х», дюймы/мм	Напряжение	Поперечное сечение
		4.5/114.3*			
1	1a 5a		0.25 нет данных	750 750	V
		23/584.2** 2.5/63.5*			
2	5b 5b'		нет данных нет данных	255	
3	5c 5c'	3.5/88.9	нет данных нет данных	255	Зауженное глубиной 3 дюйма
4	5d 5d'	3.5/88.9	нет данных нет данных	255	
5	5e 5e'	3.5/88.9	нет данных нет данных	255	
		376.2**			

Температура отточной воды 80°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

Таблица 3b

0,396 мг/мл NaHCO₃ (Au)

5	Идентификатор эксперимента:	GB-019
	Скорость потока:	150 мл/мин
	Напряжение:	255 В
	NaHCO ₃ :	0,396 мг/мл
	Диаметр провода:	1 мм
10	Конфигурация:	J/J
	М.д.:	23,6
	Электрохимический потенциал:	-56,6

15	№ комплекта	№ электрода	Расстояние «с-с», дюймы/мм	Расстояние «х», дюймы/мм	Напряжение	Поперечное сечение
			4.5/114.3*			
	1	1a 5a		0.25/6.35 нет данных	750 750	V
			23/584.2** 2.5/63.5*			
20	2	5b 5b'		нет данных нет данных	255	
			3.5/88.9			
	3	5c 5c'		нет данных нет данных	255	
25	4	5d 5d'		нет данных нет данных	255	Зауженное, глубиной 3 дюйма
			3.5/88.9			
	5	5e 5e'		нет данных нет данных	255	
30			376.2**			

Температура отточной воды 97°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

Таблица 3с

0,396 мг/мл NaHCO_3 (Au)

Идентификатор эксперимента: GB-020
 Скорость потока: 250 мл/мин
 Напряжение: 255 В
 NaHCO_3 : 0,396 мг/мл
 Диаметр провода: 1 мм
 Конфигурация: J/J
 М.д.: 4,9
 Электрохимический потенциал: -58,01

№ комплекта	№ электрода	Расстояние «с-с», дюймы/мм	Расстояние «х», дюймы/мм	Напряжение	Поперечное сечение
		4.5/114.3*			
1	1a 5a		0.25 нет данных	750 750	V
		23/584.2**			
2	5b 5b'	2.5/63.5*	нет данных нет данных	255	
		3.5/88.9			
3	5c 5c'		нет данных нет данных	255	
		3.5/88.9			Зауженное, глубиной 3 дюйма
4	5d 5d'		нет данных нет данных	255	
		3.5/88.9			
5	5e 5e'		нет данных нет данных	255	
		376.2**			

Температура отточной воды 86°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

На фиг.28а, 29а и 30а приведены представительные ТЭМ микрофотографии, соответствующие высушенным суспензиям GB-018, GB-019 и GB-020, соответственно, на которых представлены кристаллы золота, выращенные в каждом из примеров 8, 9 и 10.

На фиг.28b, 29b и 30b приведены гистограммы распределения размеров частиц, измеренные по ТЭМ микрофотографиям (т.е. с использованием программного обеспечения, описанного ранее в примерах 5-7), соответствующие высушенным суспензиям, полученным в примерах 8, 9 и 10, соответственно.

На фиг.28с, 29с и 30с приведены данные о динамическом рассеянии света (т.е. гидродинамические радиусы) суспензий нанокристаллов золота, полученных в каждом из примеров 8, 9 и 10, соответственно. На каждой из этих фигур представлены

графические результаты наборов данных о динамическом рассеянии света.

Следует отметить, что информация динамического рассеяния света о размере частицы отличается от измеренных по ТЭМ гистограмм, поскольку при динамическом рассеянии света используют алгоритмы, которые предполагают, что все кристаллы являются сферами (которые таковыми не являются), а также измеряют гидродинамические радиусы (например, влияние кристалла на воду также обнаруживают и приводят в дополнение к фактическим физическим радиусам кристаллов). Соответственно, не удивительно, что существует разница в приведенных размерах кристаллов между теми, что приведены в данных ТЭМ гистограммы, и теми, что приведены в данных о динамическом рассеянии света, также как в других примерах, включенных в настоящий документ.

Пример 11

Изготовление наночастиц/растворов или коллоидов наночастиц на основе золота IAC-202-7 посредством периодического процесса

В этом примере использовали периодический процесс в соответствии с настоящим изобретением. На фиг.24а представлен аппарат, использованный для кондиционирования жидкости 3. После кондиционирования жидкость 3' обрабатывали в аппарате, представленном на фиг.24b.

В таблице 4а представлена матрица, где количество усилителя обработки пищевой соды (т.е. NaHCO_3) варьирует от приблизительно 1 г/галлон до приблизительно 2 г/галлон (т.е. от приблизительно 0,264 г/л до приблизительно 0,528 г/л); а время воздействия, отраженное в таблице 4а в аппарате с фиг.24а (т.е. количество времени, в течение которого воду 3 с усилителем обработки подвергали воздействию плазмы 4), варьировало от приблизительно 20 минут до приблизительно 60 минут, перед последующей обработкой в аппарате, представленном на фиг.24с. Подаваемое напряжение для каждой плазмы 4, полученной посредством электрода 1, составляло приблизительно 750 В. Этого напряжения достигали посредством трансформатора 60 (т.е. сбалансированной конструкции с привязанной средней точкой), рассмотренного в другом месте в настоящем документе. Второй и отличающийся трансформатор электрически соединяли с электродами 5а/5b, представленными на фиг.24с. Этот трансформатор представлял собой источник переменного тока с высоким выходом, обладающий диапазоном напряжений 0-300 В, диапазоном частот 47-400 Гц и максимальной номинальной мощностью 1 кВА. Подаваемое напряжение для каждого идентифицированного эксперимента в таблицах 4а и 4b составляло приблизительно 250 В. Ток менялся в качестве функции времени, минимальная и максимальная сила тока приведена в таблице 4b. Все другие переменные процесса оставались постоянными.

Соответственно, в таблице 4а показано, что число переменных (например, усилитель обработки и предварительно определяемое время воздействия) влияет как на количество или концентрацию нанокристаллов золота в воде, так и на распределение размеров нанокристаллов золота. В основном, поскольку концентрация усилителя обработки повышается от приблизительно 1 г/галлон (0,264 г/л) до приблизительно 2 г/галлон (0,528 г/л), концентрация (т.е. «м.д.») более или менее повышается при заданном наборе условий обработки. Однако в некоторых случаях распределение размеров частиц («ррч») неблагоприятно возрастает так, что сформированные нанокристаллы более не являлись стабильными и они «фиксированы», в виде функции времени (например, получали нестабильную суспензию). Эти фиксированные условия не были непосредственными, таким образом предполагая, что эту суспензию нанокристаллов в воде можно было переработать непосредственно в полезный продукт, например, такой как гель или крем.

В этом примере ясно показаны различные важные эффекты нескольких переменных обработки, которые можно перевести, по меньшей мере направленно, в непрерывные процессы по изобретению, раскрытые в другом месте в настоящем документе. Эти данные являются иллюстративными, и их не следует рассматривать в качестве

ограничения границ и пределов по настоящему изобретению. Кроме того, эти иллюстративные данные должны предоставить специалисту в данной области прекрасные оперативные руководства для ориентира.

В качестве конкретного примера, в таблице 4с показано, что для формирования плазмы 4 первый комплект электродов №1 (т.е. фиг.24а) функционировал при напряжении приблизительно 750 В. Это аналогично другим плазмам 4, приведенным в другом месте в настоящем документе. Однако комплект электродов №2 (т.е. фиг.24с) питали от источника переменного тока с высоким выходом, который рассмотрен выше.

Таблица 4а

Воздействие предварительной обработкой													

Таблица 4b

		Ток, А	Воздействие предварительной обработкой (мин)											
			20				40				60			
			1AC-201		1AC-202		1AC-201		1AC-202		1AC-201		1AC-202	
NaHCO ₃ (мг/мл)	.264	min	1A C-201-9	0.405	1AC-202-1	0.382	1AC-201-8	0.41	1AC-202-2	0.411	1AC-201-7	0.432	1AC-202-3	0.461
		max		1.1		1		1		1.06		1		1.13
	.396	min	1A C-201-6	0.554	1AC-202-7	0.548	1AC-201-5	0.591	1AC-202-8	0.598	1AC-201-4	0.617	1AC-202-9	0.681
		max		1.6		1.35		1.6		1.43		1.6		1.43
	.528	min	1A C-201-1	0.686	1AC-202-4	0.735	1AC-201-2	0.843	1AC-202-5	0.769	1AC-201-3	0.799	1AC-202-6	0.865
		max		1.82		1.6		2.06		2		2.01		2.1

Таблица 4с

1,5 г/галлон NaHCO_3 (Au)

5 Идентификатор эксперимента: 1AC-202-7
 Предварительная обработка: 20 мин GZA в 3600 мл
 Объем: 800 мл
 Длительность эксперимента: 35 минут
 Напряжение: 250 В
 NaHCO_3 : 0,396 мг/мл
 10 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: J/J
 М.д.: 16,1
 Электрохимический потенциал: нет данных

15	№ комплекта	№ электрода	Расстояние «Х», дюймы/мм	Напряжение
	1	1a 5a	0.25/6.35 нет данных	750 750
20	2	5b 5b'	нет данных нет данных	250

На фиг.31а приведена представительная ТЭМ микрофотография кристаллов золота, высушенных из раствора, полученного в соответствии с этим примером 11.

25 На фиг.31b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота, полученных в соответствии с примером 11.

На фиг.31с представлены графические данные о размере частицы по динамическому рассеянию света (т.е. гидродинамические радиусы) из этого примера 11. В частности, 30 на этой фигуре изложен представительный набор данных Viscotek, похожий на то, что приведено в другом месте в настоящем документе.

Следует отметить, что информация динамического рассеяния света о размере частицы отличается от измеренных по ТЭМ гистограмм, поскольку при динамическом рассеянии света используют алгоритмы, которые предполагают, что все нанокристаллы являются 35 сферами (которые таковыми не являются), а также измеряют гидродинамические радиусы (например, влияние нанокристалла на воду также обнаруживают и приводят в дополнение к фактическим физическим радиусам нанокристаллов). Соответственно, не удивительно, что существует разница в приведенных размерах нанокристаллов между теми, что приведены в данных ТЭМ гистограммы, и теми, что приведены в 40 данных о динамическом рассеянии света, также как в других примерах, включенных в настоящий документ.

Пример 12

Изготовление наночастиц/растворов или коллоидов наночастиц на основе золота IAC-261 посредством периодического процесса

45 В этом примере использовали периодический процесс в соответствии с настоящим изобретением. На фиг.24а представлен аппарат, использованный для кондиционирования жидкости 3. После кондиционирования жидкость 3' обрабатывали в аппарате, представленном на фиг.24с.

Количество усилителя обработки пищевой соды (т.е. NaHCO_3) составляло приблизительно 1,5 г/галлон (т.е. приблизительно 0,396 г/л). Количество времени, в течение которого воду 3 с усилителем обработки подвергали воздействию плазмы 4, составляло приблизительно 60 минут, перед последующей обработкой в аппарате, представленном на фиг.24с.

Подаваемое напряжение для каждой плазмы 4, полученной посредством электрода 1, составляло приблизительно 750 В. Этого напряжения достигали посредством трансформатора 60 (т.е. сбалансированной конструкции с привязанной средней точкой), рассмотренного в другом месте в настоящем документе.

Второй и отличающийся трансформатор электрически соединяли с электродами 5a/5b, представленными на фиг.24с. Этот трансформатор представлял собой источник переменного тока с высоким выходом, обладающий диапазоном напряжений 0-300 В, диапазоном частот 47-400 Гц и максимальной номинальной мощностью 1 кВА.

Подаваемое напряжение составляло приблизительно 300 В. Ток менялся в качестве функции времени с минимальной силой тока 0,390 А и максимальной силой тока 0,420 А в течение времени работы 60 минут. Диаметр золотого провода электродов составлял 1 мм.

Количество наночастиц золота, полученных в суспензии, составляло приблизительно 13,7 м.д., как измеряли посредством атомных абсорбционных спектроскопических способов, рассмотренных в другом месте в настоящем документе. Размеры и формы наночастиц, полученных в соответствии с этим примером, полностью рассмотрены в таблице 12 в настоящем документе.

На фиг.33а приведены представительная ТЭМ микрофотография кристаллов золота, высушенных из суспензии 1АС-261, полученной в соответствии с этим примером 12.

На фиг.33b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных наночастиц золота, полученных в соответствии с примером 12.

Пример 13

Изготовление нанокристаллов/суспензий нанокристаллов на основе золота (GB-154-20 Гц, GB-157-40 Гц, GB-159-60 Гц, GB-161-80 Гц, GB-173-100 Гц и GB-156-300 Гц)

В основном в этом примере использовали такую же производственную схему, которую использовали для получения GB-134 в примере 16, и для краткости особенности использованного лоткового аппарата рассмотрены подробно в том примере. Основное отличие в получении суспензий или коллоидов в этом примере состоит в том, что использовали различные частоты гармонической волны программируемого источника переменного тока в качестве электрических вводов на электроды 5a/5b.

В частности, для получения суспензий или коллоидов нанокристаллов в соответствии с положениями в настоящем документе использовали частоты гармонической волны переменного тока всего лишь от 20 Гц и до целых 300 Гц. В источнике переменного тока 501АС использовали программируемый источник переменного тока Chroma 61604. Подаваемое напряжение составляло 300 В. Форма волны соответствовала гармонической волне на шести различных частотах - 20, 40, 60, 80, 100 и 300 Гц. Подаваемый ток варьировал между 4,2 А и 4,8 А.

На фиг.34а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-154; и на фиг.34b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-154.

На фиг.35а приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов

золота, высушенных из суспензии GB-157; и на фиг.35b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-157.

На фиг.36a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-159; и на фиг.36b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-159.

На фиг.37a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-161; и на фиг.37b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-161.

На фиг.38a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-173; и на фиг.38b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-173.

На фиг.39a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-156; и на фиг.39b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-156.

Из этого примера ясно, что как «мода» размера частицы, так и распределение размеров частиц возрастали в виде функции растущей частоты гармонической волны переменного тока в условиях этого примера.

Пример 14

Изготовление нанокристаллов/суспензий нанокристаллов на основе золота (GB-166-синусоида, GB-165-квадратная и GB-162-треугольная)

В основном в этом примере использовали такую же производственную схему, которую использовали для получения GB-134 в примере 16, и для краткости особенности использованного лоткового аппарата рассмотрены подробно в том примере. Основное отличие в получении суспензий или коллоидов в этом примере заключалось в том, что генерировали три различных типа формы волны (т.е. синусоида, квадратная и треугольная волны) посредством генератора функции BK Precision 4040 20MHz 501FG. Выходную форму волны подавали в программируемый источник переменного тока Chroma 61604 501AC. Подаваемое напряжение для гармонических волн («SI») и прямоугольных волн («SQ») составляло 300 В, тогда как подаваемое напряжение для треугольной формы волны («TR») составляло 250 В. Каждая из этих форм волны представлена на фиг.41. В частности, для GB-166 использовали гармоническую волну; для GB-165 использовали прямоугольную волну; и для GB-162 использовали треугольную волну в качестве электрических вводов на электроды 5a/5b.

На фиг.42a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-166; и на фиг.42b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-166.

На фиг.43a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-165; и на фиг.43b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-165.

На фиг.44a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-162; и на фиг.44b представлена гистограмма

распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-162.

Пример 15

Изготовление наночастиц/суспензий наночастиц на основе золота (GB-163 и GB-164)

5 В основном в этом примере использовали такую же производственную схему, которую использовали для получения GB-134 в примере 16, и для краткости особенности использованного лоткового аппарата рассмотрены подробно в том примере. Основное отличие в получении суспензий или коллоидов в этом примере состояло в том, что использовали два различных коэффициента заполнения для треугольной формы волны из генератора волны сигнала 501FG и программируемого источника переменного тока 501AC (т.е. рассмотрен в примере 14). Подаваемое напряжение для каждой треугольной формы волны составляло 250 В. В частности, для каждого из GB-166 и GB-164 использовали треугольные формы волн TR-I, TR-2 и TR-3, представленные на фиг.45, в качестве электрических вводов на электроды 5a/5b. Форма волны TR-2 представляла 15 максимальный коэффициент заполнения, тогда как TR-3 представляла минимальный коэффициент заполнения.

На фиг.46a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-163; и на фиг.46b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов 20 золота из суспензии GB-163.

На фиг.47a приведена представительная ТЭМ микрофотография нанокристаллов золота, высушенных из суспензии GB-164; и на фиг.47b представлена гистограмма распределения размеров частиц на основе ТЭМ измерений высушенных нанокристаллов золота из суспензии GB-164.

25 Пример 16

Изготовление нанокристаллов/суспензий нанокристаллов на основе золота (GB-134); (GB-098, GB-113 и GB-118); (GB-120 и GB-123); (GB-139); (GB-141 и GB-144); (GB-079, GB-089 и GB-062) и (GB-076 и GB-077)

В основном в этом примере 16 использовали определенные варианты осуществления изобретения, связанные с аппаратами, в целом представленными на фиг.20c-h, 21b-g и 22b. Дополнительно, в таблице 5 объединены ключевые параметры обработки, использованные в сочетании с фиг.20c-h, 21b-g и 22b. Также в таблице 5 раскрыты 1) получаемая «м.д.» (т.е. концентрации наночастиц золота), 2) одно число для «гидродинамических радиусов», взятое из среднего для трех наивысших пиков 35 амплитуды, представленных на каждой из фиг.49c-61 (рассмотрено ниже в настоящем документе) и 3) «средний диаметр по ТЭМ», который представляет собой моду, соответствующую диаметру частицы, который встречается наиболее часто, которую определяли посредством ТЭМ гистограмм, представленных на фиг.49b-61b. Эти определения физических характеристик осуществляли, как обсуждалось в другом месте 40 в настоящем документе.

Таблица 5 (с. 1 из 2)

Идентификатор эксперимента		GB-134	GB-098	GB-113	GB-118	GB-120	GB-123	GB-139
Скорость потока	Входной (мл/мин)	150	150	150	150	150	150	150
	Выходной (мл/мин)	110	110	110	110	110	110	110
Напряжение	Комплект № 1	750	750	750	750	750	750	750
	Комплект № 2	300	297	300	300	300	300	300
	Комплекты № 3-9	300	297	300	300	300	300	300
Усилитель обработки: NaHCO ₃ (мг/мл)		0.53	0.40	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53
Диаметр провода (мм)		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Контакт «VL» (дюймы/мм)		.75/19	1/25	0.5/13	0.5/13	0.5/13	0.5/13	0.75/19
Фиг. с конфигурацией электрода		17b	17b	17b	17c	17b	17b	17d
Полученное Au, м.д.		8.9	8.0	10.3	9.3	10.4	10.1	10.0
Выходная температура °C при 32		85	93	88	86	84	93	87
Размеры	Фиг. с плазмой 4	18a	18a	18a	18a	18a	18a	18a
	Фиг. процессов	20h,21e	20f,21b	20f,21b	20f,21b	20g,21d	20g,21d	20c,20h 21e,21f,21g
	M1 (дюймы/мм)	2/51	1/25	2/51	2/51	3.5/89	2/51	2/51
	M2 (дюймы/мм)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
	LT (дюймы/мм)	36/914	48/1219	36/914	36/914	36/914	36/914	36/914
	d (дюймы/мм)	.75/19	1/25	0.5/13	0.5/13	0.5/13	0.5/13	0.75/19
S (дюймы/мм)		1.5/38.1	3/76.2	2.5/63.5	2.5/63.5	2.5/63.5	2.5/63.5	1.5/38.1
Ток электрода (А)		0.56	0.53	0.53	0.52	0.51	0.48	Фиг. 54d
Общее потребление тока (А)		нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Гидродинамический радиус (нм)		16.2	20.02	12.8	12.3	12.8	12.8	15.9
Средний диаметр по ТЭМ (нм)		17.48	20.03	13.02	12.06	13.34	13.65	13.97
«с-с» (мм)		76	83	83	83	83	83	83
Комплект № 1	№ электрода	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a
	«x» (дюймы/мм)	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
	№ электрода	5a	5a	5a	5a	5a	5a	5a
	«с-с» (мм)	89	83	89	89	89	89	83
Комплект № 2	№ электрода	5b	5b	5b	5b	5b	5b	5b
	«x» (дюймы/мм)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
	№ электрода	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'
	«с-с» (мм)	38	76	59	56	57	38	76
Комплект № 3	№ электрода	5c	5c	5c	5c	5c	5c	5c
	№ электрода	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'
	«с-с» (мм)	38	105	60	59	64	38	76
	№ электрода	5d	5d	5d	5d	5d	5d	5d
Комплект № 4	№ электрода	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'
	«с-с» (мм)	89	143	70	68	70	44	127
	№ электрода	5e	5e	5e	5e	5e	5e	5e
	№ электрода	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'
Комплект № 5	«с-с» (мм)	89	165	84	103	70	51	127
	№ электрода	5f	5f	5f	5f	5f	5f	5f
	№ электрода	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'
	«с-с» (мм)	89	178	108	102	64	54	127
Комплект № 6	№ электрода	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
	№ электрода	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'
	«с-с» (мм)	178	178	100	100	76	54	216
	№ электрода	5h	5h	5h	5h	5h	5h	5h
Комплект № 7	№ электрода	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'
	«с-с» (мм)	89	216	127	135	76	57	83
	№ электрода	нет данных	5i	5i	5i	5i	5i	нет данных
	№ электрода	нет данных	5i'	5i'	5i'	5i'	5i'	нет данных
«с-с» (мм)		нет данных	76	191	178	324	464	нет данных

Таблица 5 (с. 2 из 2)

Идентификатор эксперимента		GB-141	GB-144	GB-079	GB-089	GB-062	GB-076	GB-077
Скорость потока	Входной (мл/мин)	150	110	150	150	150	150	150
	Выходной (мл/мин)	110	62	110	110	110	110	110
Напряжение	Комплект № 1	750	750	750	750	750	750	750
	Комплект № 2	299	299	255	255	750	750	750
	Комплекты № 3-9	299	299	255	255	249	306	313
Усилитель обработки: NaHCO ₃ (мг/мл)		0.53	0.53	0.40	0.40	0.40	0.53	0.40
Диаметр провода (мм)		1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Контакт «WL» (дюймы/мм)		0.5/13	0.5/13	2/51	2/51	2/51	1/25	1/25
Фиг. с конфигурацией электрода		17d	17d	17b	17b	17b	17b	17b
	Полученное Au, м.д.	10.1	20.2	10.8	12.4	16.7	7.8	7.5
Выходная температура °C при 32		86	89	94	99	95	98	97
Размеры	Фиг. с плазмой 4	18a	18a	18a	18a	18b	18b	18b
	Фиг. процессов	20c,20h 21e,21f,21g	20c,20h 21e,21f,21g	20d,21c	20d,21c	20e,21c	20e,22b	20e,22b
	M1 (дюймы/мм)	2/51	2/51	1/25	0.75/19	1/25	2.7/68. 6	2.7/68. 6
	M2 (дюймы/мм)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	0.5/13	0.5/13
	LT (дюймы/мм)	36/914	36/914	24/610	24/610	24/610	24/610	24/610
	d (дюймы/мм)	0.5/13	0.5/13	2/51	2/51	2/51	1/25	1/25
	S (дюймы/мм)	1.5/38.1	1.5/38.1	3.3/83. 8	3.3/83. 8	3.3/83. 8	3.5/88. 9	3.5/88. 9
Ток электрода (А)		Фиг. 55d	Фиг. 56d	0.66	нет данных	0.7	0.51	0.48
Общее потребление тока (А)		нет данных	нет данных	11.94	8.98	12.48	13.62	12.47
Гидродинамический радиус (нм)		26.2	16.4	14.9	17.2	17.0	9.7	11.5
Средний диаметр по ТЭМ (нм)		11.42	18.12	10.63	15.89	11.75	11.07	8.69
Комплект № 1	«с-с» (мм)	нет данных	83	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
	№ электрода	нет данных	1a	1a	1a	1a	1a	1a
	«х» (дюймы/мм)	нет данных	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
Комплект № 2	№ электрода	нет данных	5a	5a	5a	5a	5a	5a
	«с-с» (мм)	83	83	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
	№ электрода	5b	5b	5b	5b	1b	1b	1b
Комплект № 3	«х» (дюймы/мм)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
	№ электрода	5b'	5b'	5b'	5b'	5b	5b	5b
	«с-с» (мм)	76	76	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
Комплект № 4	№ электрода	5c	5c	5c	5c	5c	5c	5c
	№ электрода	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'
	«с-с» (мм)	76	76	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
Комплект № 5	№ электрода	5d	5d	5d	5d	5d	5d	5d
	№ электрода	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'
	«с-с» (мм)	127	127	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
Комплект № 6	№ электрода	5e	5e	5e	5e	5e	5e	5e
	№ электрода	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'
	«с-с» (мм)	127	127	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
Комплект № 7	№ электрода	5f	5f	5f	5f	5f	5f	5f
	№ электрода	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'
	«с-с» (мм)	127	127	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
Комплект № 8	№ электрода	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
	№ электрода	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'
	«с-с» (мм)	216	216	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
Комплект № 9	№ электрода	5h	5h	5h	5h	5h	5h	5h
	№ электрода	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'
	«с-с» (мм)	83	83	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
Комплект № 9	№ электрода	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	5i	5i	5i
	№ электрода	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	5i'	5i'	5i'

«с-с» (мм)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	n/m	n/m	n/m

Все лотковые элементы 30a' и 30b' на указанных выше фигурах изготавливали из

плексигласа толщиной $\frac{1}{8}$ дюйма (приблизительно 3 мм) и поликарбоната толщиной $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6 мм), соответственно. Опорную структуру 34 (не показана на многих фигурах, но рассмотрена в другом месте в настоящем документе) также изготавливали из плексигласа, который имел толщину приблизительно $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6-7 мм). В отличие от вариантов осуществления, представленных на фиг.19а и 19b, каждый лотковый элемент 30а представлял собой единое целое с лотковым элементом 30b' и, таким образом, обозначен 30а' (например, после лоткового элемента 30а не предусмотрены отдельные накачивающие средства, как в определенных предшествующих примерах). Форма в поперечном сечении каждого лоткового элемента 30а', использованного в этом примере, соответствовала той форме, которая представлена на фиг.10b (т.е. представляла собой поперечное сечение в форме трапеции). Соответственные размеры для каждой части лоткового элемента 30b' представлены в таблице 5 в виде «M1» (т.е. внутренняя ширина лотка во входной части лоткового элемента 30b'), «M2» (т.е. внутренняя ширина лотка в выходной части лоткового элемента 30b'), «L_T» (т.е. поперечная длина или длина потока лоткового элемента 30b'), «S» (т.е. высота лоткового элемента 30b') и «d» (т.е. глубина жидкости 3 дюйма внутри лоткового элемента 30b'). В некоторых вариантах осуществления расстояние «M», разделяющее боковые части «S», «S'» (относится к фиг.10а) лоткового элемента 30b', было одинаковым. В этих случаях в таблице 5 представлены значения размеров только для «M1», а вход для «M2» представлен как «нет данных». Другими словами, некоторые лотковые элементы 30b' заужены вдоль их продольной протяженности, и в других случаях лотковые элементы 30b' по существу прямые вдоль их продольной протяженности. Толщина каждой части боковой стенки также составляла приблизительно $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6 мм). Три различные продольные протяженности «L_T» представлены для лотковых элементов 30b' (т.е. 610 мм, 914 мм или 1219 мм), однако другие длины L_T следует рассматривать в качестве входящих в границы и пределы лотка по изобретению.

В таблице 5 показано, что усилитель обработки NaHCO₃ добавляли в очищенную воду (рассмотрена в другом месте в настоящем документе) в количествах приблизительно или 0,4 мг/мл или 0,53 мг/мл. Следует понимать, что другие количества этого усилителя обработки также работают внутри границ и пределов изобретения. Смесь очищенная вода/NaHCO₃ использовали в качестве жидкости 3, подаваемой в лотковый элемент 30а'. Глубина «d» жидкости 3' в лотковом элементе 30а' (т.е. где формировали плазму(ы) 4) составляла от приблизительно $\frac{7}{16}$ дюйма до приблизительно $\frac{1}{2}$ дюйма (от приблизительно 11 мм до приблизительно 13 мм) в различных точках вдоль лоткового элемента 30а'. Глубиной «d» частично управляли посредством использования дамбы 80 (представлена на фиг.18а и 18b). В частности, дамба 80 предусмотрена около выпускного конца 32 лоткового элемента 30а' и помогала в создании глубины «d» (представлена на фиг.10b как «d»), приблизительно равной $\frac{7}{16}$ - $\frac{1}{2}$ дюйма (приблизительно 11-13 мм). Высота «j» дамбы 80 составляла приблизительно $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6 мм) и продольная протяженность «k» составляла приблизительно $\frac{1}{2}$ дюйма (приблизительно 13 мм). Ширина (не показана) полностью пересекала нижний размер «R» лоткового элемента 30а'. Соответственно, общий объем жидкости 3' в лотковом элементе 30а' во время его работы, составлял от приблизительно 2,14 дюйма³ (приблизительно 35 мл) до приблизительно 0,89 дюйма³ (приблизительно

14,58 мл).

Скорость потока жидкости 3' в лотковом элементе 30a', а также в лотковом элементе 30b' составляла приблизительно 150 мл/мин для всех сформированных образцов, кроме одного (т.е. GB-144, который составлял приблизительно 110 мл/мин), и скорость потока, выходящего из лоткового элемента 30b' в точке 32, составляла приблизительно 110 мл/мин (т.е. вследствие испарения) для всех образцов, за исключением GB-144, который имел приблизительно 62 мл/мин. Количество испарения, которое возникало в GB-144 составляло больший процент, чем у других образцов, поскольку время воздействия жидкости 3'' в лотковом элементе 30b' было больше по отношению к другим образцам, полученным в соответствии с этим вариантом осуществления. Другие подходящие скорости потока следует рассматривать в качестве входящих в границы и пределы изобретения.

Такой поток жидкости 3' достигали посредством использования привода насоса 40 Masterflex® L/S, рассчитанного на 0,1 лошадиной силы, 10-600об/мин. Насос 40 Masterflex® имел номер модели 77300-40. Привод насоса содержал насосную насадку, также выполненную в Masterflex®, известную как Easy-Load модель № 7518-10. В общих чертах, насадка для насоса 40 известна как перистальтическая насадка. Насосом 40 и насадкой управляли посредством цифрового модульного привода Masterflex® LS. Цифровой модульный привод имеет номер модели 77300-80. Точные настройки цифрового модульного привода составляли, например, 150 миллилитров в минуту для всех образцов, за исключением GB-144, который имел, например, 110 мл/мин. Трубку Tygon® диаметром ¼ дюйма (т.е. размер 06419-25) помещали в перистальтическую насадку. Трубка изготовлена в Saint Gobain для Masterflex®. Один конец трубки доставляли к первому концу 31 лоткового элемента 30a' с помощью средства рассеивания потока, расположенного в нем. Средство рассеивания потока обеспечивает минимизацию возмущения и пузырьков в воде 3, подаваемой в лотковый элемент 30a', а также любых пульсирующих состояний, генерируемых перистальтическим насосом 40. В этом отношении небольшой резервуар выполнял функцию средства рассеивания и был предоставлен вертикально в точке над концом 31 лоткового элемента 30a', так что когда происходило переполнение резервуара, возникал относительно равномерный поток жидкости 3' в конец 31 лоткового элемента 30a' в форме V.

В таблице 5 показано, что имел место комплект одиночных электродов 1a/5a или два комплекта электродов 1a/5a, которые использовали в этом примере 18. Плазму(ы) 4 создавали с использованием электрода 1, похожего по форме на то, что представлено на фиг.5e, и весившего приблизительно 9,2 г. Этот электрод состоял из золота 99,95% чистоты. Другой электрод 5a содержал пластину платины в форме прямоугольного треугольника размерами приблизительно 14 мм × 23 мм × 27 мм и приблизительно 1 мм в толщину и был погружен в жидкость 3' приблизительно на 9 мм. Все другие применимые условия экспериментов представлены в таблице 5.

Как показано на фиг.20c-h, выходящий поток из лоткового элемента 30a' представлял собой кондиционированную жидкость 3', и эта кондиционированная жидкость 3' текла непосредственно во второй лотковый элемент 30b'. Второй лотковый элемент 30b', представленный на фиг.21b-g и 22b, имел размеры, как приведено в таблице 5. Этот лотковый элемент 30b' содержал от приблизительно 600 мл жидкости 3'' до приблизительно 1100 мл в зависимости от размеров лотка и глубины «d''» жидкости 3'' в нем. В таблице 5, в связи с фиг.20c-h, 21b-g и 22b, представлено множество различных конфигураций электродов. Например, в предшествующих примерах в настоящем документе раскрыто использование четырех комплектов электродов 5/5, с одним

комплект электродов 1/5. В этом примере использовали или восемь или девять комплектов электродов (например, один комплект 1/5 и семь или восемь комплектов 5/5'; или два комплекта 1/5 и семь комплектов 5/5'). Каждый комплект электродов 5/5' содержал золотой провод 99,99% чистоты диаметром приблизительно или 0,5 мм или 1,0 мм, как приведено в таблице 5. Длина каждого проводного электрода 5, которая находилась в контакте с жидкостью 3'' (приведена как «W_L» в таблице 5), составляла от приблизительно 0,5 дюйма (приблизительно 13 мм) до приблизительно 2,0 дюйма (приблизительно 51 мм). Использовали две различных конфигурации комплектов электродов 5/5'. На фиг.21b, 21c, 21e, 21f, 21g и 22b представлены комплекты электродов 5/5', ориентированные вдоль плоскости (например, расположенные в форме линии вдоль направления потока жидкости 3''). При этом на фиг.21d показано, что комплекты электродов 5/5' поворачивали приблизительно на 90° по отношению к указанным выше комплектам электродов 5/5'. Кроме того, в вариантах осуществления, представленных на фиг.20a-20h, показаны комплекты электродов 1/5 и 5/5', все расположены вдоль одной и той же плоскости. Однако, следует понимать, что воображаемая плоскость, создаваемая между электродами в каждом комплекте электродов 1/5 и/или 5/5', может быть параллельна направлению потока жидкости 3'' или перпендикулярна направлению потока жидкости 3'' или находиться под углом по отношению к направлению потока жидкости 3''.

Относительно фиг.20c-h, 21b-g и 22b, каждый отдельный комплект электродов 5/5' (например, комплект 2, комплекты 3-8 или комплект 9) электрически соединены с трансформаторными устройствами 50 и 50a, как показано здесь. В частности, трансформаторы 50 и 50a были электрически соединены с каждым комплектом электродов в соответствии со схемой соединений, представленной на фиг.20c-h. Точная разводка варьировала от примера к примеру, и за конкретной информацией об электрических соединениях следует обратиться к фиг.20c-20g. В большинстве случаев каждое трансформаторное устройство 50, 50a соединяли с отдельной входной линией переменного тока, которая была на 120° смещена по фазе по отношению к каждой другой. Трансформаторы 50 и 50a были электрически соединены таким образом, чтобы не перегружать одиночную электрическую цепь и вызывать, например, размыкание в расположенном ближе ко входу прерывателе цепи (например, при использовании в этих условиях одиночный трансформатор 50/50a мог потреблять достаточно тока, чтобы вызвать электрические неисправности на входе). Каждый трансформатор 50/50a представлял собой регулируемый трансформатор переменного тока, сконструированный из одной катушки/намотки провода. Эта намотка выполняет функцию части как первичной, так и вторичной намотки. Входное напряжение подавали на фиксированную часть намотки. Выходное напряжение снимали между одним концом намотки и другим соединением вдоль намотки. Обнажив часть намотки и создав вторичное соединение с использованием контактной щетки, можно получить непрерывно переменное отношение. Отношение выходного напряжения ко входному напряжению равно отношению числа витков намотки, с которой они связаны. В частности, каждый трансформатор представлял собой регулятор напряжения Mastech TDGC2 5 кВА, 10А с выходным напряжением 0-250 В.

Таблица 5 связана с каждым комплектом электродов по «№ комплекта» (например, от «комплекта 1» до «комплекта 9»). Каждый электрод из комплекта электродов 1/5 или 5/5 работал внутри заданного конкретного диапазона напряжений. Напряжения, перечисленные в таблице 5, представляют собой напряжения, использованные для каждого комплекта электродов. Также представлено расстояние «с-с» (как показано

на фиг.14) от линии центров каждого комплекта электродов до смежного комплекта электродов. Кроме того, также представлено расстояние «х», связанное с каждым использованным электродом 1. Для электрода 5 не приведено расстояние «х». Образец GB-118 имел компоновку электрода 5a/5b, немного отличающуюся от других примеров в настоящем документе. В частности, кончики или концы 5t и 5t' электродов 5a/5b, соответственно, располагали ближе друг к другу, чем другие части электродов 5a/5b.

Расстояние «dt» между кончиками 5t и 5t' варьировало между приблизительно $\frac{7}{16}$ дюйма (приблизительно 1,2 см) и приблизительно 2 дюймами (приблизительно 5 см). Другие значимые параметры также приведены в таблице 5.

Все материалы для электродов 1/5 получали из ESPI с адресом 1050 Benson Way, Ashland, Oregon 97520. Все материалы для электродов 5/5 в экспериментах GB-139, GB-141, GB-144, GB-076, GB-077, GB-079, GB-089, GB-098, GB-113, GB-118, GB-120 и GB-123 получали из Alfa Aesar с адресом 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835. Все материалы для электродов 5/5 в эксперименте GB-062 получали из ESPI, 1050 Benson Way, Ashland, Oregon 97520.

На фиг.49a-61a приведены две представительные ТЭМ микрофотографии для каждого нанокристалла золота, высушенного из каждой суспензии или коллоида, указанного в таблице 5 и сформированного в соответствии с примером 16.

На фиг.49b-61b представлены измеренные распределения размеров нанокристаллов золота, измеренные с использованием прибора ТЭМ/программного обеспечения, рассмотренного ранее в примерах 5-7, для каждого высушенного раствора или коллоида, указанного в таблице 5 и сформированного в соответствии с примером 16.

На фиг.49c-61c представлены графические наборы данных об измерении динамического рассеяния света для нанокристаллов (т.е. гидродинамические радиусы), полученный в соответствии с каждой суспензией или коллоидом, указанным в таблице 5 и сформированным в соответствии с примером 16. Следует отметить, что информация динамического рассеяния света о размере частицы отличается от измеренных по ТЭМ гистограмм, поскольку динамическое рассеяние света использует алгоритмы, которые допускают, что все частицы являются сферами (которыми они не являются), а также измеряет гидродинамический радиус (например, влияние частиц на воду также определяют и приводят в дополнение к фактическим физическим радиусам частиц). Соответственно, не удивительно, что существует разница в приведенных размерах частиц между тем, что приведено в данных ТЭМ гистограммы, и тем, что приведено в данных о динамическом рассеянии света, так же, как в других примерах, включенных в настоящий документ.

Далее дана ссылка на фиг.20c, 20h, 21e, 21f и 20g, которые являются представительными структурами, которые использовали для получения образцов GB-139, GB-141 и GB-144. Лотковый элемент 30b', использованный для получения этих образцов отличался от других лотковых элементов 30b', использованных в примере 16, поскольку 1) все восемь комплектов электродов 1/5 и 5/5 соединяли с устройствами управления 20 и 20a-20g (т.е. см. фиг.20h), которые автоматически корректировали высоту, например, каждого электрода 1/5 или 5/5 в каждом комплекте электродов 1/5; и 2) охватывающие приемные трубки o5a/o5a'-o5g/o5g', которые соединяли с нижней частью лоткового элемента 30b' так, что электроды в каждом комплекте электродов 5/5 можно было разъемно вставить в каждую охватывающую приемную трубку o5, когда и если желательно. Каждую охватывающую приемную трубку o5 выполняли из поликарбоната, и она имела внутренний диаметр приблизительно $\frac{1}{8}$ дюйма

(приблизительно 3,2 мм) и ее фиксировали на месте посредством раствора клея к нижней части лоткового элемента 30b'. Отверстия в дне лоткового элемента 30b' позволяли фиксировать наружный диаметр каждой трубки о5 в нем так, что один конец трубки о5 был заподлицо с поверхностью нижней части лотка 30b'. Внутренние диаметры

5 трубок о5 эффективно предотвращали проникновение любых значительных количеств жидкости 3'' в охватывающую приемную трубку о5. Однако некоторая жидкость могла попадать во внутреннюю часть одной или нескольких охватывающих приемных трубок о5. Длина или вертикальная высота каждой охватывающей приемной трубки о5,

10 использованной в этом примере, составляла приблизительно 6 дюймов (приблизительно 15,24 см), однако большие или меньшие длины попадают в границы и пределы этого раскрытия. Кроме того, несмотря на то, что охватывающие приемные трубки о5 представлены в виде впоследствии прямых, такие трубки могут быть изогнуты в форме J или U так, что при желании их отверстия, расположенные далеко от лоткового элемента 30b', могут располагаться выше верхней поверхности жидкости 3''.

15 Как показано на фиг.21e, f и g, каждый электрод 5/5' сначала помещали в контакт с жидкостью 3'' так, что он немного входил в охватывающую приемную трубку о5. После определенной длительности процесса металлическое золото удаляли с каждого проводного электрода 5, что вызывало истончение электрода 5 (т.е. он становился меньше в диаметре), которое изменяло, например, плотность тока и/или скорость

20 формирования наночастиц золота. Соответственно, электроды 5 перемещали в направлении охватывающих приемных трубок о5, в результате чего получали свежие и более толстые электроды 5, входящие в жидкость 3'' в части ее верхней поверхности. По существу профиль эрозии или эффект заострения формировался на электродах 5 по прохождении некоторого количества времени обработки (т.е. части провода около

25 поверхности жидкости 3'' типично были толще, чем части около охватывающих приемных трубок о5), и такой профиль или заострение проводного электрода мог оставаться по существу постоянным на протяжении всего процесса получения, при желании приводя к по существу идентичному продукту, получаемому в любой момент времени после исходной предравновесной фазы во время производственной

30 эксплуатации, например, позволяющей процессу соответствовать cGMP по текущим руководствам FDA и/или ISO 9000.

Движение электродов 5 внутрь охватывающих приемных трубок о5 может происходить посредством мониторинга различных конкретных параметров процесса, которые изменяются в виде функции времени (например, ток, сила тока, концентрация

35 нанокристаллов, оптическая плотность или цвет, проводимость, pH и т.д.) или их можно перемещать на предварительно определяемое количество в различные интервалы времени, чтобы в результате получить фиксированную скорость движения, независимо от того, что может быть более удобным при совокупности условий обработки. В этом отношении на фиг.54d, 55d и 56d показано, что осуществляли мониторинг/управление

40 током в качестве функции времени для каждого из 16 электродов, использованных для получения образцов GB-139, GB-141 и GB-144, соответственно, обуславливая вертикальное перемещение электродов 5 внутрь охватывающих приемных трубок о5. При этих условиях обработки каждый электрод 5 перемещали со скоростью приблизительно 3/4 дюйма каждые 8 часов (приблизительно 2,4 мм/час), чтобы

45 поддерживать токи, приведенные на фиг.54d, 55d и 56d. На фиг.55d и 56d приведены типичный подъем или предравновесная фаза, где ток начинается приблизительно с 0,2-0,4 А и растет до приблизительно 0,4-0,75 после приблизительно 20-30 минут. Образцы собирали только в равновесной фазе. Предравновесная фаза происходит, поскольку,

например, концентрация нанокристаллов, образуемых в жидкости 3", возрастает в качестве функции времени до тех пор, пока концентрация не достигнет равновесных условий (например, по существу постоянные условия зародышеобразования и роста внутри аппарата), эти равновесные условия остаются по существу постоянными в течение оставшейся части обработки вследствие управления процессами, описанными в настоящем документе.

Спектры поглощения энергии получали для образцов в примере 16 посредством использования UV-VIS спектроскопии. Эту информацию получали с использованием двухлучевой сканирующей монохроматической системы, способной сканировать диапазон длин волн от 190 нм до 1100 нм. Для проведения абсорбционной спектроскопии использовали спектрометр в видимом УФ Jasco V-530. Аппаратуру настраивали для обеспечения измерения жидких образцов с низкой концентрацией, используя один из нескольких сплавленных кварцевых держателей образцов или «кювет». Различные кюветы позволяли собирать данные при оптическом пути через образец 10 мм, 1 мм или 0,1 мм. Данные получали в определенном диапазоне длин волн с использованием детектора 250-900 нм со следующими параметрами; полоса пропускания 2 нм с шагом данных 0,5 нм, кремниевый фотодиод с водяным базовым фоном. В качестве основных источников энергии использовали как дейтериевый (D2), так и галогеновый (WI) источник со скоростью сканирования 400 нм/мм. Оптические пути этих спектрометров настраивали так, чтобы позволить энергетическому пучку пройти через центр кюветы с образцом. Получение образцов ограничивалось заполнением и надеванием крышек на кюветы, а затем образцы физически помещали в держатель кюветы внутри полностью закрытого отсека для образцов. Определяли оптическое поглощение энергии материалами, представляющими интерес. Выходные данные измеряли и отображали в виде единиц поглощения (по закону Бера-Ламберта) в зависимости от длины волны.

Спектральные паттерны в видимом УФ диапазоне получали для каждого раствора/коллоида, полученного в примере 16.

В частности, на фиг.61d представлены спектральные паттерны в видимом УФ каждой из 14 суспензий/коллоидов, (GB-134) (GB-098, GB-113 и GB-118); (GB-120 и GB-123); (GB-139); (GB-141 и GB-144); (GB-079, GB-089 и GB-062); и (GB-076 и GB-077) внутри диапазона длин волн приблизительно 250-750 нм.

На фиг.61e представлен спектральный паттерн в видимом УФ для каждой из 14 суспензий/коллоидов в диапазоне длин волн приблизительно 435-635 нм.

В основном, спектроскопия в видимом УФ представляет собой измерение длины волны и интенсивности поглощения ближнего УФ и видимого света образцом. Ультрафиолет и видимый свет обладают достаточной энергией, чтобы переводить внешние электроны на более высокие энергетические уровни. Спектроскопию в видимом УФ можно применять к молекулам и неорганическим ионам или комплексам в растворе или суспензии.

Спектры в видимом УФ имеют обширные признаки, которые можно использовать для идентификации образцов, а также их можно использовать для количественных измерений. Концентрацию анализируемого вещества в растворе можно определить посредством измерения поглощения при некоторой длине волны и применения закона Ламберта-Бера.

Пример 17

Изготовление нанокристаллов/суспензий нанокристаллов на основе золота GB-056

В основном, в примере 17 использовали определенные варианты осуществления изобретения, связанные с аппаратами, в целом представленными на фиг.17a, 18a, 20b и

22a. Лотковые элементы 30a (30a') и 30b выполняли из плексигласа толщиной $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6 мм) и поликарбоната толщиной $\frac{1}{8}$ дюйма (приблизительно 3 мм), соответственно. Опорную структуру 34 также изготавливали из плексигласа, который имел толщину приблизительно $\frac{1}{4}$ дюйма (толщину приблизительно 6-7 мм). Как показано на фиг.20b, лотковый элемент 30a объединяли с лотковым элементом 30b' и обозначали 30a' (например, после лоткового элемента 30a не предусмотрены отдельные накачивающие средства, как в определенных предшествующих примерах). Форма в поперечном сечении лоткового элемента 30a', как показано на фиг.18a и 20b, соответствует той форме, которая представлена на фиг.10b (т.е. усеченная «V»). Часть основания «R» усеченной «V» составляла приблизительно 0,5 дюйма (приблизительно 1 см), и каждая боковая часть «S», «S'» составляла приблизительно 1,5 дюйма (приблизительно 3,75 см). Расстояние «M», разделяющее боковые части «S», «S'» лоткового элемента 30a в форме V, составляло приблизительно $2\frac{1}{4}-2\frac{5}{16}$ дюйма (приблизительно 5,9 см) (измеряли от внутренней поверхности до внутренней поверхности). Толщина каждой части боковой стенки также составляла приблизительно $\frac{1}{8}$ дюйма (приблизительно 3 мм). Продольная протяженность «L_T» (относится к фиг.11a) лоткового элемента 30a' в форме V составляла приблизительно 1 фут (приблизительно 30 см) от точки 31 до точки 32.

Очищенную воду (рассмотрена в другом месте в настоящем документе) смешивали приблизительно с 0,396 г/л NaHCO₃ и использовали в качестве жидкости 3, подаваемой на вход в лотковый элемент 30a'. Глубина «d» (относится к фиг.10b) жидкости 3' в лотковом элементе 30a' в форме V составляла от приблизительно $\frac{7}{16}$ дюйма до приблизительно $\frac{1}{2}$ дюйма (от приблизительно 11 мм до приблизительно 13 мм) в различных точках вдоль лоткового элемента 30a'. Глубину «d» частично контролировали посредством использования дамбы 80 (представлена на фиг.18a). В частности, дамбу 80 предоставляли около конца 32, и она помогала создать глубину «d» (представлена на фиг.10b), приблизительно равную $\frac{7}{16}-\frac{1}{2}$ дюйма (приблизительно 11-13 мм). Высота «j» дамбы 80 составляла приблизительно $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6 мм) и продольная протяженность «k» составляла приблизительно $\frac{1}{2}$ дюйма (приблизительно 13 мм). Ширина (не показана) полностью пересекала нижний размер «R» лоткового элемента 30a'. Соответственно, общий объем жидкости 3' в лотковом элементе 30a' в форме V во время его работы составлял приблизительно 2,14 дюйма³ (приблизительно 35 мл).

Скорость потока жидкости 3' в лотковом элементе 30a' составляла приблизительно 150 мл/мин, а скорость потока, выходящего из лоткового элемента 30b', в точке 32 составляла приблизительно 110 мл/мин (т.е. вследствие испарения). Такой поток жидкости 3' достигали посредством использования привода насоса 40 Masterflex® L/S, рассчитанного на 0,1 лошадиной силы, 10-600об/мин. Насос 40 Masterflex® имел номер модели 77300-40. Привод насоса содержал насосную насадку, также выполненную в Masterflex®, известную как Easy-Load модель № 7518-10. В общих чертах, насадка для насоса 40 известна как перистальтическая насадка. Насосом 40 и насадкой управляли посредством цифрового модульного привода Masterflex® LS. Цифровой модульный привод имеет номер модели 77300-80. Точные настройки цифрового модульного привода составляли, например, 150 миллилитров в минуту. Трубку Tygon® диаметром $\frac{1}{4}$ дюйма (т.е. размер 06419-25) помещали в перистальтическую насадку. Трубка изготовлена в

Saint Gobain для Masterflex®. Один конец трубки доставляли к первому концу 31 лоткового элемента 30a' с помощью средства рассеивания потока, расположенного в нем. Средство рассеивания потока обеспечивает минимизацию возмущения и пузырьков в воде 3, подаваемой в лотковый элемент 30a', а также любых пульсирующих состояний, генерируемых перистальтическим насосом 40. В этом отношении небольшой резервуар выполнял функцию средства рассеивания и был предоставлен вертикально в точке над концом 31 лоткового элемента 30a', так что когда происходило переполнение резервуара, возникал относительно равномерный поток жидкости 3' в конец 31 лоткового элемента 30a' в форме V.

В этом примере 17 использовали комплект одиночных электродов 1a/5a. Плазму 4 создавали с использованием электрода 1, похожего по форме на тот, что представлен на фиг.5e, и весившего приблизительно 9,2 г. Этот электрод состоял из золота 99,95% чистоты. Другой электрод 5a содержал пластину платины в форме прямоугольного треугольника размерами приблизительно 14 мм × 23 мм × 27 мм и приблизительно 1 мм в толщину и был погружен в жидкость 3' приблизительно на 9 мм. Все другие применимые условия экспериментов представлены в таблице 10.

Как показано на фиг.20b, выходной поток из лоткового элемента 30a' представлял собой кондиционированную жидкость 3', и эта кондиционированная жидкость 3' текла непосредственно во второй лотковый элемент 30b'. Второй лотковый элемент 30b', представленный на фиг.22a, имел высоту приблизительно 3,75 дюйма, ширину приблизительно 3,75 дюйма на его конце 32 и ширину приблизительно 1 дюйм на его конце 31. Этот лотковый элемент 30b' содержал приблизительно 1450 мл жидкости 3'', которая имела глубину приблизительно 2,5 дюйма. В этом примере каждый из четырех комплектов электродов 5a, 5a'-5d, 5d' содержал золотой провод 99,95% чистоты диаметром приблизительно 0,5 мм. Длина каждого провода 5 составляла приблизительно 5 дюймов (приблизительно 12 см). Жидкость 3'' имела глубину приблизительно 2,5 дюйма (приблизительно 6 см) и в нее было погружено приблизительно 4,25 дюйма (приблизительно 11 см) провода в форме j. Каждый комплект электродов 5b, 5b'-5e, 5e' имел форму, похожую на «J», как показано на фиг.17a. Расстояние «g», представленное на фиг.17a, составляло приблизительно 1-8 мм.

Относительно фиг.20b и 22a, 4 отдельных комплекта электродов (комплект 2, комплект 3, комплект 4 и комплект 5) присоединяли к 2 отдельным трансформаторным устройствам 50 и 50a, как показано на фиг.20b. В частности, трансформаторы 50 и 50a были электрически соединены с каждым комплектом электродов в соответствии со схемой соединений, представленной на фиг.19a. Каждое трансформаторное устройство 50, 50a соединяли с отдельной входной линией переменного тока, которая была на 120° смещена по фазе по отношению друг к другу. Трансформаторы 50 и 50a были электрически соединены таким образом, чтобы не перегружать одиночную электрическую цепь и вызывать, например, размыкание в расположенном ближе ко входу прерывателе цепи (например, при использовании в этих условиях одиночный трансформатор 50/50a мог потреблять достаточно тока, чтобы вызвать электрические неисправности на входе). Каждый трансформатор 50/50a представлял собой регулируемый трансформатор переменного тока, сконструированный из одной катушки/намотки провода. Эта намотка выполняет функцию части как первичной, так и вторичной намотки. Входное напряжение подавали на фиксированную часть намотки. Выходное напряжение снимали между одним концом намотки и другим соединением вдоль намотки. Обнажив часть намотки и создав вторичное соединение с использованием контактной щетки, можно получить непрерывно переменное отношение. Отношение

выходного напряжения ко входному напряжению равно отношению числа витков намотки, с которой они связаны. В частности, каждый трансформатор представлял собой регулятор напряжения Mastech TDGC2 5 кВА, 10А с выходным напряжением 0-250 В.

- 5 Таблица 6 связана с каждым из 4 комплектов электродов по «№ комплекта». Каждый электрод 4 комплектов электродов работал внутри заданного конкретного диапазона напряжений. Фактические напряжения, перечисленные в таблице 10, составляли приблизительно 255 В. Также представлено расстояние «с-с» (как показано на фиг.14) от линии центров каждого комплекта электродов до смежного комплекта электродов.
- 10 Кроме того, также представлено расстояние «х», связанное с использованным электродом 1. Для электрода 5 расстояние «х» не приведено. Другие значимые параметры представлены в таблице 6.

 Все материалы для электродов 1/5 получали из ESPI с адресом 1050 Benson Way, Ashland, Oregon 97520.

15

20

25

30

35

40

45

5

Таблица 6

0,396 мг/мл NaHCO_3 (Au)

Идентификатор эксперимента: GB-056
 Скорость потока: 150 мл/мин
 Напряжение: 255 В
 NaHCO_3 : 0,396 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: J/J
 М.д.: 12

10

15

20

25

30

№ комплекта	№ электрода	Расстояние «С-С», дюймы/мм	Расстояние «Х», дюймы/мм	Напряжение	Поперечное сечение
1	1a 5a	4.5/114.3* 23/584.2**	0.25/6.35 нет данных	750 750	V
2	5b 5b'	2.5/63.5* 3.5/88.9	нет данных нет данных	255	Зауженное, глубиной 3 дюйма
3	5c 5c'	3.5/88.9	нет данных нет данных	255	
4	5d 5d'	3.5/88.9	нет данных нет данных	255	
5	5e 5e'	3.5/88.9 376.2**	нет данных нет данных	255	

Температура отточной воды 98°C

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

35

На фиг.100a-e приведены пять представительных ТЭМ микрофотографий нанокристаллов золота, высушенных из раствора/коллоида GB-056, сформированного в соответствии с примером 16.

40

На фиг.101a представлено измеренное распределение размеров нанокристаллов золота, высушенных из суспензии/коллоида, измеренное посредством использования прибора ТЭМ/программного обеспечения, которые рассмотрены ранее в примерах 5-7.

45

На фиг.101b графически представлены три набора данных об измерении динамического рассеяния света для нанокристаллов (т.е. гидродинамические радиусы), полученных в соответствии с этим примером 17. Отличается от измеренных по ТЭМ гистограмм, поскольку динамическое рассеяние света использует алгоритмы, которые

допускают, что все нанокристаллы являются сферами (которыми они не являются), а также измеряет гидродинамический радиус (например, влияние нанокристалла на воду также определяют и приводят в дополнение к фактическим физическим радиусам частиц). Соответственно, не удивительно, что существует разница в приведенных размерах нанокристаллов между тем, что приведено в данных ТЭМ гистограммы, и тем, что приведено в данных о динамическом рассеянии света, так же, как в других примерах, включенных в настоящий документ.

На фиг.102a-102d представлены дополнительные представительные ТЭМ микрофотографии той же суспензии/коллоида GB-056, полученных в соответствии с примером 17, притом эту суспензию/коллоид вводили мышам с помощью их бутылок с водой в группе лечения В, рассмотренной в примере 26. Следует отметить, что эти представительные ТЭМ изображения нанокристаллов относятся к высушенному раствору GB-056, так что определенные условия сушки могут влиять на изображения. Ясно, что происходила некоторая кластеризация нанокристаллов золота, например, во время сушки. Однако, на фиг.103a представлены распределения размеров нанокристаллов, которые по существу похожи на те, что представлены на фиг.101a. В этом отношении данные, представленные на фиг.102 и 103, соответствуют суспензиям, которые были в поильных бутылках мышей в течение 24-часового периода времени между сутками 2 и сутками 3 в исследовании ЭАЭ в примере 26. Интерес представляет сравнение фиг.103b с фиг.101b. В этом отношении данные о динамическом рассеянии света изменены. В частности, наибольший гидродинамический радиус, представленный на фиг.101b, составляет приблизительно 16,8 нм, тогда как на фиг.103b, он составляет приблизительно 20,2 нм. Ясно, что данные о динамическом рассеянии света выявляют некоторый тип кластеризации нанокристаллов в суспензии, которая также представлена посредством ТЭМ микрофотографий высушенной суспензии/нанокристаллов золота, представленных на фиг.102a-102d.

Аналогичным образом, фиг.104a-104c; фиг.105a и фиг.105c соответствуют суспензии/коллоиду GB-056, который был в поильных бутылках в течение 24-часового периода времени между сутками 4 и сутками 5 исследования ЭАЭ, рассмотренного в примере 26. Вновь очевидно, что возникал некоторый тип слеживания нанокристаллов.

Несмотря на то, что фиг.101a, 103a и 105a все по существу схожи с измеренными по ТЭМ размерами нанокристаллов, ясно, что радиусы согласно динамическому рассеянию света (например, гидродинамические радиусы) нанокристаллов увеличены, как показано на фиг.105b, также как они увеличены и на фиг.103b, по отношению к меньшим гидродинамическим радиусам, приведенным на фиг.101b.

Взятые вместе, эти данные подсказывают, что воздействие на композиции по изобретению, описанные в настоящем документе, определенных составляющих, например слюны мышей, может вызывать кластеризацию или слеживание нанокристаллов, суспендированных в жидкости. Соответственно, пролонгированное воздействие определенных белков может оказывать «денатурирующее» действие на эти композиции по изобретению. Это «денатурирующее» действие поддается управлению и, без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, может быть очень желательным в том, что такая реакционная способность вследствие очень «чистых» поверхностей может поддерживать желательную активность (in vivo, например, определенные механизмы связывания белков).

Пример 18

Изготовление нанокристаллов/суспензий нанокристаллов на основе золота (GB-151, GB-188, GB-175, GB-177, GB-176, GB-189, GB-194, GB-195, GB-196, GB-198 и GB-199)

В основном, в этом примере использовали определенные варианты осуществления изобретения, связанные с аппаратами, в целом представленными на фиг.18a и 21d.

Устройства управления 20 (не показаны на фиг.21d) соединяли с электродами 1/5 и 5/5, однако, вследствие короткой длительности эксперимента в каждом «идентификаторе эксперимента» отсутствовала необходимость приводить в действие устройства управления 20. Соответственно, в отношении фиг.3c и 9c, концы 9' электродов 5a и 5b размещали рядом с дном лоткового элемента 30b'. Дополнительно, в таблице 7 объединены ключевые параметры обработки, использованные в сочетании с фиг.18a и 21d. Также, в таблице 7 раскрыты 1) получаемая «м.д.» (т.е. концентрации нанокристаллов золота) и 2) «средний диаметр по ТЭМ», который представляет собой моду, соответствующую диаметру кристалла, который встречается наиболее часто, которую определяли посредством ТЭМ гистограмм, представленных на фиг.62b-72b. Эти определения физических характеристик осуществляли, как обсуждалось в другом месте в настоящем документе.

Таблица 7 (1 из 2)

Идентификатор эксперимента		GB-151	GB-188	GB-175	GB-177	GB-176
5	Скорость Входа (мл/мин)	220	230	230	230	230
	Выходной (мл/мин)	175	184	184	184	184
	Напряжение Комплект № 1	750	750	750	750	нет данных
	Комплекты № 2-8	230	198	210	208	210
Усилитель обработки: NaHCO_3 (мг/мл)		0.53	0.53	0.53	0.53	0.53
Диаметр провода (мм)		1.0	1.0	2.0	1.1	3.0
Контакт «W _L » (дюймы/мм)		1/25	1/25	1/25	1/25	1/25
10	Разделение электродов «у» (дюймы/мм)	25/6.4	25/6.4	25/6.4	25/6.4	25/6.4
	Фиг.с конфигурацией электрода	17b	17b	17b	17b	17b
Полученное Au, м.д.		8.3	8.4	10.5	9.5	10.1
Выходная температура °C при 32		89	84	89	88	86
15	Размеры	Фиг.с плазмой 4	18a	18a	18a	нет данных
		Фиг. процессов	21d	21d	21d	21d
	M1 (дюймы/мм)	2/51	1.5/38	1.5/38	1.5/38	1.5/38
	L _T (дюймы/мм)	30/762	36/914	36/914	36/914	36/914
	d (дюймы/мм)	1/25	1/25	1/25	1/25	1/25
	S (дюймы/мм)	1.5/38	1.5/38	2/51	2/51	2/51
Ток электрода (А)		0.89	.85	.93	.80	.88
Общее потребление тока (А)		n/m	6.06	7.02	6.84	6.82
20	Гидродинамический радиус (нм)	11.6	12	14	13.1	13.2
	Средний диаметр по ТЭМ (нм)	10.85	10.63	11.76	10.85	10.42
«с-с» (мм)		152	76	76	76	нет данных
Комплект № 1	№ электрода	1a	1a	1a	1a	нет данных
	«х» (дюймы/мм)	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	нет данных
	№ электрода	5a	5a	5a	5a	нет данных
	«с-с» (мм)	63	102	102	102	102
25	Комплект № 2	№ электрода	5b	5b	5b	5b
	«х» (дюймы/мм)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
	№ электрода	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'
	«с-с» (мм)	76	76	76	76	76
Комплект № 3	№ электрода	5c	5c	5c	5c	5c
	№ электрода	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'
30	«с-с» (мм)	76	76	76	76	76
	Комплект № 4	№ электрода	5d	5d	5d	5d
	№ электрода	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'
	«с-с» (мм)	114	127	127	127	127
Комплект № 5	№ электрода	5e	5e	5e	5e	5e
	№ электрода	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'
35	«с-с» (мм)	114	127	127	127	127
	Комплект № 6	№ электрода	5f	5f	5f	5f
	№ электрода	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'
	«с-с» (мм)	114	152	152	152	152
Комплект № 7	№ электрода	5g	5g	5g	5g	5g
	№ электрода	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'
40	«с-с» (мм)	127	178	178	178	178
	Комплект № 8	№ электрода	5h	5h	5h	5h
	№ электрода	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'
	«с-с» (мм)	76	76	76	76	76

Таблица 7 (2 из 2)

	Идентификатор эксперимента		GB-189	GB-194	GB-195	GB-196	GB-198	GB-199
5	Скорость потока	Входной (мл/мин)	230	250	250	250	150	150
		Выходной (мл/мин)	184	200	200	200	120	120
	Напряжение	Комплект № 1	750	750	750	750	n/a	750
		Комплекты № 2-8	208	210	210	210	205	205
	Усилитель обработки: NaHCO ₃ (мг/мл)		0.53	0.53	0.53	0.53	0.26	0.26
10	Диаметр провода (мм)		1.2	4.0	1.3	5.0	1.4	6.0
	Контакт «W _L » (дюймы/мм)		1/25	1/25	1/25	1/25	1/25	1/25
	Разделение электродов «у» (дюймы/мм)		.25/6.4	.25/6.4	.25/6.4	.25/6.4	.125/3.18	.125/3.18
	Фиг. с конфигурацией электрода		17b	17b	17b	17b	17b	17b
	Полученное Au, м.д.		8.4	8.7	7.7	8.7	9.9	12.4
15	Выходная температура °C при 32		85	93	96	89	74	80
	Размеры	Фиг.с плазмой 4	18a	18a	18a	18a	n/a	18a
		Фиг. процессов	21d	21d	21d	21d	21d	21d
		M1 (дюймы/мм)	1.5/38	.75/19	.5/13	1/25	1.5/38	1.5/38
		LT (дюймы/мм)	36/914	36/914	36/914	36/914	36/914	36/914
d (дюймы/мм)		1/25	1/25	1/25	1/25	.75/19	.75/19	
20	S (дюймы/мм)		2/51	2/51	2/51	1.5/38	2/51	2/51
	Ток электрода (A)		.91	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
	Общее потребление тока (A)		6.36	6.25	5.59	5.93	3.57	3.71
	Гидродинамический радиус (нм)		12	16	16	12.5	13.9	14.2
	Средний диаметр по ТЭМ (нм)		10.42	12.06	11.11	12.06	11.74	13.02
25	«с-с» (мм)		76	76	76	76	n/a	76
	Комплект № 1	№ электрода	1a	1a	1a	1a	n/a	1a
		«х» (дюймы/мм)	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	n/a	0.25/6.4
		№ электрода	5a	5a	5a	5a	n/a	5a
	«с-с» (мм)		102	102	102	102	102	102
30	Комплект № 2	№ электрода	5b	5b	5b	5b	5b	5b
		«х» (дюймы/мм)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
		№ электрода	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'
	«с-с» (мм)		76	76	76	76	76	76
	Комплект № 3	№ электрода	5c	5c	5c	5c	5c	5c
№ электрода		5c'	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'	
«с-с» (мм)		76	76	76	76	76	76	
35	Комплект № 4	№ электрода	5d	5d	5d	5d	5d	5d
		№ электрода	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'
		«с-с» (мм)		127	127	127	127	127
	Комплект № 5	№ электрода	5e	5e	5e	5e	5e	5e
		№ электрода	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'
«с-с» (мм)		127	127	127	127	127	127	
40	Комплект № 6	№ электрода	5f	5f	5f	5f	5f	5f
		№ электрода	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'
		«с-с» (мм)		152	152	152	152	152
	Комплект № 7	№ электрода	5g	5g	5g	5g	5g	5g
		№ электрода	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'
«с-с» (мм)		178	178	178	178	178	178	
Комплект № 8	№ электрода	5h	5h	5h	5h	5h	5h	
	№ электрода	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'	
	«с-с» (мм)		76	76	76	76	76	76

Все лотковые элементы 30a' и 30b' на указанных выше фиг.18a и 21d изготавливали из плексигласа толщиной $\frac{1}{8}$ дюйма (приблизительно 3 мм) и поликарбоната толщиной $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6 мм), соответственно. Опорную структуру 34 (не показана на фигуре, но рассмотрена в другом месте в настоящем документе) также изготавливали из плексигласа, который имел толщину приблизительно $\frac{1}{4}$ дюйма (приблизительно 6-7

мм). В отличие от вариантов осуществления, представленных на фиг.19а и 19b, каждый лотковый элемент 30а представлял собой единое целое с лотковым элементом 30b' и, таким образом, обозначен 30а' (например, после лоткового элемента 30а не предусмотрены отдельные накачивающие средства, как в определенных предшествующих примерах).

5 Форма в поперечном сечении каждого лоткового элемента 30а', использованного в этом примере, соответствовала той форме, которая представлена на фиг.10b (т.е. представляла собой поперечное сечение в форме трапеции). Соответственные размеры для каждой части лоткового элемента 30b' представлены в таблице 7 в виде «M1» (т.е. внутренняя ширина лотка во входной части лоткового элемента 30b'), которое равно
10 внутренней ширине лотка в выпускной части лоткового элемента 30b'), «L_T» (т.е. поперечная длина или длина потока лоткового элемента 30b'), «S» (т.е. высота лоткового элемента 30b') и «d» (т.е. глубина жидкости 3' внутри лоткового элемента 30b'). Толщина каждой части боковой стенки также составляла приблизительно ¼ дюйма (приблизительно 6 мм). Две различные продольные протяженности «L_T» представлены
15 для лотковых элементов 30b' (т.е. или 762 мм или 914 мм), однако другие длины L_T следует рассматривать в качестве входящих в границы и пределы лотка по изобретению.

В таблице 7 показано, что усилитель обработки NaHCO₃ добавляли в очищенную воду (рассмотрена в другом месте в настоящем документе) в количествах
20 приблизительно или 0,26 мг/мл или 0,53 мг/мл. Следует понимать, что другие количества этого усилителя обработки (и другие усилители обработки) также работают внутри границ и пределов изобретения. Смесь очищенная вода/NaHCO₃ использовали в качестве жидкости 3, подаваемой в лотковый элемент 30а'. Глубина «d» жидкости 3' в лотковом
25 элементе 30а' (т.е. где формировали плазму(ы) 4) составляла от приблизительно 7/16 дюйма до приблизительно ½ дюйма (от приблизительно 11 мм до приблизительно 13 мм) в различных точках вдоль лоткового элемента 30а'. Глубиной «d» частично управляли посредством использования дамбы 80 (представлена на фиг.18а и 18b). В частности, дамба 80 предусмотрена около выпускного конца 32 лоткового элемента
30а' и помогала в создании глубины «d» (представлена на фиг.10b как «d»),
30 приблизительно равной 7/16-½ дюйма (приблизительно 11-13 мм). Высота «j» дамбы 80 составляла приблизительно ¼ дюйма (приблизительно 6 мм) и продольная протяженность «k» составляла приблизительно ½ дюйма (приблизительно 13 мм). Ширина (не показана) полностью пересекала нижний размер «R» лоткового элемента
35 30а'. Соответственно, общий объем жидкости 3' в лотковом элементе 30а' во время его работы составлял от приблизительно 2,14 дюйма³ (приблизительно 35 мл) до приблизительно 0,89 дюйма³ (приблизительно 14,58 мл).

Скорость потока жидкости 3' в лотковом элементе 30а', а также в лотковом элементе
40 30b' варьировала (как показано в таблице 7), и скорость потока, выходящего из лоткового элемента 30b' в точке 32, также варьировала вследствие различных входных скоростей потока и испарения. Другие подходящие скорости потока следует рассматривать в качестве входящих в границы и пределы изобретения.

Такой поток жидкости 3' достигали посредством использования привода насоса 40
45 Masterflex® L/S, рассчитанного на 0,1 лошадиной силы, 10-600об/мин. Насос 40 Masterflex® имел номер модели 77300-40. Привод насоса содержал насосную насадку, также выполненную в Masterflex®, известную как Easy-Load модель № 7518-10. В общих чертах, насадка для насоса 40 известна как перистальтическая насадка. Насосом 40 и

насадкой управляли посредством цифрового модульного привода Masterflex® LS. Цифровой модульный привод имеет номер модели 77300-80. Точные настройки цифрового модульного привода составляли, например, 150 миллилитров в минуту для всех образцов, за исключением GB-144, который имел, например, 110 мл/мин. Трубку Tygon® диаметром ¼ дюйма (т.е. размер 06419-25) помещали в перистальтическую насадку. Трубка изготовлена в Saint Gobain для Masterflex®. Один конец трубки доставляли к первому концу 31 лоткового элемента 30a' с помощью средства рассеивания потока, расположенного в нем. Средство рассеивания потока обеспечивает минимизацию возмущения и пузырьков в воде 3, подаваемой в лотковый элемент 30a', а также любых пульсирующих состояний, генерируемых перистальтическим насосом 40. В этом отношении, небольшой резервуар выполнял функцию средства рассеивания и был предоставлен вертикально в точке над концом 31 лоткового элемента 30a', так что когда происходило переполнение резервуара, возникал относительно равномерный поток жидкости 3' в конец 31 лоткового элемента 30a' в форме V.

В таблице 7 показано, что имел место комплект одиночных электродов 1a/5a, который использовали в этом примере 18. Плазму(ы) 4 создавали с использованием электрода 1, похожего по форме на то, что представлено на фиг.5e, и весившего приблизительно 9,2 г. Этот электрод состоял из золота 99,95% чистоты. Другой электрод 5a содержал 99,95% 1 мм золотой провод, погруженный в жидкость 3'. Все другие применимые условия экспериментов представлены в таблице 7.

Выходной поток из лоткового элемента 30a' представлял собой кондиционированную жидкость 3', и эта кондиционированная жидкость 3' текла непосредственно во второй лотковый элемент 30b'. Второй лотковый элемент 30b', представленный на фиг.21d, имел размеры, как приведено в таблице 7. Этот лотковый элемент 30b' содержал от приблизительно 260 мл жидкости 3'' до приблизительно 980 мл в зависимости от размеров лотка и глубины «d''» жидкости 3'' в нем. В таблице 7, в связи с фиг.21d, использованы конфигурации электродов. Например, в предшествующих примерах в настоящем документе раскрыто использование четырех комплектов электродов 5/5 с одним комплектом электродов 1/5. В этом примере использовали восемь комплектов электродов (например, один комплект 1/5 с семью или восемью комплектами 5/5'). Каждый комплект электродов 5/5' содержал золотой провод 99,99% чистоты диаметром приблизительно 0,5 мм или 1,0 мм, как приведено в таблице 7. Длина каждого проводного электрода 5, которая находилась в контакте с жидкостью 3'' (приведена в виде «W_L» в таблице 7), составляла от приблизительно 0,75 дюйма (приблизительно 19 мм) до приблизительно 1 дюйма (приблизительно 25 мм). На фиг.21d показано, что комплекты электродов 5/5' размещали, как показано на фиг.5c.

Каждый комплект электродов 5a/5b соединяли с программируемым источником переменного тока Chroma 61604 (как обсуждалось в другом месте в настоящем документе; не показан). Подаваемые напряжения представлены в таблице 7. В частности, таблица 7 связана с каждым комплектом электродов по «№ комплекта» (например, с «комплекта 1» до «комплекта 8»). Каждый электрод из комплектов электродов 1/5 или 5/5 работал внутри заданного конкретного диапазона напряжений. Напряжения, перечисленные в таблице 7, представляют собой напряжения, использованные для каждого комплекта электродов. Также представлено расстояние «с-с» (как показано на фиг.14) от линии центров каждого комплекта электродов до смежного комплекта электродов. Кроме того, также представлено расстояние «х» (например, см. фиг.2a), связанное с каждым использованным электродом 1. Другие значимые параметры также приведены в таблице 7.

Все материалы для электродов 1/5 получали из Hi-Rel Alloys с адресом 23 Lewis Street, Fort Erie, Ontario L2A2P6, Canada.

На фиг.62a-72a приведены две представительные ТЭМ микрофотографии для каждой наночастицы золота, высушенных из каждого раствора или коллоида, указанного в таблице 7 и сформированного в соответствии с примером 18.

На фиг.62b-72b представлены измеренные распределения размеров частиц золота, измеренные с использованием прибора ТЭМ/программного обеспечения, которые рассмотрены ранее в примерах 5-7, для каждого высушенного раствора или коллоида, указанного в таблице 7 и сформированного в соответствии с примером 18.

Спектры поглощения энергии получали для образцов в примере 18 посредством использования UV-VIS спектроскопии. Эту информацию получали с использованием двухлучевой сканирующей монохроматической системы, способной сканировать диапазон длин волн от 190 нм до 1100 нм. Для проведения абсорбционной спектроскопии использовали спектрометр в видимом УФ Jasco V-530. Аппаратуру настраивали для обеспечения измерения жидких образцов с низкой концентрацией, используя один из нескольких сплавленных кварцевых держателей образцов или «кювет». Различные кюветы позволяли собирать данные при оптическом пути через образец 10 мм, 1 мм или 0,1 мм. Данные получали в определенном диапазоне длин волн с использованием детектора 250-900 нм со следующими параметрами; полоса пропускания 2 нм с шагом данных 0,5 нм, кремниевый фотодиод с водяным базовым фоном. В качестве основных источников энергии использовали как дейтериевый (D2), так и галогеновый (WI) источник со скоростью сканирования 400 нм/мм. Оптические пути этих спектрометров настраивали так, чтобы позволить энергетическому пучку пройти через центр кюветы с образцом. Получение образцов ограничивалось заполнением и надеванием крышек на кюветы, а затем образцы физически помещали в держатель кюветы внутри полностью закрытого отсека для образцов. Определяли оптическое поглощение энергии материалами, представляющими интерес. Выходные данные измеряли и отображали в виде единиц поглощения (по закону Бера-Ламберта) в зависимости от длины волны.

Спектральные паттерны в видимом УФ диапазоне получали для каждого раствора/коллоида, полученного в примере 18.

В частности, на фиг.72c представлены спектральные паттерны в видимом УФ каждой из 11 суспензий/коллоидов (GB-151, GB-188, GB-175, GB-177, GB-176, GB-189, GB-194, GB-195, GB-196, GB-198 и GB-199) внутри диапазона длин волн приблизительно 250-750 нм.

На фиг.72d представлен спектральный паттерн в видимом УФ для каждой из 11 суспензий/коллоидов в диапазоне длин волн приблизительно 435-635 нм.

В основном, спектроскопия в видимом УФ представляет собой измерение длины волны и интенсивности поглощения ближнего УФ и видимого света образцом. Ультрафиолет и видимый свет обладают достаточной энергией, чтобы переводить внешние электроны на более высокие энергетические уровни. Спектроскопию в видимом УФ можно применять к молекулам и неорганическим ионам или комплексам в растворе или суспензии.

Спектры в видимом УФ имеют обширные признаки, которые можно использовать для идентификации образцов, а также их можно использовать для количественных измерений. Концентрацию анализируемого вещества в растворе можно определить посредством измерения поглощения при некоторой длине волны и применения закона Бера-Ламберта.

Пример 19

Изготовление наночастиц/суспензий наночастиц или коллоидов на основе золота Aurora-002, Aurora-004, Aurora-006, Aurora-007, Aurora-009, Aurora-011, Aurora-012, Aurora-013, Aurora-014, Aurora-016, Aurora-017, Aurora-019, Aurora-020, Aurora-021, Aurora-022, Aurora-023, Aurora-024, Aurora-025, Aurora-026, Aurora-027, Aurora-028, Aurora-029 и Aurora-030

В основном, в примере 19 использовали сочетание лоткового элемента 30 и электродов 1/5, отличное от любого другого примера, описанного в настоящем документе. В частности, в этом примере использовали первый комплект из четырех электродов 1 и один электрод 5a в лотковом элементе 30a', которые создавали множество плазм 4, в результате чего получали кондиционированную жидкость 3'.

Кондиционированная жидкость 3' текла в и через продольный лотковый элемент 30b', где параллельно расположенные электроды 5b/5b' размещали вдоль по существу всей продольной длины или длины потока лоткового элемента 30b'. Дана конкретная ссылка на фиг.23a, 23b, 23c и 23d, на которых представлены различные схематические виды и виды в перспективе этого варианта осуществления изобретения. Дополнительно, таблица 8 содержит значимые параметры обработки, связанные с этим вариантом осуществления изобретения.

Таблица 8 (1/3)

Идентификатор эксперимента	Aurora-002	Aurora-004	Aurora-006	Aurora-007	Aurora-009	Aurora-011	Aurora-012	Aurora-013	Aurora-014
Скорость потока	300	300	150	150	150	300	450	60	60
Напряжение	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Комплект № 1	100	120	100	50	100	90	110	50	40
Электроды 5b	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Количество электродов 1	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>
Усилитель обработки NaHCO ₃ (мг/мл)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Диаметр провода (мм)	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a
Фиг. с конфигурацией электродов	12.3	15.9	39.6	4.1	17.8	17.4	12.7	46.5	65.7
Полученное Au, м.д.	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a
Размеры	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d
Фиг. с плазмой 4	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>
Фиг. процессов	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>
Длина провода (дюймы) «VL»	<u>0.125/3.2</u>	<u>0.125/3.2</u>	<u>0.125/3.2</u>	<u>0.125/3.2</u>	<u>0.125/3.2</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>
LT (дюймы/мм)	10.03	14.2	15.3	5.2	11.9	15.9	19.5	10	7.87
Удаленный провод (дюймы/мм) «b»	23.2	19.4	23.2	26.2	19.6	16.3	13.1	26.2	22.0
Ток электрода (А)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Гидродинамический радиус (нм)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Средний диаметр по ТЭМ (нм)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

Таблица 8 (2/3)

Идентификатор эксперимента		Aurora-016	Aurora-017	Aurora-019	Aurora-020	Aurora-021	Aurora-022	Aurora-023	Aurora-024	Aurora-025
5	Скорость потока	Входной (мл/мин)	60	30	30	30	30	60	60	60
	Напряжение	Комплект № 1	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
		Электроды 5b	30	30	30	50	50	80	30	30
	Количество электродов 1		4	4	1	1	4	4	4	4
10	Усилитель обработки NaHCO ₃ (мг/мл)		<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>0.396</u>	<u>3.963</u>	<u>3.963</u>
	Диаметр провода (мм)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	Фиг. с конфигурацией электродов		23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a
	Полученное Au, м.д.		35.5	24.8	22.5	128.2	67.1	64.2	73.8	0.8
15	Размеры	Фиг. с плазмой 4	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a	23a
		Фиг. процессов	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d
	Длина провода (дюймы) «V _L »		<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>50</u>	<u>50</u>	<u>50</u>
	ЛТ (дюймы/мм)		<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>
20	Удаленный провод (дюймы/мм) «b»		<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>
	Ток электрода (А)		5.18	4.95	4.65	10.7	10	9.8	18	17
	Гидродинамический радиус (нм)		26.6	27.4	26.0	31.0	27.1	28.3	27.0	n/a
	Средний диаметр по ТЭМ (нм)		нет данных	нет данных	нет данных	16 - 40	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

Таблица 8 (3/3)

Идентификатор эксперимента		Aurora-026	Aurora-027	Aurora-028	Aurora-029	Aurora-030
25	Скорость потока	Входной (мл/мин)	60	60	60	60
	Напряжение	Комплект № 1	1000	1000	1000	1000
		Электроды 5b	30	30	100	130
	Количество электродов 1		4	4	4	4
30	Усилитель обработки NaHCO ₃ (мг/мл)		<u>3.963</u>	<u>3.963</u>	<u>0.106</u>	<u>0.106</u>
	Диаметр провода (мм)		0.5	0.5	0.5	0.5
	Фиг. с конфигурацией электродов		23a	23a	23a	23a
	Полученное Au, м.д.		3.7	2.0	8.1	21.6
35	Размеры	Фиг. с плазмой 4	23a	23a	23a	23a
		Фиг. процессов	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d	23a, 23b, 23c, 23d
	Длина провода (дюймы) «V _L »		<u>50</u>	<u>50</u>	<u>50</u>	<u>50</u>
	ЛТ (дюймы/мм)		<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>	<u>59/1500</u>
40	Удаленный провод (дюймы/мм) «b»		<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>	<u>0.063/1.6</u>
	Ток электрода (А)		13.4	16.32	6.48	10
	Гидродинамический радиус (нм)		33.7 and 77.5	нет данных	26.1	21.9
	Средний диаметр по ТЭМ (нм)		нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

Относительно фиг.23а, два источника переменного тока 60 и 60а электрически соединяли, как показано, и создавали четыре отдельных плазмы 4а, 4b, 4с и 4d на четырех соответствующих электродах 1а, 1b, 1с и 1d в первой части лоткового элемента 30а'. Как показано на фиг.23а, только один электрод 5а электрически соединяли со всеми четырьмя электродами 1. Эти источники энергии 60 и 60а представляют собой те же

источники энергии, приведенные в других примерах в настоящем документе. Два различных количества усилителя обработки NaHCO_3 добавляли в жидкость 3 перед ее кондиционированием четырьмя плазмами 4a-4d, как приведено в таблице 13.

Приведенные количество и тип усилителя обработки не следует толковать в качестве ограничения изобретения. Скорость потока жидкости 3/3' в и из лоткового элемента 30a', а также в лотковом элементе 30b' также представлена в таблице 8. Скорость потока из лоткового элемента 30b' была приблизительно на 5-50% ниже вследствие потери жидкости при испарении, при этом испарение было выше при более высокой подаваемой мощности на электроды 5b/5b'. Изменение скоростей потока для жидкости 3/3' можно использовать в соответствии с положениями в настоящем документе.

Только один комплект электродов 5b/5b' использовали в этом конкретном варианте осуществления. Эти электроды 5b/5b' соединяли с источником переменного тока 50, как описано в других примерах в настоящем документе. Золотые проводные электроды 5b/5b', использованные в этом конкретном примере, представляли собой те же золотые провода с размерами, как приведено в таблице 8, которые использовали в других примерах, приведенных в настоящем документе. Однако относительно большую длину (т.е. по отношению к другим примерам в настоящем документе) золотых проводных электродов помещали вдоль продольной протяженности L_T лоткового элемента 30b'.

Длина провода для электродов 5b/5b' приведена в таблице 8. Использовали две различные длины провода или 50 дюймов (127 см) или 54 дюйма (137 см). Кроме того, также приведены различные поперечные расстояния между проводами 5b/5b'. Два отдельных поперечных расстояния представлены в настоящем документе, а именно 0,063 дюйма (1,6 мм) и 0,125 дюйма (3,2 мм). Можно использовать различные длины электродов 5b/5b', а также множество различных поперечных расстояний между электродами 5b/5b'.

Проводные электроды 5b/5b' пространственно размещали в жидкости 3'' в лотковом элементе 30b' посредством устройств Gb, Gb', T8, T8', Tb и Tb' около впускного конца 31 (относится к фиг.23c) и соответствующих устройств Gb, Gb', Cb, Cb', Cbb и Cb'b' (относится к фиг.23d) около выпускного конца 32. Следует понимать, что можно использовать различные устройства, чтобы обусловить смежное размещение электродов 5b/5b' вдоль лоткового элемента 30b', а те, что приведены в настоящем документе, являются образцовыми. Важные требования к размещению электродов 5b/5b' включают способность поддерживать желательное поперечное разделение между электродами по всей их длине, которая находится в контакте с жидкостью 3'' (например, контакт электродов друг с другом будет причиной электрического короткого замыкания). В частности, вызывали продвижение электродов 5b/5b' через направляющие элементы Gb и Gb', выполненные из поликарбоната около впускного конца 31 и из стекла около выпускного конца 32. Элементы Gb и Gb' на каждом конце лоткового элемента 30b' корректировали в местоположении посредством циркулей Cbb, Cb'b' около выпускного конца 32 лоткового элемента 30b' и схожих циркулей Cb и Cb' на противоположном конце лотка 30b'. Электрическое соединение с электродами 5b/5b' выполняли на выпускном конце 32 лоткового элемента 30b' около верхней части направляющих элементов Gb и Gb'. Натяжные пружины Tb и Tb' использовали, чтобы держа провода электродов 5b/5b' натянутыми с тем, чтобы удерживать электроды в фиксированном пространственном расположении относительно друг друга. В этом отношении электроды 5b/5b' могли быть по существу параллельны по всей их длине или они могли быть ближе на одном своем конце по отношению к другому (например, создавая различные поперечные расстояния по всей их длине). Управление поперечным расстоянием(ями)

между электродами 5b/5b' влияет на ток, концентрацию плотности тока, напряжения и т.д. Конечно, на ум специалистам в данной области придут другие средства расположения, которые входят в границы и пределы по настоящему изобретению.

В таблице 8 приведены различные значимые условия обработки, а также
 5 определенные результаты, включая, например, «гидродинамический радиус» (т.е. гидродинамические радиусы (приведенные в нм)) и ток процесса, которые подавали на электроды 5b/5b'. Дополнительно, получаемые уровни м.д. также приведены для различных условий процесса от приблизительно 0,5 м.д. до приблизительно 128 м.д.

На фиг.73a приведены две представительные ТЭМ микрофотографии наночастиц
 10 золота, высушенных из раствора или коллоида Aurola-020, для которого приведена концентрация золота 128 м.д., которую измеряли на следующие сутки после синтеза. За две недели концентрация этого образца снижалась до 107 м.д., после других 5 недель концентрация снижалась до 72 м.д.

На фиг.73b представлены измеренные распределения размеров наночастиц золота,
 15 измеренные посредством прибора ТЕМ/программного обеспечения, рассмотренных ранее в примерах 5-7, соответствующие высушенному Aurola-020.

На фиг.73c представлены графически наборы данных об измерении динамического
 рассеяния света для нанокристаллов (т.е. гидродинамические радиусы), полученных в соответствии с Aurola-020, которые указаны в таблице 8 и измеряли после 7 недель с
 20 момента синтеза. Основной пик на графике распределения интенсивности расположен вокруг 23 нм. Измерения динамического рассеяния света на свежем образце Aurola-020 (не показано) давало основной пик 31 нм. Следует отметить, что информация динамического рассеяния света о размере частицы отличается от измеренной по ТЭМ гистограммам, поскольку динамическое рассеяние света использует алгоритмы, которые
 25 предполагают, что все частицы являются сферами (которыми они не являются), а также измеряет гидродинамический радиус (например, влияние частиц на воду также определяют и приводят в дополнение к фактическим физическим радиусам частиц). Соответственно, не удивительно, что существует разница в приведенных размерах частиц между тем, что приведено в данных ТЭМ гистограммы, и тем, что приведено в
 30 данных о динамическом рассеянии света, так же, как в других примерах, включенных в настоящий документ.

Соответственно, из этого способа непрерывной обработки ясно, что различные параметры процесса могут влиять результирующий получаемый продукт.

Пример 20

35 Изготовление наночастиц/суспензий наночастиц или коллоидов на основе золота GA-002, GA-003, GA-004, GA-005, GA-009, GA-011 и GA-013 посредством периодического процесса

В этом примере использовали периодический процесс в соответствии с настоящим изобретением. На фиг.24a представлен аппарат, использованный для кондиционирования
 40 жидкости 3 в этом примере. После кондиционирования жидкость 3' обрабатывали в аппарате, представленном на фиг.24c. В этом примере основная цель состояла в том, чтобы продемонстрировать множество различных усилителей обработки (перечислены как «усилители обработки» в таблице 9). В частности, в таблице 9 изложены напряжения, использованные для каждого электрода 1 и 5, время воздействия для жидкости 3,
 45 подлежащей воздействию плазмой 4 в аппарате с фиг.24a; объем жидкости, использованный в каждой из фиг.24a и 24c; напряжения, использованные для создания плазмы 4 на фиг.24a, и напряжения, использованные для электродов 5a/5b на фиг.24c.

Таблица 9

Идентификатор
эксперимента

		GA-002	GA-003	GA-004	GA-005	GA-009	GA-011	GA-013
5	Время воздействия (мин)	25	25	25	25	25	25	25
	Электроды 5a/5b	42	42	42	42	42	42	42
	Объем H ₂ O и усилитель обработки (мл)	3790	3790	3790	3790	3790	3790	3790
	Электроды 5a/5b	900	900	900	900	900	900	900
10	Напряжение	750	750	750	750	750	750	750
	Электроды 5a/5b	300	300	300	300	298	205.6	148
	Усилитель * обработки	Тип	Na ₂ CO ₃	K ₂ CO ₃	KHCO ₃	NaHCO ₃	NaHCO ₃	NaHCO ₃
	мг/мл	<u>0.22</u>	<u>0.29</u>	<u>0.44</u>	<u>0.47</u>	<u>0.52</u>	<u>0.51</u>	<u>0.51</u>
15	Диаметр провода (мм)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Фиг. с конфигурацией провода	17b	17b	17b	17b	17b	17b	17b
	М.Д.	7.8	10.0	10.0	11.3	9.7	10.0	7.7
	Температура финальной жидкости °C	96	93.5	90.5	89	90.5	74.5	57
20	Размеры и конфигурация	Фиг. плазмы 4	24a	24a	24a	24a	24a	24a
	Фиг. электродов 5a/5b	24c	24c	24c	24c	24c	24c	24c
	Контакт «W _L » (дюймы/мм)	0.75/19	0.75/19	0.75/19	0.75/19	0.75/19	0.75/19	0.75/19
	Разделение (дюймы/мм)	1.5/38	1.5/38	1.5/38	1.5/38	1.5/38	0.25/6	0.063/1.6
25	Ток электрода (А)	0.69	0.65	0.64	0.66	0.76	0.78	0.60
	Гидродинамический радиус (нм)	11.1	12.0	13.9	11.9	17.6	17.1	10.3
	Усредненный диаметр по ТЭМ (нм)	12.24	12.74	14.09	14.38	11.99	11.99	11.76
30	«с-с» (дюймы/мм)	н/м	н/м	н/м	н/м	н/м	н/м	н/м
	№ электрода	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a
	Плазма 4 «х» (дюймы/мм)	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
	№ электрода	5a	5a	5a	5a	5a	5a	5a
35	«с-с» (дюймы/мм)	н/м	н/м	н/м	н/м	н/м	н/м	н/м
	№ электрода	5a	5a	5a	5a	5a	5a	5a
40	Электроды	5a	5a	5a	5a	5a	5a	5a
	№ электрода	5b	5b	5b	5b	5b	5b	5b

В отношении приведенных использованных усилителей обработки, различные количества в мг/мл использовали с целью получить схожую проводимость для каждого раствора (например, также схожие молярные количества катионов присутствовали в жидкости 3/3'). Диаметр провода электрода, использованный в каждом примере, был одинаковым, приблизительно 1,0 мм, и его получали из ESPI с адресом 1050 Benson Way, Ashland, Oregon 97520, как приведено в другом месте в настоящем документе.

Количество электрода, контактирующего с жидкостью 3' в аппарате, представленном на фиг.24с, было одинаковым в каждом случае, а именно 0,75 дюйма (19,05 мм).

В таблице 9 также приведены эффекты поперечного разделения электродов (т.е. расстояние «b» между по существу параллельными электродами 5a/5b, представленными на фиг.24с) для одного и того же усилителя обработки, а именно NaHCO₃. Ясно, что ток электрода и соответствующая температура финальной жидкости были меньше для более близкого размещения электродов (т.е. для меньших значений «b»).

Источник напряжения 60 (рассмотрен в другом месте в настоящем документе) использовали для создания плазмы 4, представленной на фиг.24a. Источник напряжения 50 (рассмотрен в другом месте в настоящем документе) использовали для создания напряжения и тока между электродами 5a/5b, представленными на фиг.24с.

В таблице 9 также приведены измеренные гидродинамические радиусы (т.е. одно

число для «гидродинамических радиусов», полученных из среднего из трех наивысших пиков амплитуды, показанных на каждой из фиг.74с-80с, и «средний диаметр по ТЭМ», который соответствует среднему измеренному размеру нанокристалла золота, вычисленному по графикам ТЭМ гистограмм, представленным на фиг.74b-80b).

5 На фиг.74a1,a2-80a1,a2 приведены две представительные ТЭМ микрофотографии каждого из нанокристаллов золота, высушенных из каждого раствора или коллоида, указанного в таблице 9, сформированного в соответствии с этим примером.

На фиг.74b-80b представлены измеренные распределения размеров нанокристаллов золота, измеренные посредством использования прибора ТЭМ/программного
10 обеспечения, рассмотренных ранее в примерах 5-7, для каждой суспензии или коллоида, указанного в таблице 9, сформированного в соответствии с этим примером.

На фиг.74с-80с представлены графически наборы данных об измерении динамического рассеяния света для нанокристаллов (т.е. гидродинамические радиусы), полученных в соответствии с каждой суспензией или коллоидом, указанным в таблице
15 9, сформированным в соответствии с этим примером. Следует отметить, что информация динамического рассеяния света о размере частицы отличается от измеренных по ТЭМ гистограмм, поскольку динамическое рассеяние света использует алгоритмы, которые допускают, что все нанокристаллы являются сферами (которыми они не являются), а также измеряет гидродинамический радиус (например, влияние нанокристалла на воду
20 также определяют и приводят в дополнение к фактическим физическим радиусам нанокристаллов). Соответственно, не удивительно, что существует разница в приведенных размерах нанокристаллов между тем, что приведено в данных ТЭМ гистограммы, и тем, что приведено в данных о динамическом рассеянии света, так же, как в других примерах, включенных в настоящий документ.

25 Сравнительный пример 21

Изготовление наночастиц/суспензий наночастиц на основе золота согласно процессам Bredig/Svedberg

В этом примере использовали подводную плазму переменного тока, создаваемую между двумя золотыми электродами, в попытке получить суспензию наночастиц золота,
30 похожую на то, что получали Bredig и Svedberg (рассмотрено в предпосылках изобретения).

В частности, на фиг.81a представлен вид в перспективе аппарата, сконструированного для функционирования подобно аппарату плазмы переменного тока Svedberg. На
фиг.81b представлен вид в поперечном разрезе аналогичного аппарата. На каждой из
35 этих фигур золотые электроды e1 и e2, каждый диаметром 1 мм, погружали в воду 3. Стекланный сосуд содержал приблизительно 1 галлон воды 3. Электроизолирующие гильзовые элементы s1 и s2 предотвращали образование электрической дуги, где это нежелательно. На электроды e1 и e2 подавали энергию с использованием аналогичного трансформатора 60, рассмотренного в другом месте в настоящем документе. Электрод
40 e1 приводили в непосредственную близость к концу электрода e2 в области, обозначенной «Sh». Концу «ea» электрода e1 придавали приблизительно плоскую форму. Плоский конец ea затем приводили в непосредственную близость к концу электрода e2 около части Sh. Когда конец электрода ea приближался к части Sh, создавали подводную плазму 4w. После стабилизации подводной плазме 4w позволяли
45 проходить в течение приблизительно 2,5 часов для получения приблизительно 1 галлона коллоида. Результаты 2,5-часового эксперимента представлены на фиг.82a и 82b.

На фиг.82a приведена представительная ТЭМ микрофотография наночастиц золота, полученных в соответствии с этим примером. На фиг.82b представлена гистограмма

распределения размеров частиц по ТЭМ измерениям наночастиц золота, полученных в соответствии с этим примером. Как видно из ТЭМ микрофотографии, нанокристаллы, похожие на таковые по настоящему изобретению, отсутствовали.

Сравнительный пример 22а

5 Коммерчески доступные суспензии наночастиц на коллоидной основе

В целях сравнения получали восемь коммерчески доступных растворов коллоидного золота. Коммерческие названия и источники перечислены ниже в таблице 10:

10	Таблица 10		
	Название раствора	Производитель	Описание
	Utopia Gold	Utopia Silver Supplements	Коллоидное золото
	SNG911219	Source Naturals, Inc.	Ультракolloидное золото
	Nanopartz	Nanopartz	Правильные сферические наночастицы золота
	Nanocomposix 15nm	NanoComposix	Золото NanoХаст дигалловой кислоты
	Nanocomposix 10nm	NanoComposix	Дигалловое золото NanoХаст
15	Harmonic Gold	Harmonic Innerprizes	
	ElectraClear	InSpiral Technologies	Коллоидное золото
	MesoGold	Purest Colloids, Inc.	

На фиг.90с представлены спектральные паттерны в видимом УФ каждой из 7 из 8 коммерчески доступных суспензий наночастиц золота, рассмотренных на фиг.22а (Utopia Gold, SNG911219, Nanopartz, Nanocomposix 15 nm, Nanocomposix 10 nm, Harmonic Gold и MesoGold) в опрашиваемом диапазоне длин волн приблизительно 250-750 нм.

На фиг.90d представлены спектральные паттерны в видимом УФ для 7 из 8 коммерчески доступных суспензий наночастиц золота, рассмотренных на фиг.22а (Utopia Gold, SNG911219, Nanopartz, Nanocomposix 15 nm, Nanocomposix 10 nm, Harmonic Gold и MesoGold) в опрашиваемом диапазоне длин волн приблизительно 435-635 нм.

Анализ размера частиц и формы частиц

Изображения трансмиссионного электронного микроскопа (ТЭМ) анализировали посредством визуального наблюдения с помощью программного обеспечения, указанного в примерах 5-7. Отдельные частицы/кристаллы присваивали одной из пяти групп в соответствии с двухмерной проекцией, представленной на микрофотографиях. Пять категорий: треугольник, пятиугольник, шестиугольник, ромб и другое. Эти категории соответствуют трехмерным морфологиям, освещенным в литературе и предшествующих ТЭМ исследования, в которых использовали наклонный держатель образца. Двухмерные/трехмерные соответствия категорий формы кристалла/частицы перечислены в таблице 11.

40	Таблица 11	
	Двухмерная проекция	Возможные трехмерные морфологии наночастиц
	Треугольник	Тетраэдр
	Пятиугольник	Пентагональная бипирамида (т.е. декаэдр)
	Шестиугольник	Гексагональная бипирамида, икосаэдры, октаэдр
	Ромб	Октаэдр, различные удлиненные бипирамиды, слитые тетраэдры, бипирамиды в виде сбоку
	Другая	Икосаэдры, сфероиды, эллипсоиды, стержни, агрегированные частицы, частицы неопределенной формы

Определенные формы нанокристаллов могут иметь несколько двухмерных проекций. Например, икосаэдр, возможная форма для нанокристаллов золота, может выглядеть как шестиугольник, неправильный семиугольник или сфероид на ТЭМ микрофотографии. Несмотря на то, что принимали меры для того, чтобы различать

шестиугольные, восьмиугольные и другие формы в виде в двухмерной проекции, решающую информацию, касающуюся истинной формы таких нанокристаллов не всегда можно различить в двухмерной проекции. Следовательно, безусловно можно различить только категории тетраэдра и пентагональной бипирамиды (т.е. декаэдр).

5 Категории шестиугольника, ромба и другие сгруппированы вместе.

Пентагональный бипирамидальный нанокристалл в виде сбоку может проецироваться в виде ромба. Это маловероятный случай, если учитывать плоский характер вещества образца и принимать во внимание очень низкое число ромбов, подсчитанных на протяжении анализа. Те декаэдры, которые подсчитаны по пятиугольным двухмерным проекциям, отделены от этой предыдущей группы, *per se*, и их количество брали в качестве критерия качества или способа отличить кристаллы по изобретению от кристаллов известного уровня техники. Аналогичным образом, треугольники или тетраэдры также легко можно отличать и также можно использовать в целях сравнения.

15 Агрегация и агломерация частиц или нанокристаллов может возникать в коллоиде или в качестве артефакта процесса сушки, необходимого для получения/анализа образца для ТЭМ. Плотную агломерацию и более высокую агрегацию (выше чем приблизительно 50 частиц/нанокристаллов) не анализировали вследствие возможных ошибок счета. Анализировали число кристаллов/частиц и формы частиц/кристаллов в меньших агрегатах и визуально разрешимых агломерациях. Дополнительно, для этого исследования использовали только изображения с хорошим разрешением.

Для того, чтобы быть очень консервативным во время анализа ТЭМ микрофотографий всех суспензий или коллоидов, полученных по изобретению, любые сомнительные кристаллы присваивали группе с пометкой «Другая». Сомнительные кристаллы представляли собой те кристаллы, которые возможно принадлежали четко определенным категориям кристаллов, но имела место некоторая неопределенность (например, небольшой пятиугольник с одной вершиной, затемненной смежной частицей). В отличие от этого, при выполнении анализа частиц в коммерчески доступных коллоидах, любым частицам сомнительной формы присваивали «полезный эффект под сомнением» и присваивали категорию «шестиугольник» несмотря на неопределенность их фактических кристаллических структур. Таким образом, сравнения формы кристаллов/частиц не были пристрастными и были очень консервативными относительно возможных различий между коммерчески доступными коллоидами и нанокристаллическими коллоидами, полученными в соответствии с изобретением.

35 Из таблицы 12 ясно, что присутствие нанокристаллов, соответствующих по форме пентагональным бипирамидам и/или тетраэдрам, в некоторой степени отличалось от коммерчески доступных коллоидов и ARCG-05. Кроме того, эти нанокристаллы имели по существу «чистые» поверхности, как рассмотрено, показано и определено в другом месте в настоящем документе.

40

45

Таблица 12

Продукт	Номер примера	Пентагональная бипирамида	Тетраэдр	Октаэдр	Шестиугольник	Другие формы	PPM	Средний диаметр по ТЭМ (нм)	pH
GD-007	5	21%	10%	2%	40%	27%	14	14.3	8.9
GB-056	17	34%	13%	6%	30%	17%	12	12.1	9.1
GB-077	16	22%	8%	3%	40%	27%	8	8.7	9.0
GB-134	16	31%	18%	5%	27%	19%	9	17.5	9.2
GB-151	18	32%	8%	5%	36%	19%	8	10.9	9.4
GB-154	13	14%	7%	4%	23%	51%	5	14.1	9.7
GB-156	13	18%	16%	5%	30%	30%	5	19.4	9.2
GB-162	14	15%	32%	1%	16%	37%	8	8.9	9.0
GB-163	15	9%	21%	2%	28%	40%	8	20.6	9.1
GB-164	15	12%	12%	7%	32%	37%	8	20.4	9.3
GB-165	14	22%	19%	5%	24%	30%	7	14.7	9.0
GB-166	14	15%	10%	2%	24%	49%	6	13.0	9.0
GB-175	18	25%	22%	1%	23%	29%	11	11.8	9.3
GB-176	18	23%	20%	1%	35%	21%	10	10.4	9.3
GB-177	18	29%	19%	1%	28%	23%	10	10.9	9.3
GB-188	18	25%	23%	6%	23%	24%	8	10.6	9.1
GB-189	18	26%	21%	0%	23%	30%	8	10.4	9.2
GB-194	18	22%	19%	3%	33%	23%	9	12.1	9.2
GB-195	18	17%	16%	3%	45%	19%	8	11.1	9.2
GB-196	18	21%	16%	1%	31%	30%	9	12.1	9.1
GB-198	18	14%	10%	0%	51%	25%	10	11.7	9.2
GB-199	18	33%	9%	1%	40%	17%	12	13.0	9.1
GA-002	20	30%	23%	5%	24%	18%	11	12.2	10.5
GA-003	20	27%	17%	6%	32%	18%	10	12.7	10.3
GA-004	20	15%	9%	3%	38%	35%	10	14.1	9.0
GA-005	20	14%	13%	4%	31%	37%	11	14.4	9.1
GA-009	20	11%	11%	2%	36%	39%	10	12.0	9.2
GA-011	20	8%	6%	6%	37%	44%	10	12.0	8.9
GA-013	20	8%	13%	5%	28%	48%	8	11.8	8.7
GT-033	1-4	4%	1%	1%	26%	68%	2	11.8	6.7
1AC-261-1	12	12%	12%	2%	37%	37%	14	12.2	
AURORA 020	19	15%	14%	1%	31%	39%	128	20.6	9.0
ARCG-05	21	3%	0%	2%	6%	89%	5	13.7	6.3
Utopia Gold	22	5%	2%	1%	5%	89%	9	4.7	5.1
SNG911219	22	2%	0%	0%	11%	87%	13	18.4	6.9
Nanopartz	22	2%	0%	0%	21%	77%	39	21.9	7.6
Nanocomposix 15nm	22	3%	4%	2%	10%	81%	49	17.8	5.2
Nanocomposix 10nm	22	2%	1%	1%	22%	73%	51	13.7	5.1
Harmonic Gold	22	8%	2%	2%	35%	55%	5	8.9	8.8
ElectraClear	22	6%	2%	2%	20%	71%	3	5.7	6.3
MesoGold	22	5%	1%	2%	15%	78%	20	8.5	5.7

Пример 22b

Пример электрокинетического потенциала

Характер и/или количество изменения поверхности (т.е. положительное или отрицательное) сформированных наночастиц также может иметь большое влияние на поведение и/или эффекты наночастицы/суспензии или коллоида. Например, на белковую корону может влиять изменение поверхности наночастицы. Такие изменения поверхностей обычно обозначают как «электрокинетический потенциал». В основном, хорошо известно, что чем больше электрокинетический потенциал (положительный или отрицательный), тем выше стабильность наночастиц в растворе (т.е. суспензия более стабильна). Однако, управляя характером и/или количеством зарядов поверхности сформированных наночастиц, можно контролировать эксплуатационные параметры

таких растворов наночастиц в различных системах. Специалисту в данной области будет ясно, что легкие корректировки химического состава, реакционной атмосферы, интенсивности потребления мощности, температуры и т.д. могут создавать множество различных химических соединений (как полуперманентных, так и временных), наночастиц (и компонентов наночастиц), подлежащих формированию, а также различные наночастицы/растворы (например, содержащие модифицированные структуры жидкости 3 (такие как вода) *per se*). Соответственно, в этом примере измеряли электрокинетический потенциал нескольких суспензий, полученных в соответствии с изобретением, а также нескольких обычно доступных коллоидных суспензий золота.

«Электрокинетический потенциал» известен в качестве меры зета-потенциала коллоидной системы. Электрокинетический потенциал также обозначают как заряд поверхности частиц. Электрокинетический потенциал также известен как разность потенциалов, которая существует между стационарным слоем текучего вещества и текучим веществом, в котором частица диспергирована. Электрокинетический потенциал часто измеряют в милливольтках (т.е. мВ). Значение электрокинетического потенциала приблизительно 25 мВ представляет собой произвольное значение, которое выбрали для определения того, существует ли стабильность между диспергированной частицей в дисперсной среде. Таким образом, когда в настоящем документе говорят об «электрокинетическом потенциале», следует понимать, что указанный электрокинетический потенциал представляет собой описание или количественное определение величины электрического заряда, присутствующего на двойном слое.

Электрокинетический потенциал вычисляют по электрофоретической подвижности с помощью уравнения Генри:

$$U_E = \frac{2\epsilon z f(ka)}{3\eta}$$

где z представляет собой электрокинетический потенциал, U_E представляет собой электрофоретическую подвижность, ϵ представляет собой диэлектрическую постоянную, η представляет собой вязкость, $f(ka)$ представляет собой функцию Генри. Для приближения Smoluchowski $f(ka)=1,5$.

Электрофоретическую подвижность получали посредством измерения скорости частиц в наложенном электрическом поле, используя лазерную доплеровскую велосиметрию («ЛДВ»). В ЛДВ падающий лазерный пучок фокусировали на суспензии частиц внутри сложенной капиллярной ячейки, а рассеянный частицами свет объединяли с эталонным пучком. Это создавало сигнал флуктуирующей интенсивности, где скорость флуктуации пропорциональна скорости частиц (т.е. электрофоретической подвижности).

В этом примере использовали Zeta-Sizer «Nano-ZS», изготовленный компанией Malvern Instruments, для определения электрокинетического потенциала. Для каждого измерения 1 мл образцом заполняли чистую одноразовую электрохимическую ячейку DTS1060C. Dispersion Technology Software версии 5.10 использовали для запуска Zeta-Sizer и вычисления электрокинетического потенциала. Использовали следующие настройки: дисперсант - вода, температура - 25°C, вязкость - 0,8872 сП, коэффициент преломления - 1,330, диэлектрическая постоянная - 78,5, модель приближения - Smoluchowski. Для каждого образца осуществляли один эксперимент с сотней повторений.

На фиг.91 показан электрокинетический потенциал двух коллоидных растворов нанокристаллов (GB-134 и GB-151) в виде функции pH. pH варьировали титрованием 1% масс. раствором уксусной кислоты. Измерения осуществляли на Malvern Instruments Zeta-Sizer Nano-ZS90 в сложенной капиллярной ячейке DTS1060 при 25°C. При низких

и высоких рН использовали 20 и 50 подэкспериментов на измерение, соответственно.

На фиг.92 показаны измерения проводимости для тех же коллоидных растворов, которые тестировали на электрокинетический потенциал. Измерения проводимости получали одновременно на Malvern Instruments Zeta-Sizer Nano-ZS90, когда определяли электрокинетический потенциал.

Пример 23а

В этом примере 13а использовали набор условий обработки, похожих на те, что изложены в примерах 5-7. В этом примере использовали аппарат, похожий на тот, что представлен на фиг.17b, 18a, 19 и 21. В таблице 8 изложены конкретные условия обработки для этого примера, которые показывают различия между условиями обработки, изложенными в примерах 5-7. Основные отличия в этом примере включают большее количество усилителя обработки, добавленного в жидкость 3 и более высокую скорость входящего потока жидкости 3.

Таблица 13

0,528 мг/мл NaHCO₃ (Au)

Идентификатор эксперимента: GD-006
 Скорость потока: 240 мл/мин
 Напряжение: 255 В
 NaHCO₃: 0,528 мг/мл
 Диаметр провода: 0,5 мм
 Конфигурация: прямой/прямой
 М.д.: 8,7

№ комплекта	№ электрода	Расстояние «С-С», дюймы/мм	Расстояние «Х», дюймы/мм	Напряжение	Поперечное сечение
		4.5/114.3*			
1	1a 5a		0.25 нет данных	750 750	V
		23/584.2**			
2	5b 5b'	2.5/63.5*	нет данных нет данных	255	
		8.5/215.9			
3	5c 5c'		нет данных нет данных	255	
		8.5/215.9			Прямоугольное, глубиной 5,25 дюйма
4	5d 5d'		нет данных нет данных	255	
		8/203.2			
5	5e 5e'		нет данных нет данных	255	
		2/50.8**			
				Температура отточной воды	95°C.

*Расстояние от впуска воды до центра первого комплекта электродов.

**Расстояние от центра последнего комплекта электродов до выпуска воды.

На фиг.93 показаны представительные выходные данные Viscotek для суспензии, полученной в соответствии с примером 23а. Приведенные числа соответствуют гидродинамическим радиусам нанокристаллов в суспензии.

Пример 23b

В этом примере 23b использовали суспензию из примера 23а для изготовления гелевого или кремового продукта. В частности, приблизительно 1300 г суспензии, полученной в соответствии с примером 13а, нагревали до приблизительно 60°C в течение периода приблизительно 30 минут. Суспензию нагревали в стакане Pyrex® 1 л над металлической нагревательной пластиной. Приблизительно 9,5 г карбомера Carbopol® (ETD 2020, изготовленного компанией Noveon, Inc., Cleveland, OH) медленно добавляли в нагретую суспензию, при постоянном перемешивании, используя беличий барабанный мешатель для пластичной краски. Это перемешивание происходило в течение

приблизительно 20 минут, пока не растворились большие агрегаты Carborpol.

В суспензию добавляли приблизительно 15 г жидкого ланолина высокой степени очистки (Now Personal Care, Bloomingdale, IL) и смешивали с использованием указанного выше перемешивателя.

5 Затем добавляли приблизительно 16 г масла жожоба высокой степени очистки и смешивали с суспензией.

Кусок кокосового масла высокой степени очистки приблизительно 16 г (Soap Making and Beauty Supplies, North Vancouver, B.C.) нагревали в отдельном стакане Pyrex® 500 мл и помещали на нагревательную пластину до тех пор, пока кусок не становился
10 жидким, и жидкое кокосовое масло затем добавляли и смешивали с указанной выше суспензией.

Затем добавляли приблизительно 16 г гидроксида калия (18% раствор) и смешивали вместе с указанными выше ингредиентами, чтобы превратить суспензию в гель. После этого всю суспензию непрерывно мешали с использованием пластикового беличьего
15 барабанного смесителя, результатом чего было образование крема или геля. Во время этого конечного спешивания в течение приблизительно 15 минут добавляли дополнительную отдушку «тропический остров» (2 мл). Результатом был розоватый, кремообразный гель.

Пример 23с

20 В этом примере 23с использовали суспензию, полученную в соответствии с примером 7. В частности, в этом примере использовали продукт из примера 7 (т.е. GD-015) для изготовления гелевого или кремового продукта. В частности, приблизительно 650 г раствора, полученного в соответствии с примером 7, нагревали до приблизительно 60°C в течение периода приблизительно 30 минут. Суспензию нагревали в стакане
25 Pyrex® 1 л над металлической нагревательной пластиной. В нагретую суспензию медленно добавляли приблизительно 9,6 г Carborpol® (ETD 2020, карбомер, изготовленный компанией Noveon, Inc., Cleveland, OH), при этом постоянно перемешивая, используя беличий барабанный мешатель для пластичной краски. Это перемешивание происходило в течение приблизительно 20 минут, до тех пор, пока не растворились
30 большие агрегаты Carborpol.

Приблизительно 7 г жидкого ланолина высокой степени очистки (Now Personal Care, Bloomingdale, IL) добавляли в раствор и смешивали с использованием указанного выше перемешивателя.

35 Затем добавляли приблизительно 8 г масла жожоба высокой степени очистки и смешивали с суспензией.

Кусок кокосового масла высокой степени очистки приблизительно 8 г (Soap Making and Beauty Supplies, North Vancouver, B.C.) нагревали в отдельном стакане Pyrex® 500 мл и помещали на нагревательную пластину до тех пор, пока кусок не становился жидким, и жидкое кокосовое масло затем добавляли и смешивали с указанной выше
40 суспензией.

Приблизительно 45 г жидкости, содержавшейся в жидких гелевых капсулах Advil® (например, жидкий ибупрофен и калий), добавляли в суспензию и тщательно смешивали с ней.

Затем добавляли приблизительно 8 г гидроксида калия (18% раствор) и перемешивали, чтобы превратить суспензию в гель. После этого весь раствор непрерывно мешали с использованием пластикового беличьего барабанного смесителя, результатом чего было образование крема или геля. Во время этого конечного смешивания в течение приблизительно 15 минут добавляли дополнительную отдушку «тропический остров»

(2 мл). Результатом был розоватый, кремообразный гель.

Пример 23d

В этом примере 23d использовали эквивалент суспензии GB-139 для изготовления гелевого или кремового продукта. В частности, приблизительно 650 г суспензии нагревали до приблизительно 60°C в течение периода приблизительно 30 минут. Суспензию нагревали в стакане Pyrex® 1 л над металлической нагревательной пластиной. Приблизительно 6 г Carbopol® (ULTREZ10, карбомер, изготовленный компанией Noveon, Inc., Cleveland, OH) медленно добавляли в нагретую суспензию, при постоянном перемешивании, используя беличий барабанный мешатель для пластичной краски. Это перемешивание происходило в течение приблизительно 20 минут, пока не растворялись большие агрегаты Carbopol.

В суспензию добавляли приблизительно 7 г жидкого ланолина высокой степени очистки (Now Personal Care, Bloomingdale, IL) и смешивали с использованием указанного выше перемешивателя.

Затем добавляли приблизительно 8 г масла жожоба высокой степени очистки и смешивали с суспензией.

Кусок кокосового масла высокой степени очистки приблизительно 8 г (Soap Making and Beauty Supplies, North Vancouver, B.C.) нагревали в отдельном стакане Pyrex® 500 мл и помещали на нагревательную пластину до тех пор, пока кусок не становился жидким, и жидкое кокосовое масло затем добавляли и смешивали с указанной выше суспензией.

Затем добавляли приблизительно 8 г гидроксида калия (18% раствор) и смешивали вместе с указанными выше ингредиентами, чтобы превратить суспензию в гель. После этого всю суспензию непрерывно мешали с использованием пластикового беличьего барабанного смесителя, результатом чего было образование крема или геля. Результатом был розоватый, кремообразный гель.

Пример 23e

В этом примере 23e использовали суспензию, по существу эквивалентную 1AC-261, для изготовления гелевого или кремового продукта. В частности, приблизительно 450 г суспензии нагревали до приблизительно 60°C в течение периода приблизительно 30 минут. Суспензию нагревали в стакане Pyrex® 1 л над металлической нагревательной пластиной. В нагретую суспензию медленно добавляли приблизительно 4,5 г Carbopol® (ETD 2020, карбомер, изготовленный компанией Noveon, Inc., Cleveland, OH), при этом постоянно перемешивая, используя беличий барабанный мешатель для пластичной краски. Это перемешивание происходило в течение приблизительно 20 минут, до тех пор, пока не растворялись большие агрегаты Carbopol.

Затем добавляли приблизительно 6,5 г гидроксида калия (18% раствор) и смешивали вместе с указанными выше ингредиентами, чтобы превратить суспензию в гель. После этого всю суспензию непрерывно мешали с использованием пластикового беличьего барабанного смесителя, результатом чего было образование крема или геля. Результатом был розоватый, кремообразный гель.

Пример 24

Исследование эффектов состава нанокристаллов золота GB-079, оказываемых на образование цитокинов моноцитов *in vitro*

Краткое изложение

Этот пример *in vitro* разработан для определения эффектов, оказываемых суспензией нанокристаллов золота GB-079 на четыре различных цитокина/хемокина. В частности, в этом примере моноклеарные клетки периферической крови человека («hPBMC»)

культивировали в присутствии или в отсутствие каждого из четырех различных уровней концентраций или м.д. суспензии нанокристаллов золота GB-079 (т.е. суспензии или коллоида, полученных в соответствии с раскрытием по одному из примеров в настоящем документе) в присутствии или в отсутствие (как описано в настоящем документе)

5 бактериального липополисахарида («ЛПС»).

Известно, что липополисахарид связывается с TLR4, рецептором, экспрессированным на множестве различных клеток иммунной системы, и такое связывание типично запускает активацию и/или экспрессию ряда цитокинов, которая типично зависит от NFkB (т.е. зависит от ядерного фактора kB). После приблизительно 24 часов условий

10 культивирования приблизительно при 37°C приблизительно в 5% CO₂ и увлажненной атмосфере с относительной влажностью приблизительно 95%, супернатанты удаляли и анализировали на присутствие ряда различных цитокинов/хемокинов, включая MIF, TNFα, IL-6 и IL-10. Предполагают, что основным, но не единственным источником этих цитокинов в популяции hPBMC являются моноциты. Культуры в отсутствие ЛПС

15 показывали, вызывало ли лечение образование этих цитокинов/хемокинов, при этом эти культуры в присутствии ЛПС показывали, способно ли лечение модулировать образование цитокинов в ответ на воспалительный стимул. Анализ цитокинов осуществляли посредством Luminex® Extracellular Assay Protocol. В системе Luminex использовали микросферы, покрытые антителами, которые, в частности, связываются

20 с цитокином, подлежащим анализу. После возбуждения лазерным светом измеряли микросферы, которые связали антиген, и это представляет собой прямую оценку количества образованного цитокина, и данные предоставляли в виде исходных данных и абсолютных количеств каждого измеряемого цитокина/хемокина.

Получение hPBMC

25 Материалы, использованные для получения клеток:

Выделение PBMC	Поставщик	Номер по каталогу
Histopaque 1077	Sigma	H8889
RPMI 1640×10	Sigma	R1145
Не содержащая эндотоксины вода (EFW)	Gibco	15230-170
30 50 мл пробирки	Falcon Corning	430829
Citrate ACD	Sigma	C3821 - 50 мл
Сыворотка АВ	National Blood	Service
Пластиковые 24-луночные планшеты	Costar/Corning	3524

35 ЛПС Sigma

Добавки к средам

Пенициллин/стрептомицин	Sigma	P0871
HEPES	Sigma	H0887
Глутамин	Gibco	25030-024
40 Бикарбонат натрия (7,5%)	Gibco	25080

Оборудование

NucleoCounter (т.е. счетчик числа и жизнеспособности клеток, изготовленный компанией Chemometec)

Настольная центрифуга

45 Вытяжной шкаф для культур тканей

Сбор крови человека

Кровь у здорового добровольца брали в шприц и помещали в 50 мл пробирку Falcon. В 50 мл пробирки Falcon стерильно добавляли 3,3 мл цитратного антикоагулянта

(ACD, Sigma). Пробирки переворачивали для смешивания.

Способ получения клеток

1. 10× RPMI + добавки (25 мл 10× RPMI + 2,5 мл Penstrep + 2,5 мл L-глутамин + 5 мл HEPES + 6,7 мл раствора бикарбоната натрия (7,5%)), которые смешивали вместе в пробирке Falcon, в настоящем документе указаны как «среды для культивирования».
 2. Кровь ресуспендировали в равном объеме 1× RPMI 1640 (разведен из 10× RPMI в EFW - получали 200 мл [20 мл в 180 мл]) и смешивали переворачиванием в пробирке Falcon.
 3. Histopaque предварительно нагревали до комнатной температуры (КТ) и 20 мл добавляли в 50 мл пробирку Falcon.
 4. На Histopaque осторожно наслаивали 30 мл затем смешанной крови/среды.
 5. Образец смеси Histopaque и крови центрифугировали на скорости 1600 об./мин в настольной центрифуге в течение приблизительно 25 мин при КТ (без тормоза).
 6. PBMC были отделены в слое на границе раздела между средой и Histopaque, клетки удаляли аспирацией в 50 мл пробирку Falcon и в нее добавляли 10 мл среды для культивирования.
 7. Образец клеток центрифугировали на скорости 1800 об./мин в течение приблизительно 10 минут при КТ.
 8. Образец клеток дважды промывали в 30 мл RPMI и ресуспендировали в культуральной среде (RPMI, с добавками, как описано выше = RPMI/без сыворотки).
 9. Во время центрифугирования получали RPMI с добавлением 5% АВ сыворотки.
 10. Образец клеток ресуспендировали в 2 мл RPMI + добавки + сыворотка.
 11. Выполняли подсчет клеток и осуществляли оценку жизнеспособности с использованием Nucleocounter (т.е. счетчика жизнеспособности клеток).
 12. Клетки ресуспендировали в 1× RPMI, чтобы получить конечную концентрацию $2,5 \times 10^6$ клеток/мл.
 13. 500 мкл клеток переносили в 24-луночный планшет.
 14. 10× RPMI + добавки (500 мкл PenStrep, 500 мкл L-глутамин, 1 мл HEPES, 2,5 мл АВ сыворотки) получали посредством смешивания вместе в пробирке Falcon, тем самым формируя «тестовую среду».
 15. Суспензию нанокристаллов золота GB-079 по изобретению добавляли в лунки в 24-луночном планшете (общий объем 900 мкл).
 16. 100 мкл 10× RPMI + добавки добавляли в каждую лунку 24-луночного планшета Costar.
 17. 24-луночные планшеты помещали в увлажненный инкубатор, настроенный на 37°C/5% CO₂, на 1 час.
 18. ЛПС получали в конечной концентрации 4× в 1× RPMI
 19. В каждую лунку добавляли 500 мкл ЛПС или 500 мкл среды в лунки, в которые не добавляли ЛПС, доводя для каждой лунки общий объем вещества в лунке до 2 мл.
 20. Планшеты помещали в увлажненный инкубатор, настроенный на 37°C/5% CO₂ в течение приблизительно 24 часов.
 21. 1800 мкл (3 аликвоты по 600 мкл) супернатанта удаляли для анализа ELISA и анализа Luminox.
 22. Супернатанты хранили при -80°C до проведения анализа в системе Luminox®. Аналитическая система Luminox®
- Супернатанты анализировали в соответствии с протоколом Luminox® Extracellular Assay Protocol, полученным 11 января 2010 года по следующему адресу:

<http://www.invitrogen.com/etc/medialib/en/filelibrary/pdf.Par.1540.File.dat/Luminex%20Extracellular%20Protocol.pdf>

Таблица 14						
Образец	Соединение	EFW	10× RPMI	Клетки	ЛПС	1× RPMI
Клетки + наполнитель		900 мкл	100 мкл	500 мкл		500 мкл
Клетки + наполнитель + ЛПС	400 мкл	500 мкл	100 мкл	500 мкл	500 мкл	
Клетки + [тест] _{1:5}	400 мкл	500 мкл	100 мкл	500 мкл		500 мкл
Клетки + [тест] _{1:10}	200 мкл	700 мкл	100 мкл	500 мкл		500 мкл
Клетки + [тест] _{1:20}	100 мкл	800 мкл	100 мкл	500 мкл		500 мкл
Клетки + [тест] _{1:40}	50 мкл	850 мкл	100 мкл	500 мкл		500 мкл
Клетки + [тест] _{1:100}	20 мкл	880 мкл	100 мкл	500 мкл		500 мкл
Клетки + [тест] _{1:5} + ЛПС	400 мкл	500 мкл	100 мкл	500 мкл	500 мкл	
Клетки + [тест] _{1:10} + ЛПС	200 мкл	700 мкл	100 мкл	500 мкл	500 мкл	
Клетки + [тест] _{1:20} + ЛПС	100 мкл	800 мкл	100 мкл	500 мкл	500 мкл	
Клетки + [тест] _{1:40} + ЛПС	50 мкл	850 мкл	100 мкл	500 мкл	500 мкл	
Клетки + [тест] _{1:100} + ЛПС	20 мкл	880 мкл	100 мкл	500 мкл	500 мкл	

Клетки стимулировали с использованием ЛПС (высокая доза 1 мг/мл и низкая доза 10 нг/мл), затем после 24 часов супернатанты собирали и анализировали на присутствующее количество 4 цитокинов, рассмотренных в настоящем документе. Контрольные лунки содержали клетки и тестируемое соединение по изобретению GB-079, но не ЛПС. Результаты, полученные для каждого из других цитокинов/хемокинов, представлены на фиг.94a-94d.

На фиг.94a представлены эффекты GB-079, оказываемые на образование IL-6 мононуклеарными клетками периферической крови человека (hPBMC). Из фиг.94a видно, что GB-079 снижал уровни IL-6 в PBMC, стимулированных ЛПС. Некоторое образование IL-6 также наблюдали при наивысших концентрациях GB-079 в отсутствие стимуляции ЛПС при пяти различных уровнях концентрации.

На фиг.94b представлены эффекты GB-079, оказываемые на образование IL-10 посредством hPBMC. Из фиг.94b видно, что на наблюдаемые уровни IL-10 не влияло добавление GB-079 при всех уровнях концентрации.

На фиг.94c представлены эффекты GB-079, оказываемые на образование MIF посредством hPBMC. В частности, на фиг.94c показано, что после стимуляции ЛПС происходило зависящее от дозы снижение уровней MIF. Это снижение наблюдали при уровнях разведения 1:5 и 1:10, тогда как уровни MIF возвращались к таковым контрольных образцов при концентрации GB-079 1:20.

Кроме того, на фиг.94d показано, что GB-079 в наивысших концентрациях вызывал повышение уровней TNFα (при обеих тестируемых дозах ЛПС) выше таковых для контрольных образцов, стимулированных наполнителем. Некоторое образование TNFα также наблюдали при наивысших дозах GB-079 в отсутствие стимуляции ЛПС.

Пример 25

Исследование индуцированного коллагеном артрита (ИКА) у мышей

Краткое изложение

В этом примере демонстрировали эффективность двух композиций нанокристаллов золота по изобретению (т.е. GT033 и GD-007) в модели ИКА на мышах. В частности,

самцам мышей DBA/1 (возраст 12 недель) давали 100 мкг коллагена курицы II типа, эмульсифицированного в полном адьюванте Фрейнда («СП/СФА») в сутки 0 исследования посредством инъекции в основание хвоста. Опухание суставов клинически оценивали три раза в неделю с суток 14 до окончания на сутки 42. Эти результаты суммированы на фиг.95. Лечение давали в соответствии с протоколом, приведенным ниже. Кровь брали на сутки 0 и сутки 42. По окончании животных обескровливали, удаляли задние конечности и получали голеностопные суставы для гистопатологического исследования. Результаты гистопатологии изложены в таблице 6 и таблице 7.

Способ

Животные

Вид:	Мышь
Линия:	DBA/1
Источник:	Harlan
Пол и количество:	мужской, 30
Возраст:	приблизительно 12 недель в начале исследования.
Идентификация:	каждая мышь получала уникальный идентификационный номер.
Содержание животных:	по получении у всех животных исследовали наружные признаки ухудшения состояния здоровья и всех нездоровых животных исключали из дальнейшей оценки. Животных содержали группами по пять в специальных условиях, не содержащих патогенов (spf), в помещении с термостатическим мониторингом (22±4°C) в блоке для животных. Животных уравнивали в стандартных условиях содержания животных в течение по меньшей мере 72 часов перед использованием. Мониторинг состояния здоровья животных осуществляли на протяжении этого периода и пригодность каждого животного для экспериментального использования оценивали перед началом исследования.
Помещение для содержания:	животных содержали группами по 10 на клетку в контролируемом помещении, чтобы обеспечить правильную температуру, влажность и 12-часовой цикл день/ночь в течение исследования.
Диета:	диета из облученных гранул и вода были доступны ad libitum на протяжении периодов выдерживания, акклиматизации и после дозирования.

Соединения и реактивы

Коллаген курицы II типа (Sigma, C9301).

Неполный адьювант Фрейнда («IFA») (Sigma, FF5506)

Mycobacterium tuberculosis H37Ra (BD Biosciences, 231141)

Фосфатно-солевой буфер («PBS»)

Тестируемые соединения составы нанокристаллов золота GT033 и GD-007.

Наполнитель: вода.

Группы лечения и дозировки

Контрольная группа 1, первая группа лечения 2 и вторая группа лечения 3, каждая содержала по 10 животных в группе.

Группа 1: сутки 0 СП/СФА, получала нормальную питьевую воду в течение суток 0-42.

Группа 2: сутки 0 СП/СФА, состав нанокристаллов золота (GT033; пример 4/таблица 1d; золото 2,0 м.д.) в виде питьевой воды в течение суток 0-42.

Группа 3: сутки 0 СП/СФА, состав нанокристаллов золота (GD-007; пример 5/таблица 2a; золото 14,8 м.д.) в качестве единственной жидкости для питья в течение суток 0-42.

Протокол

1. По прибытии животных проверяли состояние здоровья всех животных и после прохождения теста на состояние здоровья каждое нумеровали с использованием индивидуальной ушной бирки.

2. Животным позволяли акклиматизироваться в течение по меньшей мере 72 часов.

3. Коллаген курицы II типа получали с тем, чтобы достичь суспензии с концентрацией приблизительно 16 мг/мл в 0,1 М уксусной кислоте. После растворения в течение ночи

при 4°C, раствор разбавляли холодным PBS для получения суспензии с концентрацией приблизительно 8 мг/мл.

4. Свежих микобактерий получали посредством тщательного измельчения с помощью ступки и пестика и добавления приблизительно 7 мл IFA, капля по капле, для создания эмульсии или суспензии CFA с конечной концентрацией приблизительно 5 мг/мл.

5. Эмульсию коллагена курицы II типа и CFA получали с использованием приблизительно равных объемов каждого из них, чтобы в результате получить инъеклируемую суспензию коллагена в CFA (т.е. «СП/CFA»).

6. В сутки 0 животным инъектировали 50 мкл раствора СП/CFA в основание хвоста.

7. Лечение с использованием состава нанокристаллов золота GT033 (т.е. группа 2) и состава нанокристаллов золота GD-007 (т.е. группа 3) давали в соответствии с приведенным выше режимом до суток 42. В частности, каждую бутылку с водой, содержащую нормальную питьевую воду, GT033 или GD-007, пополняли при необходимости или каждые вторые сутки, или каждые третьи сутки. Бутылки специально не чистили или специально не опорожняли во время исследования в течение 42 суток.

8. Оценки для конечностей определяли три раза в неделю с суток 14 до конца исследования.

Каждая из четырех конечностей получала оценку согласно нижеследующему;

0 = нормальная.

1 = легкое опухание целого сустава или воспаление отдельного пальца.

2 = среднее опухание целого сустава с покраснением и/или воспаление более чем одного пальца.

3 = сильное воспаление сустава и покраснение, распространяющееся на несколько пальцев.

4 = сильное воспаление сустава и покраснение, распространяющееся на несколько пальцев; явные признаки ремоделирования кости.

9. У всех животных брали кровь на сутки 0 и сутки 42, и взятые сыворотки хранили для необязательного анализа.

10. Животных умерщвляли на сутки 42 и голеностопные суставы удаляли и помещали в нейтральный забуференный формалин при подготовке к гистопатологии.

11. Эти срезы обрабатывали и окрашивали гематоксилином и эозином («Н&Е») и (в слепом эксперименте) квалифицированный гистопатолог проводил оценку с использованием полуколичественного измерения степени инфильтрации и повреждения.

На фиг.95 графически показаны результаты оценки конечностей в ИКА-тесте.

Очевидно, состав нанокристаллов золота GD-007 (группа 3), обладающий измеренной концентрацией золота приблизительно 14,8 м.д., показал наилучший результат, возможно, сравнимый с (или лучше) типичного лечения стероидами, результаты которого также приведены на фиг.95 (хотя фактически не измерялись). Состав нанокристаллов золота GT033 (группа 2) показал более высокие результаты, чем контрольная группа 1, в концентрации приблизительно 2,0 м.д. нанокристаллов золота, суспендированных в воде.

Гистопатологию выполняли для левой и правой лап каждой из 10 мышей в группе 1 (контроль) и группе 3 (GD-007). У мышей группы 2 гистопатологию не выполняли.

Каждой паре лап присваивали патологический цифровой код (например, R0248-09 для одной мыши из группы 1) и дифференцировали левые («L») или правые («R») конечности каждого пронумерованного животного.

Гистопатология/способ:

- На лапе рассекали кожу.

• Проводили декальцинирование рассеченных образцов, чтобы сделать возможным получение срезов.

• Декальцинированные образцы обрабатывали стандартным способом, делали срезы и подготавливали один окрашенный Н&Е срез для исследования. Он содержал обе

половины каждого образца, рассеченного надвое.

• Каждую лапу для гистопатологии оценивали, как описано ниже. Образцы оценивали вслепую, без информации об экспериментальном протоколе или принадлежности к группам.

• В целом, на каждом срезе присутствовало несколько межфаланговых и предплюсневых суставов. В каждом случае оценка связана с наиболее тяжело пораженным из этих суставов.

Таблица 15

Система оценки

В этом случае отдельно оценивали три аспекта патологии суставов, которые вносят вклад в комплексную оценку (т.е. максимальная возможная оценка = 9). Таким образом, чем выше число, тем сильнее повреждение. Представительные микрофотографии суставов, соответствующие указанным выше степеням 0-3, представлены на фиг. 96a-96d, соответственно. Представительные компиляции этих степеней 0-3 представлены на фиг. с 97a (т.е. степень 0) до 97e (т.е. степень 9).

Аспект	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3
Воспаление	Нормальный сустав	Легкая синовиальная гиперплазия и воспаление с преобладанием нейтрофилов и макрофагов в суставной щели.	Синовиальная гиперплазия с воспалением от умеренного до выраженного с вовлечением как нейтрофилов, так и макрофагов. Нейтрофилы и макрофаги в суставной щели; может присутствовать некоторое количество дебриса некротической ткани.	Синовиальная гиперплазия с выраженным воспалением и вовлечением как нейтрофилов, так и макрофагов. Утрата выстилки из синовиоцитов. Воспаление может распространяться из синовиальной оболочки на окружающие ткани, включая мышечную. Множественные нейтрофилы и макрофаги в суставной щели, вместе со значительным количеством дебриса некротической ткани.
Повреждение суставного хряща	Нормальный сустав	В суставном хряще наблюдаются только легкие дегенеративные изменения. На периферии может присутствовать раннее образование паннуса.	В суставном хряще наблюдаются умеренные дегенеративные изменения и очаговую утрату. Фокальное присутствие образования паннуса.	Значительное разрушение и утрата суставного хряща при экстенсивном формировании паннуса.
Повреждение подлежащего метафиза кости	Нормальный сустав	Изменения в подлежащем метафизе кости отсутствуют.	Может иметь место очаговый некроз или фиброз метафиза кости.	Разрушение или спадение метафиза кости. Экстенсивное воспаление, некроз или фиброз, распространяющиеся на костномозговую полость метафиза.

Таблица 16

Гистопатологическая оценка лап

Патологи- ческий номер	Номер и конечность мышы	Воспаление	Хрящ	Кость	Общая оценка	Комментарии
Контроль	R0248-09 1.1 L	1	0	0	1	Очагово несколько нейтрофилов в слегка истонченной синовиальной оболочке
	1.1 R	2	2	2	6	
	R0249-09 1.2 L	3	2	2	7	
	1.2 R	1	0	0	1	
	R0250-09 1.3 L	3	2	2	7	
	1.3 R	0	0	0	0	
	R0251-09 1.4 L	3	2	2	7	
	1.4 R	3	1	1	5	Реакция, локализованная в P1 плюсны.
	R0252-09 1.5 L	3	2	2	7	
	1.5 R	3	2	2	7	
	R0253-09 1.6 L	0	0	0	0	
	1.6 R	3	1	2	6	
	R0254-09 1.7 L	3	2	2	7	
	1.7 R	3	2	2	7	
	R0255-09 1.8 L	0	0	0	0	
	1.8 R	3	1	1	5	
	R0256-09 1.9 L	0	0	0	0	
	1.9 R	0	0	0	0	
	R0257-09 1.10 L	0	0	0	0	
	1.10 R	0	0	0	0	
Группа лечения 3	R0258-09 2.1 L	0	0	0	0	
	2.1 R	0	0	0	0	
	R0259-09 2.2 L	0	0	0	0	
	2.2 R	0	0	0	0	
	R0260-09 2.3 L	0	0	0	0	
	2.3 R	0	0	0	0	
	R0261-09 2.4 L	0	0	0	0	
	2.4 R	0	0	0	0	
	R0262-09 2.5 L	0	0	0	0	
	2.5 R	0	0	0	0	Локализованная подкожная воспалительная реакция; суставы в норме.
	R0263-09 2.6 L	0	0	0	0	
	2.6 R	0	0	0	0	
	R0264-09 2.7 L	0	0	0	0	
	2.7 R	0	0	0	0	
	R0265-09 2.8 L	0	0	0	0	
	2.8 R	0	0	0	0	
	R0266-09 2.9 L	3	1	0	4	
	2.9 R	0	0	0	0	
	R0267-09 2.10 L	3	1	2	6	Локализованная реакция в P1 плюсны с выраженным периостеальным формированием новой кости и хряща - возможно, локализованное восстановление перелома,
	2.10 R	3	2	2	7	

Таблица 17

Средние оценки групп

Группа	Лапы (n=)	Средняя оценка	Число [%] пораженных суставов
1 - Контроль	20	3.65	14/20 [70%]
2—GD-007	20	0.85	3/20 [15%]

Одно животное в группе лечения 3, GD-007 (т.е. R0266-09), показывало отсутствие корреляции между его правыми и левыми суставами в отношении присутствия/отсутствия артрита, что типично для этого типа модели ИКА на мышах. Похожие расхождения возникали у некоторых контрольных мышей, а также различия в тяжести артрита между различными суставами у одной и той же мыши (например, R0250-09).

Однако, ясно, что наиболее тяжелая патология возникала в контрольной группе 1 (т.е. питьевая вода) и наименее тяжелая патология возникала в первой группе лечения 2 (т.е. состав нанокристаллов золота GD-007).

Одно животное в группе лечения 3 (т.е. R0267-09) страдало переломом кости, который возможно учтен в его более высоких оценках. Исключение этого животного привело к средней оценке 0,22. Кроме того, гистопатологические данные говорят о полном отсутствии результирующего повреждения у 8 из 10 мышей (т.е. всего в 16 суставах исследованных конечностей). Очевидно, состав нанокристаллов золота GD-007 имел значительный положительный эффект в этом ИКА тесте.

Ясно, что составы нанокристаллов золота, полученные в соответствии с изобретением, значительно снижали отрицательные эффекты индуцированного артрита в модели ИКА по отношению к контролю. Известно, что снижение избыточного IL-6 и/или снижение избыточного MIF снижает отрицательные эффекты артритических состояний. Соответственно, без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, посредством снижения избыточного MIF и/или одного или нескольких путей передачи сигнала, ассоциированных с MIF, артритические состояния можно уменьшить. Состав нанокристаллов золота GD-007 показывал значительно улучшенные результаты по отношению к контролю. Эти результаты, наряду с результатами, представленными в примере *in vitro*, и пример с моделью ЭАЭ на мышах в настоящем документе, показывают, что композиции нанокристаллов золота по изобретению могут изменять MIF и/или вдобавок пути передачи сигнала, ассоциированные с MIF, а также IL-6.

Пример: сравнение доз

Как указано выше, в испытании нанокристаллов золота каждая мышь имела доступ к раствору GD-007 в качестве единственного источника питьевой жидкости. Чтобы вычислить дозу золота, потребленную мышью в сутки, использовали следующее уравнение:

Доза = Потребленный объем (мл) × Концентрация (мг/л)/Масса животного (кг),
где

- Доза представляет собой нанокристаллы золота, потребленные одной мышью за сутки в мг/кг/сутки,
- Объем представляет собой среднее количество раствора GB-134, выпитое мышью за сутки в мл/сутки,
- Концентрация представляет собой количество нанокристаллов золота в растворе GD-007 в мг/мл,
- Масса представляет собой массу тела мыши в кг.

Следующие допущения использовали для вычисления дозы нанокристаллов золота:

- Объем = 4 мл
- Концентрация = 0,0148 мг/мл
- Масса = 0,025 кг

В результате, доза нанокристаллов золота составила 2,4 мг/кг/сутки.

Ниже приведено сравнение содержания золота в дозах, типично используемых для лечения AuranoFin в модели индуцированного коллагеном II типа артрита на мышах. Типичная доза AuranoFin составляет 40 мг/кг/сутки (Agata et al., 2000). Поскольку содержание золота в AuranoFin составляет 29%, то доза золота составляет приблизительно 12 мг/кг/сутки.

В единственном известном исследовании у человека (Abraham et al. 1997, 2008) с использованием наночастиц золота, использовали дозу наночастиц золота 30 мг/сутки для пациентов, весивших от 108 до 280 фунтов. Это соответствует дозе наночастиц золота от приблизительно 0,24 до 0,61 мг/кг/сутки.

Сравнение между уровнями дозы содержания золота в AuranoFin, золота в наночастицах золота и новых нанокристаллов золота, использованных в этих исследованиях различной эффективности, приведено ниже в таблице 17а, которая демонстрирует, что данные новые нанокристаллы золота фундаментально отличаются и работают очень отличающимся образом и при значительно более высоком уровне активности, чем стандартное золото, хоть в молекулярной форме в AuranoFin, хоть в форме наночастиц, как у Abraham, et al.

Таблица 17а

Исследование	Тип продукта золота	Золото мг/кг/сутки
РА ИКА у мышей	Новые нанокристаллы золота	2,4
Agata/РА ИКА у мышей	AuranoFin	12 (5х)
Оценочная доза для человека*	Новые нанокристаллы золота	0,005
Abraham/человек	Коллоидное золото	От 0,24 до 0,61 (от 47х до 122х)

*Используя множитель активности мышь/мышь AuranoFin/нанокристаллы, примененный к дозе AuranoFin для человека.

Пример 26

Острая модель экспериментального аутоиммунного энцефалита («ЭАЭ») на мышах
Краткое изложение

В этом примере демонстрировали эффективность композиции нанокристаллов золота по изобретению GB-056 в модели ЭАЭ на мышах. Самок мышей Biozzi в возрасте 7-8 недель стимулировали в бок гомогенатом спинного мозга мыши в CFA на сутки 0 исследования посредством инъекции в основание хвоста. Десяти мышам из группы лечения перорально вводили лечение суспензией наночастиц золота GB-056 (т.е. как рассмотрено в примере 17) в качестве их единственной жидкости для питья, используя стандартные бутылки с водой. Свежий состав нанокристаллов золота GB-056 предоставляли ежесуточно вместе с чистыми бутылками с водой. Мышам контрольной группы предоставляли обычную водопроводную питьевую воду. Клиническую оценку в этом ЭАЭ тесте выполняли с помощью стандартной системы оценок от 0 до 5,0, которые проставляли с суток 1 до окончания в сутки 28. Эти результаты представлены в таблицах 9а и 9b, а также на фиг.98-99. Лечение давали в соответствии с протоколом, приведенным ниже.

Способ

Животные

Вид:

мышь

Линия:

BIOZZI

Источник:	Harlan
Пол и количество:	женский, 20
Возраст:	приблизительно 7-8 недель в начале исследования.
Идентификация:	каждая мышь получала индивидуальный идентификационный номер.
5	по получении у всех животных исследовали наружные признаки ухудшения состояния здоровья и всех нездоровых животных исключали из дальнейшей оценки. Животных содержали группами по пять в специальных условиях, не содержащих патогенов (spf), в помещении с термостатическим мониторингом ($22\pm 4^{\circ}\text{C}$) в блоке для животных. Животных уравнивали в стандартных условиях содержания животных в течение по меньшей мере 72 часов перед использованием. Мониторинг состояния здоровья животных осуществляли на протяжении этого периода и пригодность каждого животного для экспериментального использования оценивали перед началом исследования.
10	Помещение для содержания: животных содержали группами по 10 на клетку в контролируемом помещении, чтобы обеспечить правильную температуру, влажность и 12-часовой цикл день/ночь в течение исследования.
Диета:	диета из облущенных гранул и вода были доступны ad libitum на протяжении периодов выдерживания, акклиматизации и после дозирования.

Соединения и реактивы

- 15 Гомогенат спинного мозга мыши («MSCH») собственного изготовления.
 Неполный адъювант Фрейнда («IFA») (Sigma, FF5506)
 Mycobacterium tuberculosis H37Ra (BD Biosciences, 231141)
 Фосфатно-солевой буфер («PBS») собственного изготовления.
 Тестируемое соединение суспензия нанокристаллов золота GB-056 (рассмотрена в
 20 другом месте в настоящем документе).
 Наполнитель: вода.
 Группы лечения и дозировки
 Контрольная группа 1 и группа лечения 2 содержали по 10 животных в каждой группе.
 25 Группа 1: в сутки 0 смесь MSCH/IFA/туберкулез (см. протокол ниже) инъектировали каждой мышью в основание хвоста, и каждая мышь получала нормальную питьевую воду, распределяемую из бутылки с водой, с суток 0 до суток 28.
 Группа 2: в сутки 0 смесь MSCH/CFA/туберкулез инъектировали каждой мышью в
 30 основание хвоста, и каждая мышь получала состав нанокристаллов золота (GB-056), распределяемый из ежесуточно очищаемой бутылки с водой со свежей GB-056, предоставляемой ежесуточно, в качестве единственной жидкости для питья, с суток 0 до суток 28.
 Протокол
 По прибытии животных проверяли состояние здоровья всех животных и после
 35 прохождения теста на состояние здоровья, каждое нумеровали с использованием индивидуальной ушной бирки.
 1. Животным позволяли акклиматизироваться в течение по меньшей мере 72 часов.
 2. Спинной мозг ресуспендировали в PBS, содержащем Mycobacterium tuberculosis H37RA.
 40 В результате получали 6,6 мг/мл MSCH и 400 мкг/мл H37RA. Равный объем неполного адъюванта Фрейнда добавляли к этой смеси для получения конечного иммуногена (3,3 мг/мл SCH и 200 мкг/мл H37RA). Эту смесь нельзя считать полным адъювантом Фрейнда, поскольку количество микобактерий было значительно ниже.
 3. На сутки 0 животным инъектировали 50 мкл раствора, рассмотренного на стадии
 45 3, в основание хвоста.
 4. Лечение с использованием состава нанокристаллов золота GB-056 давали в соответствии с режимом, приведенным выше, до суток 28. Свежую GB-056 предоставляли ежесуточно (т.е. заменяли приблизительно каждые 24 часа).

5. Оценки определяли ежесуточно с суток 1 до конца исследования. Каждую мышь оценивали следующим образом;

0: Норма

0,5: Паретический хвост

1,0: Вялый хвост

1,5: Слабый и/или отсутствующий выпрямительный рефлекс

2,0: Паралич одной задней конечности

2,5: Паралич одной задней конечности и необычная походка

3,0: Паралич двух задних конечностей

3,5: Паралич двух задних конечностей + парез одной передней конечности

4,0: Паралич двух задних конечностей + паралич одной или двух передних конечностей

5,0: Агонирование

6. Животных умерщвляли на сутки 28, головной и спинной мозг удаляли и помещали в нейтральный забуференный формалин при подготовке для гистопатологии.

7. Эти срезы обрабатывали и окрашивали гематоксилином и эозином («Н&Е»). В таблицах 9a и 9b приведены исходные оценки для каждой из 20 мышей в этом исследовании ЭАЭ.

Контроль с водой

Таблица 18a

№ животного	Сутки 10	Сутки 11	Сутки 12	Сутки 13	Сутки 14	Сутки 15	Сутки 16	Сутки 17	Сутки 18	Сутки 19	Сутки 20	Сутки 21	Сутки 22	Сутки 23	Сутки 24	Сутки 25	Сутки 26	Сутки 27	Сутки 28
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	2	2.5	5	5	5	5	5	5
2	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	1.5	2.5	2.5	5	5	5	5	5	5	5
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	1.5	0
4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5
6	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	1.5	5	5	5	5	5	5	5	5
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	2	2.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.5	2	2	2	2	2	1.5	1.5	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	3	3	3	3	3	3

GR-056

1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	2.5	3	3
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	2	2.5	3	3	2.5	1.5	1.5
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	2	5	5	5	5	5	5	5
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2.5	3	3	1.5

 = без заболевания

Таблица 18b

5	<u>Среднее</u>	Сутки 10	Сутки 11	Сутки 12	Сутки 13	Сутки 14	Сутки 15	Сутки 16	Сутки 17	Сутки 18	Сутки 19	Сутки 20	Сутки 21	Сутки 22	Сутки 23	Сутки 24	Сутки 25	Сутки 26	Сутки 27	Сутки 28
		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.40	0.65	1.00	1.65	2.00	2.30	2.30	2.45	2.40	2.40	1.95
5	Контроль с водой GR-056	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.30	0.50	0.85	0.90	1.10	1.20	1.30	1.25	1.10
		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.21	0.29	0.29	0.48	0.59	0.66	0.66	0.62	0.63
10	<u>SEM</u>	Сутки 10	Сутки 11	Сутки 12	Сутки 13	Сутки 14	Сутки 15	Сутки 16	Сутки 17	Сутки 18	Сутки 19	Сутки 20	Сутки 21	Сутки 22	Сутки 23	Сутки 24	Сутки 25	Сутки 26	Сутки 27	Сутки 28
		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.21	0.29	0.29	0.48	0.59	0.66	0.66	0.62	0.63	0.63	0.73
10	Контроль с водой GR-056	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.20	0.26	0.52	0.53	0.54	0.56	0.57	0.57	0.54
		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.20	0.26	0.52	0.53	0.54	0.56	0.57	0.57	0.54
10	<u>Заболеваемость</u>	Сутки 10	Сутки 11	Сутки 12	Сутки 13	Сутки 14	Сутки 15	Сутки 16	Сутки 17	Сутки 18	Сутки 19	Сутки 20	Сутки 21	Сутки 22	Сутки 23	Сутки 24	Сутки 25	Сутки 26	Сутки 27	Сутки 28
		0	0	0	0	0	0	0	20	30	40	60	70	70	70	70	80	80	80	50
15	Контроль с водой GR-056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	30	30	30	40	40	40	40	40
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	30	30	30	40	40	40	40	40
15	<u>Кумулятивная заболеваемость</u>	Сутки 10	Сутки 11	Сутки 12	Сутки 13	Сутки 14	Сутки 15	Сутки 16	Сутки 17	Сутки 18	Сутки 19	Сутки 20	Сутки 21	Сутки 22	Сутки 23	Сутки 24	Сутки 25	Сутки 26	Сутки 27	Сутки 28
		0	0	0	0	0	0	0	20	30	40	60	70	70	70	70	80	80	80	90
15	Контроль с водой GR-056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	30	30	30	40	40	40	40	40
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	30	30	30	40	40	40	40	40
15	<u>Кумулятивное отсутствие заболевания</u>	Сутки 10	Сутки 11	Сутки 12	Сутки 13	Сутки 14	Сутки 15	Сутки 16	Сутки 17	Сутки 18	Сутки 19	Сутки 20	Сутки 21	Сутки 22	Сутки 23	Сутки 24	Сутки 25	Сутки 26	Сутки 27	Сутки 28
		100	100	100	100	100	100	100	80	70	60	40	30	30	30	30	20	20	20	10
15	Контроль с водой GR-056	100	100	100	100	100	100	100	100	100	80	80	70	70	70	60	60	60	60	60
		100	100	100	100	100	100	100	100	100	80	80	70	70	70	60	60	60	60	60

20 На фиг.98 графически показан процент животных, у которых развивались любые симптомы заболевания в каждой из контрольной группы 1 и группы лечения нанокристаллами золота 2 (т.е. GB-056). Контрольная группа 1 показывала, что у 90% мышей развивались по меньшей мере некоторые симптомы, тогда как только у 40% мышей в группе лечения 2 развивался некоторый уровень симптомов.

25 На фиг.99 показаны ЭАЭ средние оценки для каждой группы. Примечательно, что начало любых симптомов отсрочено на двое суток в группе лечения нанокристаллами золота 2 и общая оценка для группы лечения 2 была значительно ниже, чем приведенные средние в контрольной группе 1. Очевидно, что состав нанокристаллов золота GB-056, обладающий измеренной концентрацией золота приблизительно 12 м.д., значительно

30 превосходил контрольную группу 1 в этом ЭАЭ тесте.

Одно животное в группе лечения 2 (т.е. животное 4) погибло, что типично для этой модели ЭАЭ; тогда как в контрольной группе 1 погибло 3 животных.

Наиболее тяжелая патология возникла в контрольной группе 1, а наименее тяжелая в группе лечения 2.

35 Единственное погибшее животное в группе лечения 2 (т.е. животное 4) обусловило значительно более высокую оценку группы. Очевидно, что суспензия нанокристаллов золота по изобретению GB-056 оказывала значительный положительный эффект в этом ЭАЭ тесте. Без желания быть связанным какой-либо конкретной теорией или объяснением, результаты из этого примера в сочетании с результатами для модели

40 ИКА на мышах и анализа цитокина MIF in vitro ясно говорят о том, что на MIF и/или пути передачи сигнала MIF можно оказывать благоприятное влияние посредством композиций нанокристаллов золота по настоящему изобретению.

Пример 27

Длительная экспозиция суспензии нанокристаллов золота GD-013 у мышей

45 Цель этого примера состояла в том, чтобы наблюдать за возникновением любых отрицательных токсических эффектов у мышей, когда мыши пили суспензию нанокристаллов золота GD-013 ad libitum в качестве их единственного источника жидкости в течение протяженного периода времени.

В этом примере использовали всего 25 самок мышей, пять (5) в контрольной группе; и по десять (10) в каждой из двух групп лечения. Контрольная группа получала регулярно бутилированную воду в своих поильных бутылках. Две группы лечения получали две различные концентрации GD-013 в качестве их единственной питьевой жидкости. Первая группа лечения получала 50% суспензию кристаллов GD-013 (другие 50% составляла очищенная ДИ/ОО вода), тогда как вторая группа лечения получала 100% суспензию кристаллов GD-013. Все группы могли пить так много или так мало, как хотели; пищу также предоставляли ad libitum. Массу каждого животного и среднее количество потребляемой жидкости регистрировали еженедельно. На неделе 23 исследования 6 мышей умертвили (по 3 мыши из каждой группы лечения суспензией кристаллов GD-013) для некропсии и патологии. Остальные мыши продолжали потреблять две лечебные суспензии в течение 46 недель.

Материалы и способы:

В исследовании экспозиции этого типа для использования подходит только один пол, женский, для целей тестирования на токсичность. Данные из других исследований показали, что в целом не существует разницы между полами, но когда один пол реагирует сильнее, типично это самки. Самцы используются только когда существует какая-либо форма свидетельства, указывающего на то, что они могут иметь более сильную реакцию. Поскольку отсутствует такая информация, указывающая на то, что самцы будут поражаться таким образом, использовали только самок. Использовали взрослых, не рожавших и не беременных самок. В этом примере использовали линии аутбредных мышей Swiss Webster. Эта линия выбрана в силу его широкого использования в общих целях и в токсикологических исследованиях. Также известно, что он не имеет какие-либо вредоносные генетические дефекты, которые потенциально могут препятствовать сбору данных.

Таблица 19					
Информация об исследовании					
Вид	Линия	Группа	Способ введения	Дозы	Длительность
Mus musculus	Swiss Webster	Контроль - 5/ж 50% GD-013 - 10/ж 100% GD-013 - 10/ж	Через бутылки с водой	Ad libitum	23 недели и 46 недель

Получение доз

Все группы лечения, вовлеченные в это исследование, получали указанные нанокристаллические суспензии GD-013 в своих бутылках с водой. Мышам позволяли пить свободно. Контрольная группа получала очищенную, бутилированную воду.

Таблица 20		
Информация о лечении GD-013		
Группа лечения	Код лота	Содержание Au
Контроль	Бутилированная вода	0,0 м.д. Au
50% GD-013 Au 50% ОО H ₂ O	50/50 GD-013/ОО H ₂ O	7,6 м.д. Au
100% GD-013 Au	GD-013	15,2 м.д. Au

Содержание и кормление

Весь исследовательский персонал, входящий в зону для исследований на мышах, носил средства индивидуальной защиты (т.е. перчатки, маску для лица и бахилы). Мышей приобретали в Harlan Laboratories. По получении мышей мышам давали постоянную идентификацию в форме татуировки на хвосте (Harvard Apparatus Tattoo). Затем мышей случайным образом распределяли по группам по 5 мышей на клетку и расселяли. Клетки были достаточно велики, чтобы предоставить достаточное

пространство для 5 особей, и были не настолько малы, чтобы затруднять четкое наблюдение за каждым животным. Мышей акклиматизировали к лабораторной среде в течение периода в одну неделю. В зоне содержания поддерживали постоянную температуру 22°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) и относительную влажность 30-50%. Использовали искусственное освещение с полным спектром (лампы PureLite 60 Вт, 120 В). Таймеры использовали для обеспечения цикла 12 часов свет/12 часов темнота. Пищу предоставляли ad libitum (Purina Certified Rodent Diet 5002). В клетках предоставляли стандартную подстилку из стержней кукурузных початков. Смену клеток осуществляли раз в неделю. Когда обнаруживали мертвое животное, клетку, в которой его содержали, меняли непосредственно после того, как убивали мертвое животное.

Процедура и наблюдение

После периода акклиматизации обе группы лечения начинали получать указанные нанокристаллические суспензии GD-013 в своих бутылках с водой. Контрольная группа продолжала получать очищенную питьевую воду. В первые сутки лечения каждую мышшь взвешивали и регистрировали ее массу. В начале каждой недели всех мышей снова взвешивали и регистрировали их массы. Также каждую неделю регистрировали приблизительное потребляемое количество воды и суспензии кристаллов GD-013. На всем протяжении исследования мышей наблюдали на предмет любых нарушений или признаков дистресса.

Увеличение массы

Когда начинали исследование, все мыши имели приблизительно одинаковую массу. Каждую неделю каждое животное взвешивали и регистрировали его массу. Затем индивидуальные массы каждого животного в группах усредняли и отображали на графике на фиг.106, чтобы показать среднее увеличение массы всех групп на протяжении исследования. На фиг.106 присутствует вертикальная линия на неделе 23 и обозначает время, когда осуществляли гистопатологию.

Среднее суточное потребление

Каждую неделю измеряли потребляемое каждой группой количество (1) воды, (2) 50% GD-013, и (3) 100% GD-013. Когда определяли количество жидкости, 50% очищенной воды, потребленной во время предшествующей недели, выполняли вычисления, чтобы найти приблизительное суточное потребление на одно животное в течение недели. Данные о потреблении жидкости для 46 недель представлены на фиг.107.

Результаты/заключение:

Увеличение массы

Статистический анализ средней массы групп осуществляли, чтобы определить, имели ли между группами место какие-либо отличия в увеличении и/или потере массы. Каждую группу лечения сравнивали с контрольной группой; и две группы лечения также сравнивали друг с другом. В общем, имела место статистически значимая потеря массы между группой лечения 100% GD-013 и контрольной группой ($p < 0,05$). Статистически значимое увеличение/потеря массы между двумя группами лечения или между группой лечения 50% GD-013 и контрольной группой отсутствовало.

Среднее недельное потребление

Все три группы потребляли то, что считалось нормальным суточным количеством жидкости, так что дегидратация отсутствовала. К тому же осуществляли статистический анализ значений потребления для каждой группы, чтобы определить, имело ли место значительное различие в потреблении. Обе группы лечения сравнивали с контрольной группой и обе группы лечения сравнивали друг с другом. Контрольная группа потребляла значительно меньше, чем обе группы лечения ($p < 0,05$). Статистические

различия между количествами, потребляемыми группами лечения, отсутствовали ($p > 0,05$). Поддающиеся наблюдению различия в здоровье, поведении или вопросах, связанных с дегидратацией, отсутствовали.

Летальность

- 5 В исследовании зарегистрировано две смерти, по одной в каждой группе лечения. Первая смерть произошла в группе 50% GD-013 на неделе 20. Вторая смерть произошла на неделе 22 в группе 100% GD-013. Мышь из группы лечения 50% GD-013 всегда была значительно меньше остальных и не набирала массу; причина этого не известна. Другая мышь не проявляла каких-либо признаков дистресса или плохого состояния здоровья.
- 10 Но у этих двух мышей возможна патология.

Патология

- Три мыши из каждой группы лечения подвергали патологии на неделе 23. Следующие органы подвергали гистопатологической оценке: сердце, тимус, легкое, печень, почка, селезенка, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, подвздошная кишка,
- 15 слепая кишка, толстая кишка, мочевой пузырь, яичник, поперечнополосатая мышца, кожа с шерстью, костный мозг (бедро/голень), гипофиз и головной мозг. Найденные патологии привели к выводу о том, что несмотря на некоторые нарушения, которые были отмечены, все их сочли побочными находками, которые связаны с нормальными вариациями между особями и нормальным износом. Ни одна из находок в отчете о
- 20 патологиях не указывала на какую-либо степень токсичности для целевых органов. Патолог был полностью лишен информации о том, какое лечение получали мыши в исследовании, а также любой информации о лечении у контрольных мышей для того, чтобы устранить возможную предвзятость в патологических находках.

- Все ткани, указанные выше, исследовали макроскопически, и только в селезенке и
- 25 печени нашли изменения цвета от минимальных до легких. Выдающиеся специфические гистопатологические находки представлены в таблице 21. Числа «2-3», «2-5» и «4-7» в ряду 50% GD-013 указывают на трех различных мышей, к которым относятся «комментарии». Аналогичным образом, гистопатологические «комментарии» относительно селезенки относятся к трем мышам «3-3», «5-9» и «5-10»; тогда как
- 30 «комментарии» относительно печени относятся только к одной мыши (т.е. «5-10»). Все макроскопические исследования согласуются с застоем от эвтаназии и/или депонированием жира и признаны находящимися в пределах нормы. Макроскопические повреждения не отмечены.

35 Таблица 21

Патологические находки		
Группа	Гистопатологические находки	Комментарии
50% GD-013	Селезенка: гемопоэз, экстрамедуллярный, многоочаговый, минимальная красная пульпа (2-3, 2-5, 4-7)	ЕМН: в норме наблюдали в степени от минимальной до умеренной; считали обычной случайной находкой, не указывающей на токсическое изменение или инфекцию.
40 100% GD-013	Селезенка: гемопоэз, экстрамедуллярный, многоочаговый, от минимального до умеренного, красная пульпа (3-3, 5-9, 5-10). Печень: микрогранулема, очаговая, минимальная, гепатоциты (5-10)	ЕМН: в норме наблюдали в степени от минимальной до умеренной; считали обычной случайной находкой: не указывающей на токсическое изменение или инфекцию. Печень: состояние сочли возникшим от бактериального орошения из портальной системы печени; не указывает на инфекцию или токсическое изменение

45 Пример 28

Исследование острой токсичности при 35-суточном потреблении и распределении

Цель этого 35-суточного исследования состояла в том, чтобы определить потребление и распределение и острую токсичность (если имеет место) двух суспензий кристаллов

(GB-134 и GB-151) и сравнить результаты с коммерчески доступным продуктом Mesogold. В это исследование были вовлечены тринадцать мышей. Концентрации золота определяли в моче и фекалиях, а также в определенных жизненно важных органах и крови тестовых животных. Дополнительно, набор органов некоторых особей исследовали гистологически, чтобы определить, были ли какие-либо аномалии. Кроме того, всем мышам позволяли пить до момента, в который их умерщвляли для этого исследования. Эту процедуру повторяли, чтобы гарантировать, например, что можно определить точные концентрации золота в крови.

Материалы и способы:

Таблица 22					
Информация об исследовании					
Вид	Линия	Группа	Способ введения	Дозы	Длительность
Mus musculus	Swiss Webster	Mesogold - 3/ж GB-134 - 10/ж GB-151 - 10/ж	Свободный выбор	Mesogold, GB-134, GB-151	35 суток

Получение доз

Все группы лечения, вовлеченные в это исследование, получали свои растворы в своих бутылках с водой. Мышам позволяли пить свободно. Каждая группа получала одно из (1) Mesogold, (2) GB-134 или (3) GB-151 (все они были не разбавлены) в своих поильных бутылках.

Таблица 23		
Информация о лечении раствором Au		
Группа лечения	Код лота	Содержание Au
Mesogold	Mesogold	19,8 м.д. Au
GB-134	GB-134	8,9 м.д. Au
GB-151	GB-151	8,3 м.д. Au

Процедура и наблюдение

После получения животными своего соответствующего лечения в течение одних суток начинали сбор мочи и фекалий в метаболических клетках. Всего девять животных в неделю содержали в метаболических клетках и собирали их мочу и фекалии. Несмотря на нахождение в метаболических клетках, подопытные мыши продолжали получать в своих бутылках с водой жидкость, которую им назначили для питья. Количество жидкости, потребляемой во время 24-часового периода также измеряли и регистрировали. Затем образцы мочи и фекалий собирали и тестировали на концентрацию Au. Объем выделенной мочи и массу собранных фекалий также измеряли и регистрировали.

В конце исследования все 13 животных посылали в Taconic Laboratories (Rockville, MD) для выполнения макроскопической некропсии и патологического отчета или для сбора образцов органов и крови и возвращения для дальнейшего анализа (рассмотрен ниже в настоящем документе). Осуществляли микроскопическую оценку следующих тканей: сердце, легкое, печень, селезенка, почка, головной мозг, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, подвздошная кишка, слепая кишка, толстая кишка. Дополнительно, определенное сердце, легкое (левое и правое), печень, селезенку, почку (левую и правую) и головной мозг собирали и возвращали в пустом, стерильном стеклянном сосуде для дальнейшего анализа концентрации.

Процедура разложения образцов фекалий и мочи

Для определения количества золота в фекалиях и моче разработаны специальные способы. ПТФЭ чашки для образцов и бомбы для микроволнового разложения

заказывали в Fisher Scientific и получали от Parr instrument Company (www.parrinst.com). Для разложения использовали 23 мл ПТФЭ чашку для образца (номер по каталогу Fisher 0102322A) и бомбу для микроволнового разложения Parr 4781 (номер по каталогу Fisher 0473155).

5 Использованная микроволновая печь представляла собой Panasonic 1300 Watt. модель № NN-SN667W, серийный № 6B78090247.

Моча

1,5 г мочи взвешивали в ПТФЭ чашке для образца. Когда моча превышала эту массу, получали другое разложение. Когда масса образца мочи была ниже 1,5 г, подходящее
10 количество ДИ воды добавляли, чтобы довести массу до приблизительно 1,5 г. 0,24 мл 50% об./об. HNO_3 добавляли в чашку для образца, а затем 0,48 мл 36% об./об. HCl .

Чашку для образца закупоривали и помещали внутрь микроволновой бомбы. Микроволновую бомбу закупоривали и помещали в центр микроволновой печи. Образец облучали до тех пор, пока тефлоновый индикаторный винт не поднимался на 1 мм над
15 верхней частью бомбы. Время, которое бомба проводила в микроволновой печи, варьировало от 30 до 60 с, в зависимости от образца мочи. Бомбу для микроволнового разложения удаляли из микроволновой печи и охлаждали в течение 20-30 минут, пока тефлоновый индикаторный винт не опускался в свое исходное положение. Чашку для
образца удаляли из бомбы для микроволнового разложения и образец жидкости
20 переносили в сосуд для тестирования.

Фекалии (образец 1 катышек):

Один катышек фекалий взвешивали в ПТФЭ чашке для образца. 5 мл ДИ воды добавляли в чашку для образца. 0,8 мл 50% об./об. HNO_3 добавляли в чашку для образца,
25 а затем 1,6 мл 36% об./об. HCl . Чашку для образца закупоривали и помещали внутрь микроволновой бомбы. Микроволновую бомбу закупоривали и помещали в центр микроволновой печи. Образец облучали до тех пор, пока тефлоновый индикаторный винт не поднимался на 1 мм над верхней частью бомбы. Время, которое бомба проводила в микроволновой печи, варьировало между 20 до 30 с, в зависимости от
30 массы образца 1 катышка фекалий. Бомбу для микроволнового разложения вынимали из микроволновой печи и охлаждали в течение 20-30 минут, пока тефлоновый индикаторный винт не опускался до его исходного положения. Чашку для образца вынимали из бомбы для микроволнового разложения, и образец жидкости переносили в сосуд для тестирования.

Объемный образец фекалий

35 Приблизительно 0,300 г фекалий взвешивали в ПТФЭ чашке для образца. 5 мл ДИ воды добавляли в чашку для образца. 0,8 мл 50% об./об. HNO_3 добавляли в чашку для образца, а затем 1,6 мл 36% об./об. HCl . Чашку для образца закупоривали и помещали внутрь микроволновой бомбы. Микроволновую бомбу закупоривали и помещали в
40 центр микроволновой печи. Образец облучали до тех пор, пока тефлоновый индикаторный винт не поднимался на 1 мм над верхней частью бомбы. Время, которое бомба проводила в микроволновой печи, варьировало между 20 и 40 с, в зависимости от массы объемного образца фекалий. Бомбу для микроволнового разложения вынимали из микроволновой печи и охлаждали в течение 20-30 минут, пока тефлоновый
45 индикаторный винт не опускался в его исходное положение. Чашку для образца вынимали из бомбы для микроволнового разложения и образец жидкости переносили в сосуд для тестирования. Для объемного образца фекалий может требоваться несколько разложений, чтобы разложить все фекалии, присутствующие в исходном образце.

Примечание: если образец не выглядел полностью разложившимся (т.е. все еще присутствовали твердые частицы/изменение цвета боковых стенок ПТФЭ чашки для образца), то осуществляли второе разложение. Это требовало второго добавления объемов ДИ воды, 50% об./об. HNO_3 и 36% об./об. HCl , точно подобранных для подходящего образца. (см. Процедуры для правильных объемов выше). Затем образец облучали микроволнами снова и оставляли остывать в течение 20-30 минут перед переносом в сосуд для тестирования образца.

* ДИ вода = деионизированная вода

* ПТФЭ = политетрафторэтилен

После расщепления все образцы анализировали с использованием способов атомной абсорбционной спектроскопии, рассмотренных выше в настоящем документе.

Патологические находки для 35-суточного исследования представлены в таблице 24. Все ткани анализировали макроскопически и только в селезенке и печени нашли изменения цвета от минимальных до легких. Все макроскопические исследования согласуются с застоем от эвтаназии и/или депонированием жира и признаны находящимися в пределах нормы. Макроскопические повреждения не отмечены. Комментарии относятся к конкретным мышам и отмечены в таблице 24. Обозначение «М-3» относится к одной мыши в группе Mesogold; тогда как «GB-134-7» относится к одной мыши в группе GB-134; а «G 151-9» относится к одной мыши в группе GB-151.

Таблица 24

Группа	Гистопатологические находки	Комментарии
Mesogold	Селезенка: гемопоэз, экстрамедуллярный, многоочаговый, от минимального до умеренного, красная пульпа (М-3). Печень: микрогранулема, очаговая, минимальная, гепатоциты	ЕМН: в норме наблюдали в степени от минимальной до умеренной; считали обычной случайной находкой, не указывающей на токсическое изменение или инфекцию. Печень: состояние сочли возникшим от бактериального орошения из портальной системы печени; не указывает на инфекцию или токсическое изменение.
GB-134	Селезенка: гемопоэз, экстрамедуллярный, многоочаговый, минимальная красная пульпа (GB-134-7, GB-134-8) Печень: микрогранулема, очаговая, минимальная, гепатоциты (GB-134-8).	ЕМН: в норме наблюдали в степени от минимальной до умеренной; считали обычной случайной находкой, не указывающей на токсическое изменение или инфекцию. Печень: состояние сочли возникшим от бактериального орошения из портальной системы печени; не указывает на инфекцию или токсическое изменение.
GB-151	Селезенка: гемопоэз, экстрамедуллярный, многоочаговый, от минимального до умеренного, красная пульпа (GB-151-9, GB-151-10)	ЕМН: в норме наблюдали в степени от минимальной до умеренной; считали обычной случайной находкой, не указывающей на токсическое изменение или инфекцию.

На фиг.108 показано, что значительные различия в увеличении массы между любыми группами не найдены ($p>0,05$ для всех).

На фиг.109 показано, что значительные различия в потреблении жидкости между любыми группами не найдены ($p>0,05$ для всех).

На фиг.110 показано, что имело место значительное различие в количестве Au, найденном в фекалиях между группой Mesogold и обеими группами GB-134 и GB-151 ($p<0,01$). Значительное различие между группами GB-134 и GB-151 отсутствовало ($p>0,05$). В таблице 25 представлены фактические зарегистрированные результаты.

Таблица 25

Среднее недельное количество Au, найденное в фекалиях
Группа лечения

Неделя	Meso (м.д.)	GB-134 (м.д.)	GB-151 (м.д.)
0	1.7286	0.5343	0.6871
1	58.8611	24.3989	24.8668
2	59.0330	19.1658	27.4792
3	91.3662	15.9090	19.6045
4	86.5076	18.4982	18.1742
5	65.3942	20.3575	24.9802

На фиг.111 показано, что значительные различия в среднем количестве золота, найденном в моче, между любыми группами отсутствовали ($p>0,05$ для всех)

Таблица 26

Среднее недельное количество Au, найденное в моче

Неделя	Meso (м.д.)	GB-134 (м.д.)	GB-151 (м.д.)
0	0.0090	0.0240	0.0330
1	0.1318	0.0821	0.0263
2	0.1004	0.3453	0.0727
3	0.4471	0.1518	0.1264
4	0.1457	0.0920	0.0360
5	0.1953	0.0261	0.0380

Процедура измерения образцов ткани и крови в нейтронном активационном анализе

Определенные образцы сердца, печени, селезенки, почки, головного мозга и крови анализировали на содержание золота. В частности, использовали нейтронный активационный анализ. Инструментальный нейтронный активационный анализ (НАА) является особенно мощным своей чувствительностью и способностью определять точно многие элементы в одном образце. Для НАА не требуется какое-либо химическое воздействие или специальная химическая подготовка образцов, таким образом, минимизируя возможности потери, контаминации и какого-либо неполного растворения образца ткани, например.

Способ НАА включает взвешивание образца ткани в полиэтиленовых сосудах. Инертное вещество добавляли в каждый сосуд, чтобы предотвратить потери испарением. Каждый сосуд получал уникальный идентификатор в виде штрих-кода и монитор потока нейтронов прикрепляли к основанию каждого сосуда. Эти сосуды складывали в пачки длиной один фут для облучения нейтронами из ядерного реактора. Пачки содержали случайно выбранные дублирующие образцы, а стандарты золота (или известные концентрации золота) вставляли в случайные положения в пачках.

Все пачки обрабатывали схожим образом. Пачки подвергали экспозиции под потоком нейтронов в ядерном реакторе. В частности, пачки вставляли в активную зону ядерного реактора приблизительно на 45 минут. Пачки вращали во время облучения с тем, чтобы отсутствовали горизонтальные колебания потока. (Мониторинг вертикальных колебаний потока осуществляли с помощью индивидуальных мониторов потока). Это облучение заставляло любое золото, присутствующее в образце, стать радиоактивным, и затем золото начинало испускать излучение в форме проникающего γ -излучения, энергии которого (или длины волн) являются характерными для золота (например, Au 198, 411,8 кэВ).

После периода полураспада в течение приблизительно шести суток облученные образцы загружали на систему счета. В частности, каждый облученный и частично

распавшийся образец располагали смежно со спектрометром γ -излучения с высоким разрешением, соосным германиевым детектором. Каждый образец непрерывно излучал γ -излучение (при условии, что золото присутствовало) и взаимодействие излучаемого γ -излучения с детектором вело к дискретным импульсам напряжения, высота которых пропорциональна энергии падающего γ -излучения. Специально разработанный многоканальный анализатор распределяет импульсы напряжения от детектора в соответствии с их размером и в цифровой форме составляет спектр энергий γ -излучения в зависимости от интенсивностей. Время счета составляло приблизительно 45 минут на образец. Сравнивая положения спектральных пиков и области с библиотечными стандартами, золото идентифицировали качественно и количественно. Результаты анализа изложены ниже.

В сочетании с нижеприведенной таблицей 27 на фиг.112 представлена столбчатая диаграмма по типу органов мыши и коллоиду, который перорально потребляли идентифицированные мыши. Числа на конце каждого идентификатора коллоида указывают на конкретную мышь. В частности, исследовали органы двух мышей, GB-151-4 и GB-151-5. GB-151-4 обозначает, что мышь № 4 потребляла GB-151. Также исследовали органы другой мыши, GB-134-3 (т.е. мыши № 3, которая потребляла суспензию GB-134). Органы от другой мыши, мыши № 2 (Meso-2), потреблявшей коммерчески доступное коллоидное золото. Несмотря на то, что размер образца был относительно небольшим, различия различимы.

Золото не определяли в двух образцах головного мозга, GB-151-6 и GB-134-3, при пределе определения 0,35 млрд. д. и 0,25 млрд. д., соответственно. Образцы крови GB-151-5 и GB-134-3 не анализировали, поскольку для анализа было доступно недостаточное количество.

Таблица 27

Концентрация золота в образцах различных тканей и крови, измеренная посредством NAA

Идентификатор образца	Масса образца, г	Золото % масс., млрд. д.
GB-151-4, -5 Сердце*	0.356	0.89 $\pm$ 0.187
GB-151-5 Печень	1.536	1.76 $\pm$ 0.107
GB-151-4, -5 Селезенка*	0.213	1.74 $\pm$ 0.244
GB-151-4, -5, -5 Почка*	0.661	2.54 $\pm$ 0.170
GB-151-4, -5 Головной мозг*	0.889	0.73 $\pm$ 0.102
GB-151-6 Сердце	0.129	0.94 $\pm$ 0.329
GB-151-6 Печень	0.899	2.34 $\pm$ 0.140
GB-151-6 Селезенка	0.093	4.00 $\pm$ 0.480
GB-151-6 Кровь	0.386	1.06 $\pm$ 0.212
GB-151-6 Правая и левая почки	0.476	2.16 $\pm$ 0.203
GB-151-6 Головной мозг	0.432	< 0.35

* Органы двух мышей объединяли для получения одного образца

	GB-134-3 Сердце	0.158	1.10 ±0.275
	GB-134-3 Печень	0.523	0.91 ±0.146
	GB-134-3 Селезенка	0.118	1.14 ±0.342
	GB-134-3 Правая и левая почки	0.406	1.59 ±0.191
5	GB-134-3 Головной мозг	0.455	< 0.25
	Meso-2 Сердце	0.145	1.67 ±0.301
	Meso-2 Печень	0.935	6.67 ±0.254
	Meso-2 Селезенка	0.080	3.01 ±0.572
	Meso-2 Правая и левая почки	0.415	7.63 ±0.351
	Meso-2 Головной мозг	0.400	0.74 ±0.148
10	Meso-2 Кровь	0.268	2.05 ±0.287

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики состояний, возникающих в результате патологической клеточной активации, содержащая:

а. воду фармацевтической степени чистоты;

б. по меньшей мере один усилитель обработки, выбранный из группы материалов, состоящей из бикарбоната натрия, карбоната натрия, бикарбоната калия, карбоната калия, трифосфата натрия, дифосфата натрия, монофосфата натрия, фосфатов калия или других солей угольной кислоты; и

с. нанокристаллы золота, суспендированные в указанной воде, формирующие суспензию, где указанные нанокристаллы золота:

i. имеют поверхности, которые содержат по меньшей мере одну характеристику, выбранную из группы характеристик, состоящей из: (1) органических химических составляющих, не прилипших или не прикрепленных к указанным поверхностям, и/или (2) являющихся по существу чистыми и не имеющих химических составляющих, прилипших или прикрепленных к поверхностям, отличных от воды или указанного усилителя обработки, которые изменяют функционирование указанных нанокристаллов;

ii. имеют моду размера частицы менее приблизительно 100 нм;

iii. присутствуют в указанной суспензии в концентрации от приблизительно 2 миллионных долей до приблизительно 200 миллионных долей; и где суспензия имеет рН между приблизительно 4,0 и приблизительно 9,5, электрокинетический потенциал приблизительно - 20 мВ или ниже.

2. Композиция по п. 1, где указанный усилитель обработки содержит бикарбонат натрия.

3. Композиция по п. 1, где указанная суспензия имеет электрокинетический потенциал приблизительно - 30 мВ или ниже.

4. Композиция по п. 1, где указанная суспензия имеет электрокинетический потенциал приблизительно - 40 мВ или ниже.

5. Композиция по п. 1, где указанная суспензия имеет электрокинетический потенциал приблизительно - 50 мВ или ниже.

6. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики состояний, возникающих в результате патологической клеточной активации, содержащая:

а. воду фармацевтической степени чистоты, содержащую по меньшей мере один усилитель обработки, выбранный из группы материалов, состоящей из бикарбоната натрия, карбоната натрия, бикарбоната калия, карбоната калия, трифосфата натрия, дифосфата натрия, монофосфата натрия, фосфатов калия или других солей угольной кислоты, где указанная вода имеет рН между приблизительно 5 и приблизительно 9,5;

б. нанокристаллы золота определенной формы в указанной воде, формирующие указанную суспензию, имеющую электрокинетический потенциал приблизительно - 20 мВ или ниже, и где указанные нанокристаллы золота:

5 i. имеют поверхности, которые содержат по меньшей мере одну характеристику, выбранную из группы характеристик, состоящей из (1) органических химических составляющих, не прилипших или не прикрепленных к указанным поверхностям, и/или (2) являющихся по существу чистыми и не имеющих химических составляющих, прилипших или прикрепленных к поверхностям, отличных от воды или указанного усилителя обработки, которые изменяют функционирование указанных нанокристаллов;

10 ii. имеют моду размера частицы менее приблизительно 50 нм;

iii. присутствуют в указанной суспензии в концентрации от приблизительно 2 миллионных долей до приблизительно 200 миллионных долей; и

iv. указанные формы представлены в виде треугольников и пятиугольников при высушивании суспензии на поверхности, где треугольники и пятиугольники

15 присутствуют в количестве от 15% до 50% по отношению ко всем присутствующим формам нанокристаллов золота

7. Композиция по п. 6, где указанная суспензия имеет электрокинетический потенциал приблизительно - 40 мВ или ниже.

8. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики состояний, возникающих в результате патологической клеточной активации, содержащая:

20 а. воду фармацевтической степени чистоты, содержащую один усилитель обработки, выбранный из группы материалов, состоящей из бикарбоната натрия, карбоната натрия, бикарбоната калия, карбоната калия, трифосфата натрия, дифосфата натрия, монофосфата натрия, фосфатов калия или других солей угольной кислоты, где указанная вода имеет рН между приблизительно 5 и приблизительно 9,5;

25 б. нанокристаллы золота в указанной воде, формирующие указанную суспензию, имеющую электрокинетический потенциал приблизительно - 20 мВ или ниже, и где указанные нанокристаллы золота:

30 i. имеют поверхности, которые содержат по меньшей мере одну характеристику, выбранную из группы характеристик, состоящей из (1) органических химических составляющих, не прилипших или не прикрепленных к указанным поверхностям, и/или (2) являющихся по существу чистыми и не имеющих химических составляющих, прилипших или прикрепленных к поверхностям, отличных от воды или указанного усилителя обработки, которые изменяют функционирование указанных нанокристаллов;

35 ii. имеют моду размера частицы менее приблизительно 50 нм;

iii. присутствуют в указанной суспензии в концентрации от приблизительно 2 миллионных долей до приблизительно 200 миллионных долей.

9. Композиция по п. 8, где указанная суспензия имеет электрокинетический потенциал приблизительно - 40 мВ или ниже.

40 10. Способ лечения пациента с артритическим состоянием, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества композиции по п. 1.

11. Способ по п. 10, где артритическим состоянием является ревматоидный артрит.

12. Способ лечения пациента с состоянием, восприимчивым к терапии золотом, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества композиции по п. 1.

13. Способ по п. 12, где состоянием является болезнь Крона.

14. Способ по п. 12, где состоянием является боль.

15. Способ по п. 12, где состоянием является аутоиммунное заболевание.

16. Способ по п. 12, где состоянием является воспалительное состояние.

17. Способ по п. 11, где композицию вводят перорально.

18. Композиция по п. 1, полученная способом, включающим:

предоставление указанного по меньшей мере одного усилителя обработки в
5 указанной воде фармацевтической степени чистоты;

предоставление по меньшей мере одного лоткового элемента;

формирование направления потока указанной воды через указанный по меньшей
мере один лотковый элемент;

предоставление по меньшей мере одного формирующего плазму электрода на основе
10 металла на расстоянии от поверхности указанной воды, формируя тем самым
пространство между указанным по меньшей мере одним формирующим плазму
электродом на основе металла и указанной поверхностью указанной воды;

формирование по меньшей мере одной плазмы в указанном пространстве между
по меньшей мере одним формирующим плазму электродом на основе металла и

15 указанной поверхностью указанной воды;

предоставление по меньшей мере одного комплекта электродов, содержащих золото,
контактирующего с указанной водой, где указанный по меньшей мере один комплект
электродов, содержащих золото, контактирует с указанной водой после того, как
указанная вода обтекла указанный по меньшей мере один формирующий плазму

20 электрод на основе металла; и

обеспечение реакции указанного по меньшей мере одного комплекта электродов,
содержащих золото, с указанной водой, после контакта указанной воды с указанным
по меньшей мере одним комплектом электродов, содержащих золото, в результате
которой в указанной воде образуются указанные наночастицы золота.

25 19. Композиция по п. 1, полученная с помощью устройства, включающего:

по меньшей мере один лотковый элемент;

по меньшей мере один формирующий плазму электрод, расположенный таким
образом, что, когда по меньшей мере одна протекающая жидкость присутствует в
указанном по меньшей мере одном лотковом элементе, создавая тем самым направление
30 потока, образуется пространство для плазмы между по меньшей мере одним
формирующим плазму электродом и верхней поверхностью указанной по меньшей
мере одной протекающей жидкости;

по меньшей мере один набор электродов на основе металла, содержащих золото,
для осуществления по меньшей мере одной электрохимической реакции, расположенный
35 после указанного по меньшей мере одного формирующего плазму электрода в
указанном направлении потока;

по меньшей мере один первый источник энергии, соединенный с по меньшей мере
одним формирующим плазму электродом; и

по меньшей мере один второй источник энергии, соединенный с по меньшей мере
40 одним набором электродов на основе металла, содержащих золото, для проведения
указанной по меньшей мере одной электрохимической реакции.

20. Композиция по п. 1, полученная с помощью способа, включающего:

протекание по меньшей мере одной жидкости, содержащей указанную воду
фармацевтической степени чистоты, которая содержит по меньшей мере один усилитель
45 обработки, через по меньшей мере один лотковый элемент, где указанная по меньшей
мере одна жидкость имеет верхнюю поверхность и направление потока;

предоставление по меньшей мере одного формирующего плазму электрода;

формирование по меньшей мере одной плазмы между по меньшей мере одним

формирующим плазму электродом и по меньшей мере частью указанной верхней поверхности указанной по меньшей мере одной протекающей жидкости;

предоставление по меньшей мере одного комплекта электродов на основе металла, содержащих золото, контактирующего с по меньшей мере одной протекающей жидкостью и расположенного после указанного по меньшей мере одного формирующего плазму электрода в указанном направлении потока; и

проведение по меньшей мере одной электрохимической реакции в указанном по меньшей мере одном комплекте электродов на основе металла, содержащих золото.

10

15

20

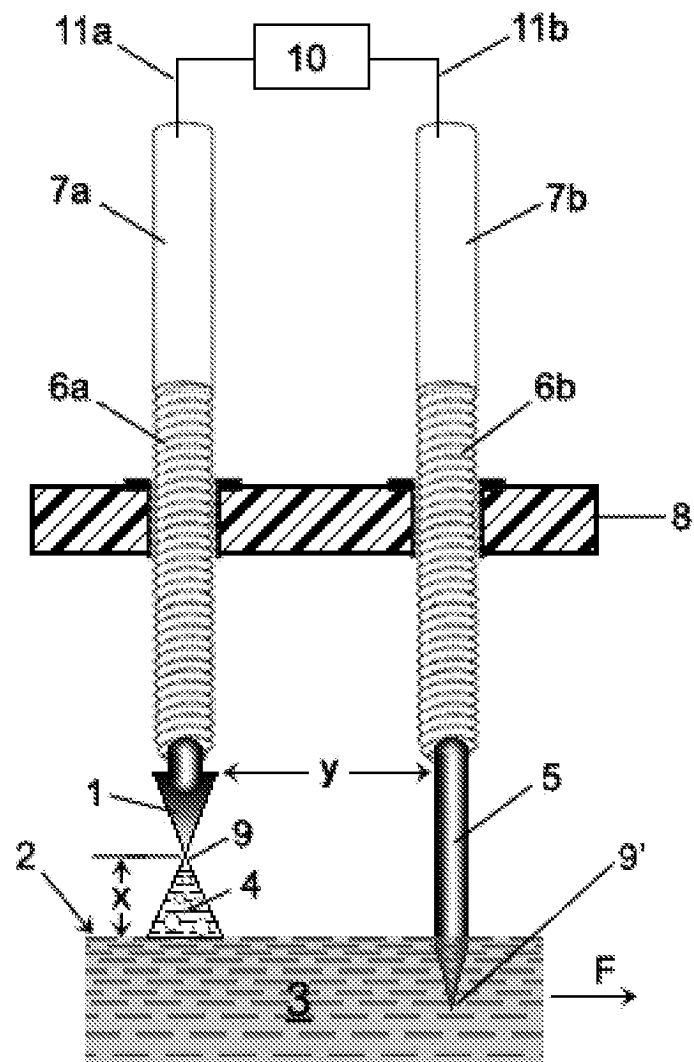
25

30

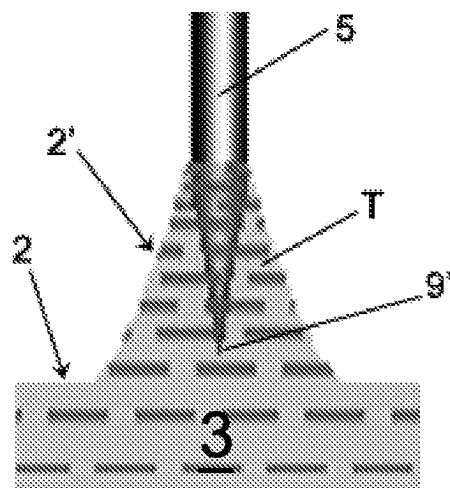
35

40

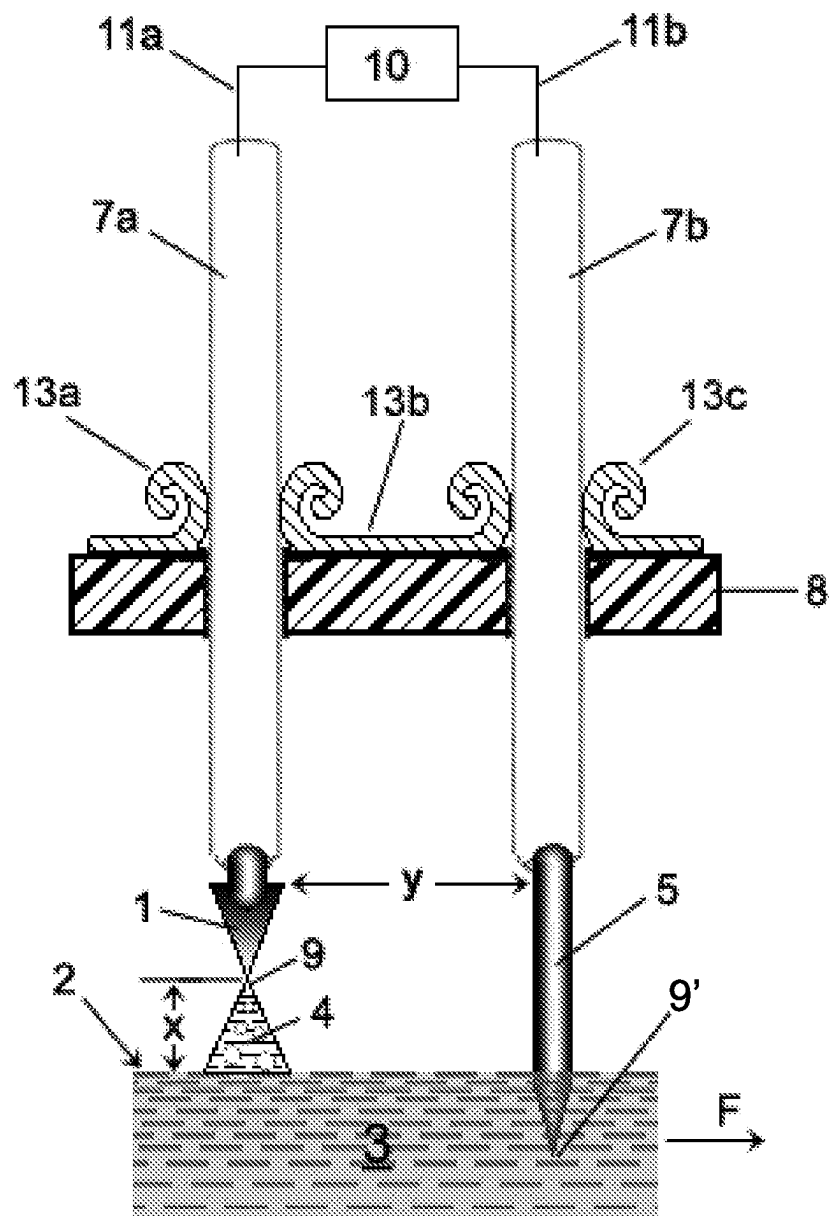
45



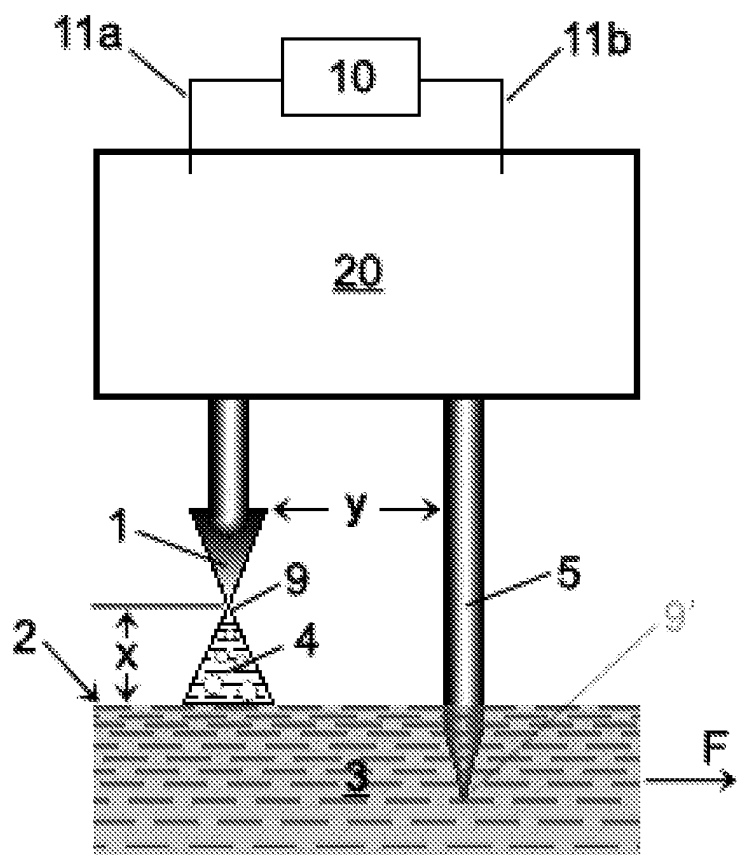
ФИГ. 1а



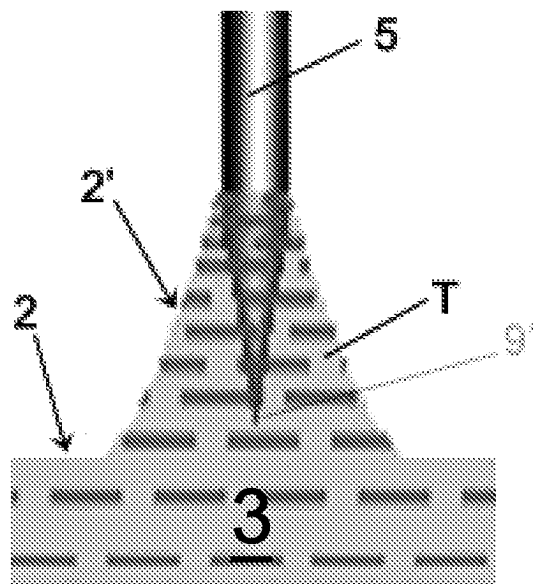
ФИГ. 1б



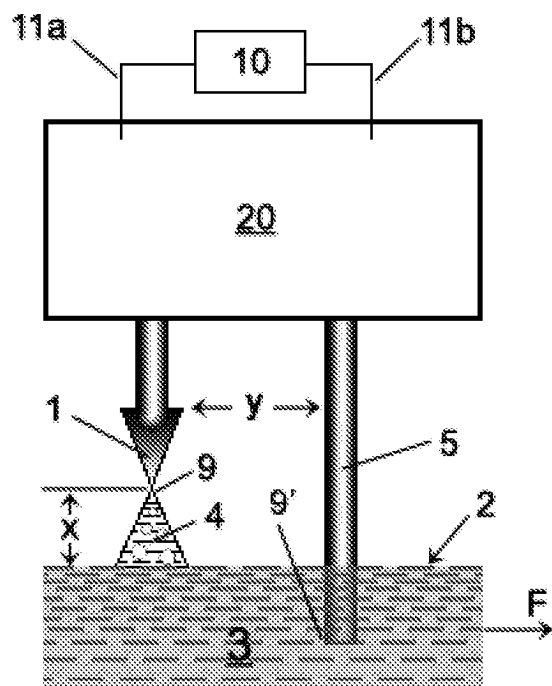
ФИГ. 1с



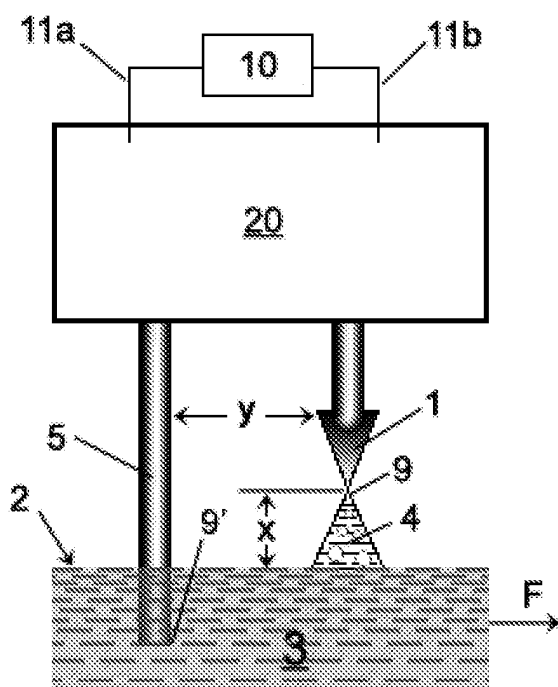
ФИГ. 2а



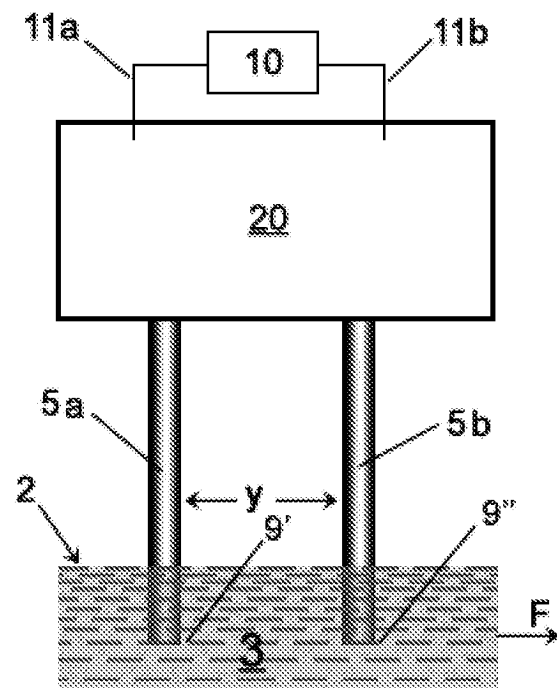
ФИГ. 2б



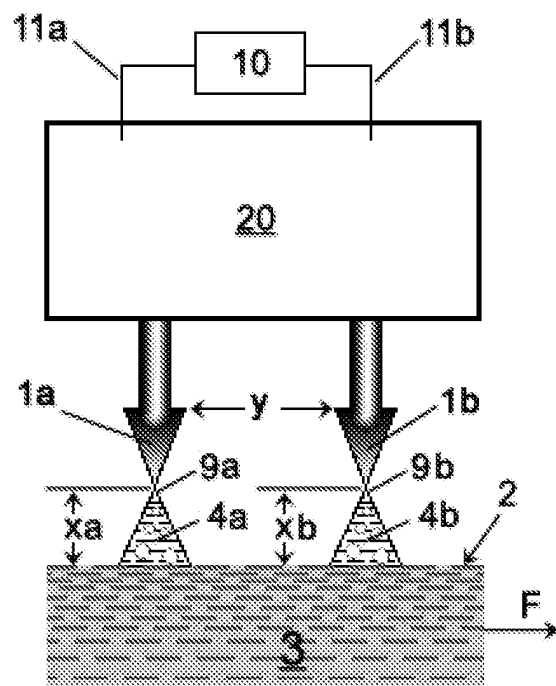
ФИГ. 3а



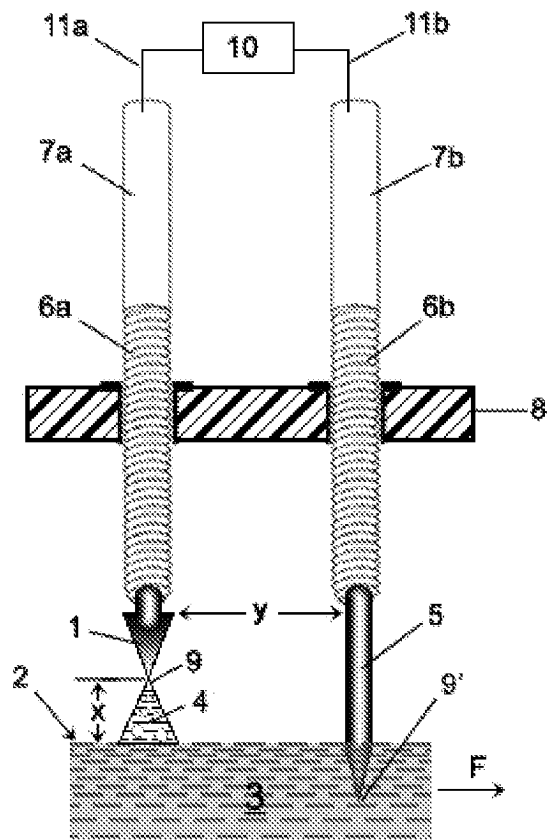
ФИГ. 3б



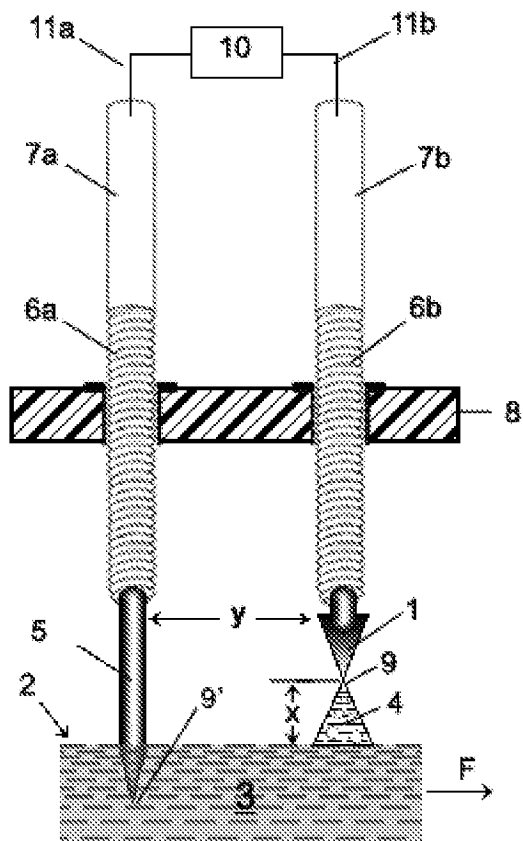
ФИГ. 3с



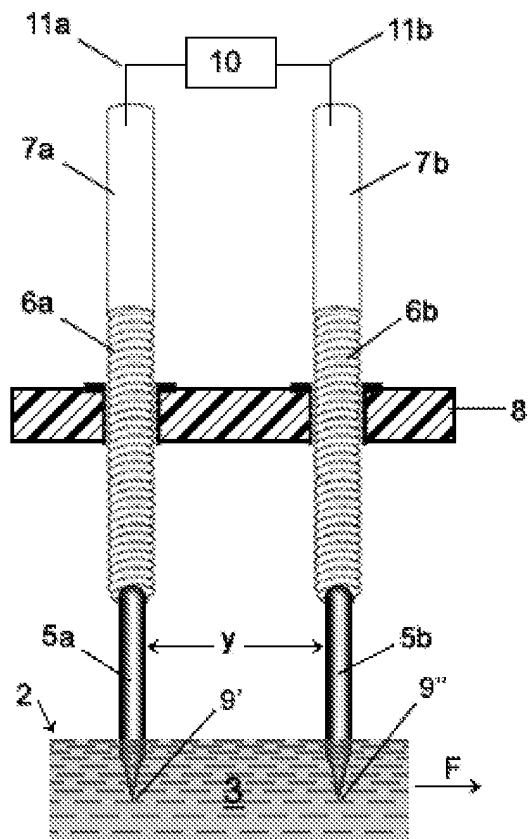
ФИГ. 3d



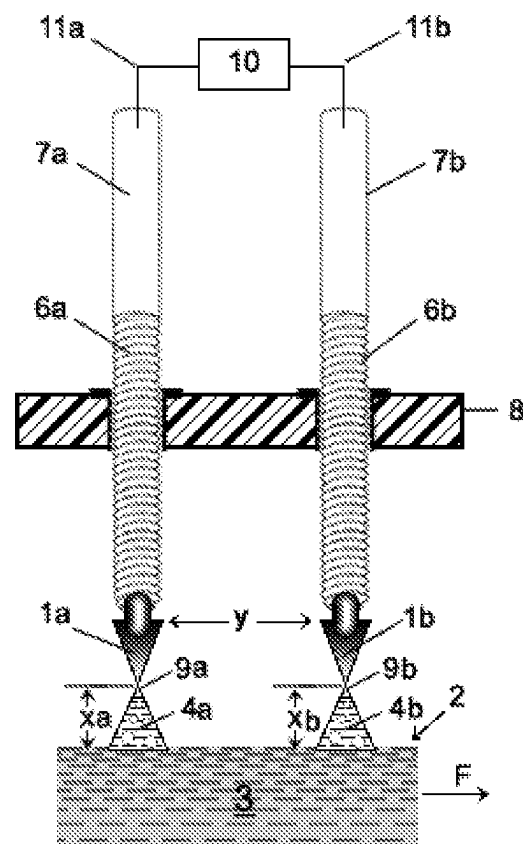
ФИГ. 4а



ФИГ. 4b



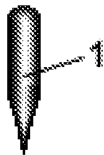
ФИГ. 4с



ФИГ. 4d



ФИГ. 5a



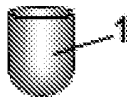
ФИГ. 5b



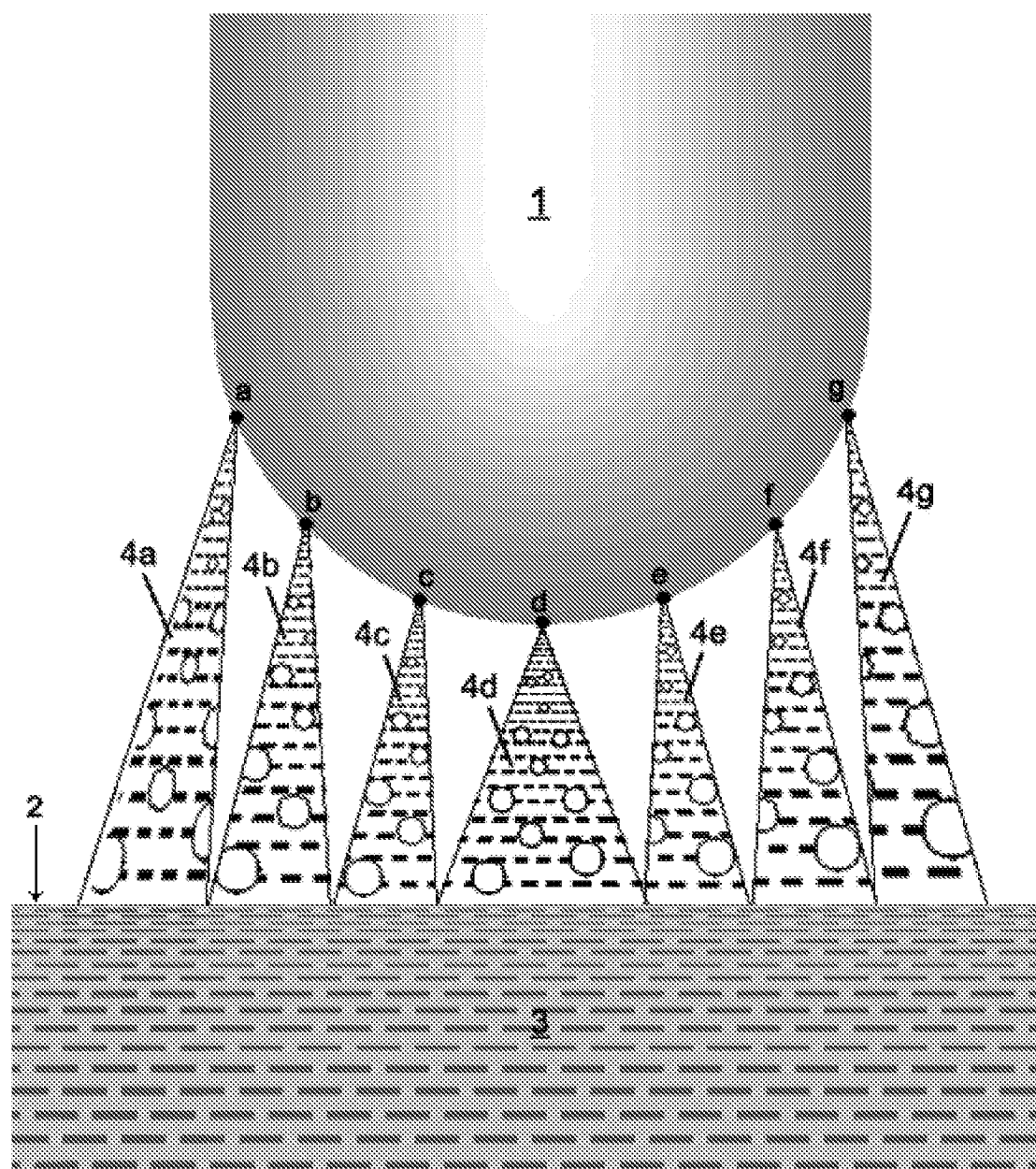
ФИГ. 5c



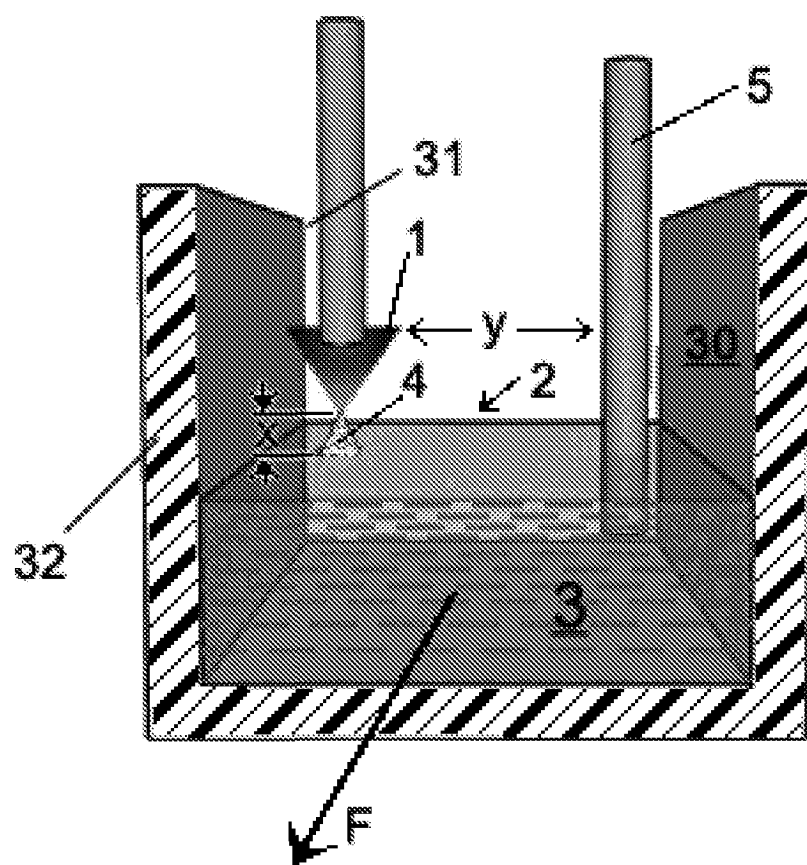
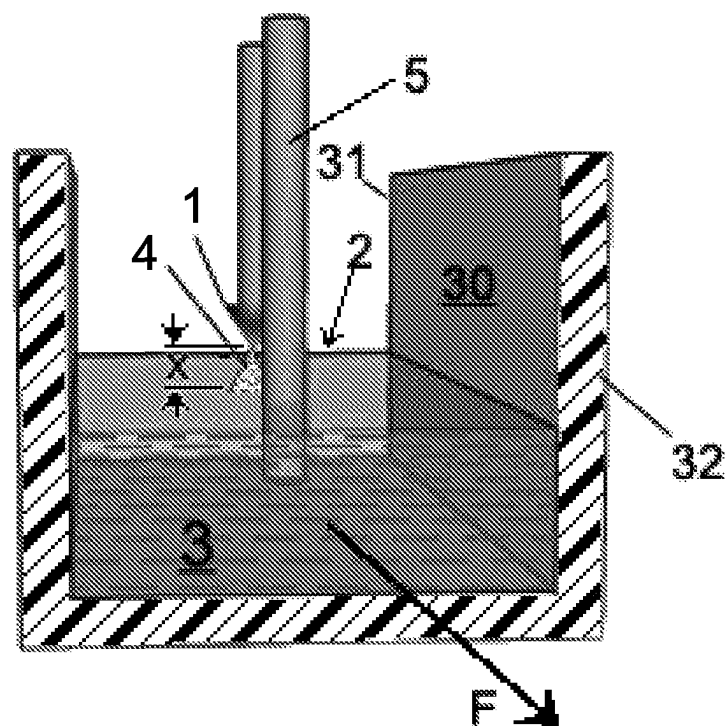
ФИГ. 5d

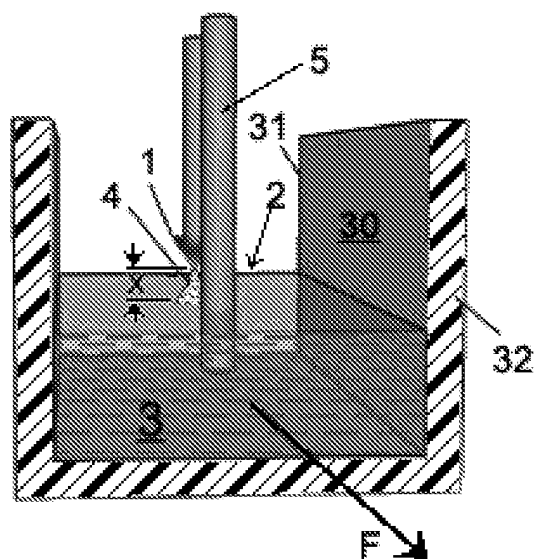


ФИГ. 5e

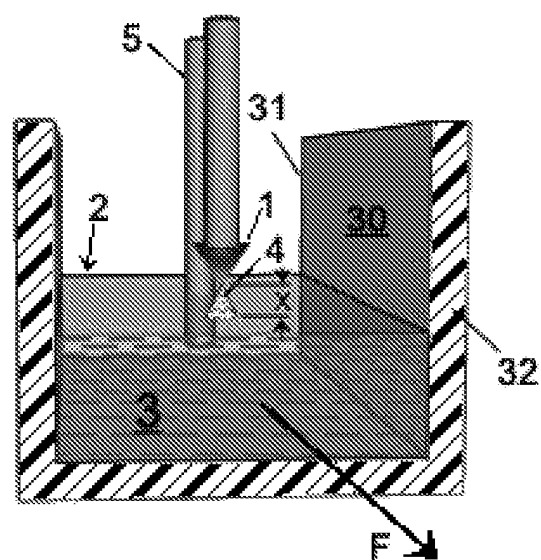


ФИГ. 6

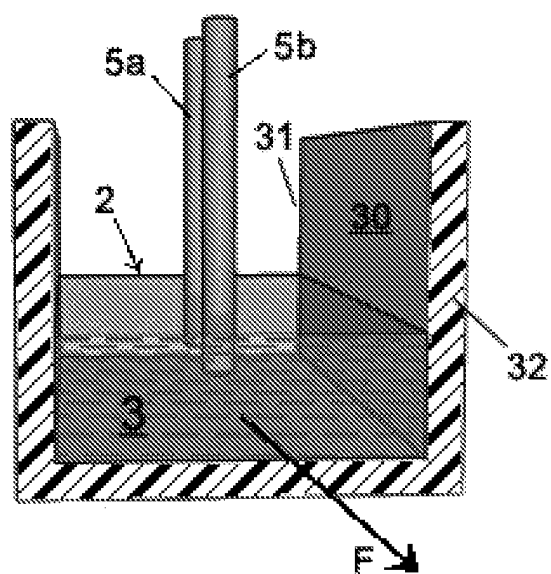




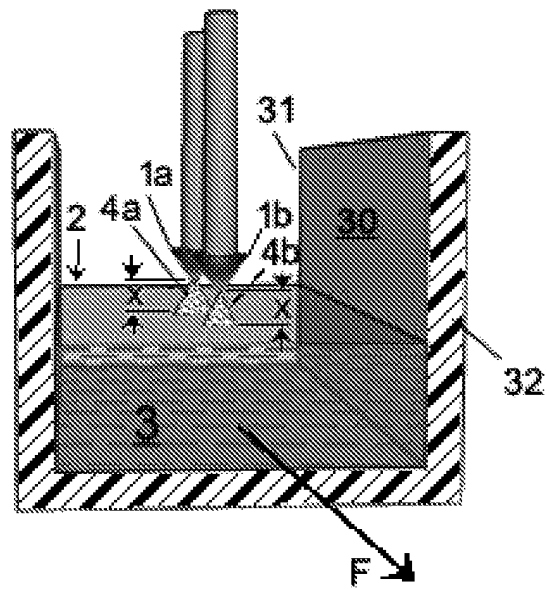
ФИГ. 8a



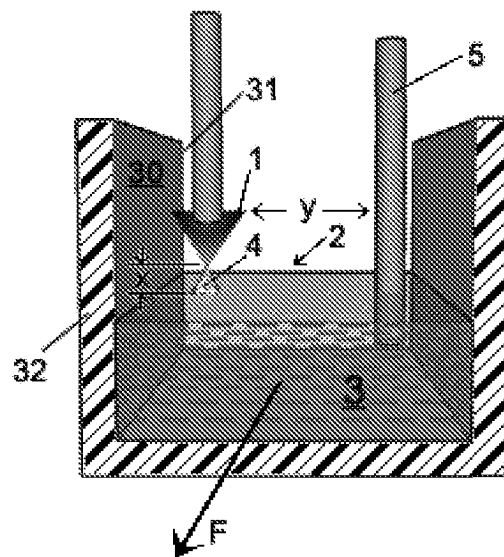
ФИГ. 8b



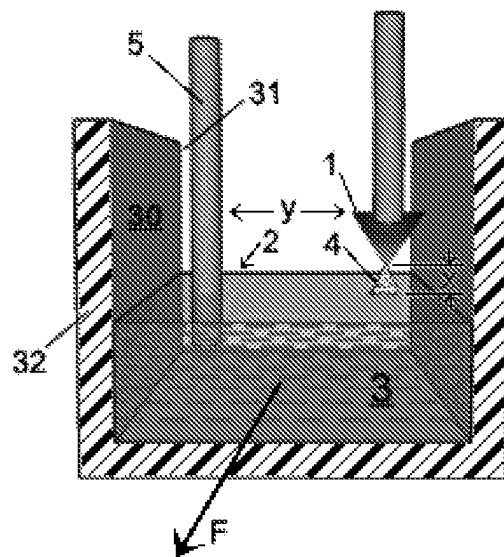
ФИГ. 8c



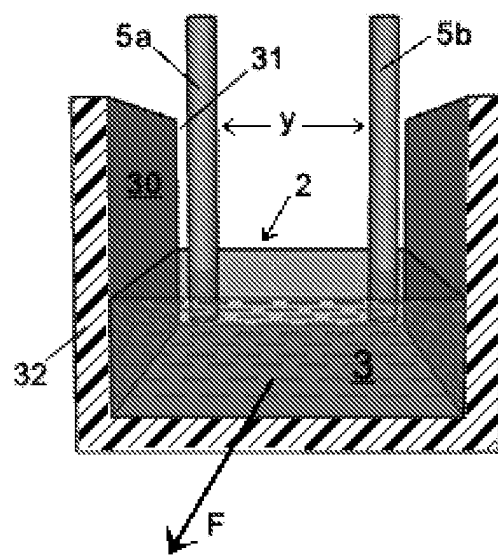
ФИГ. 8d



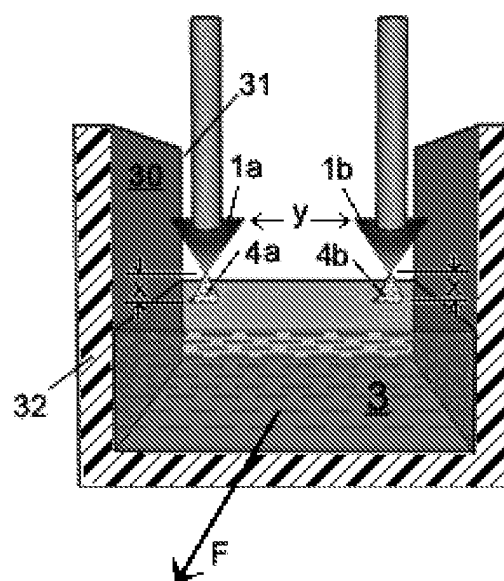
ФИГ. 9a



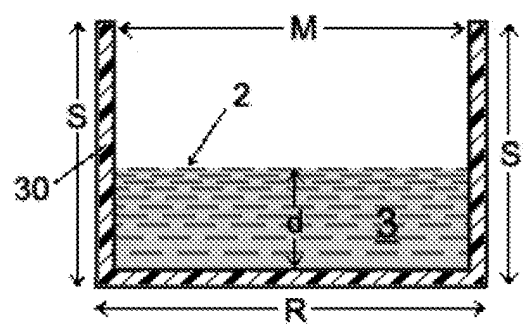
ФИГ. 9b



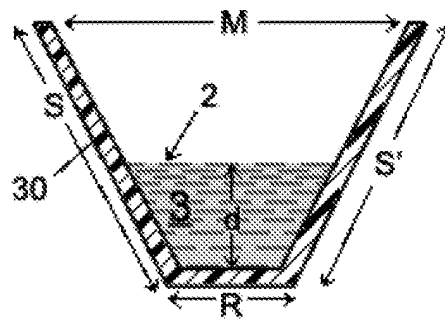
ФИГ. 9с



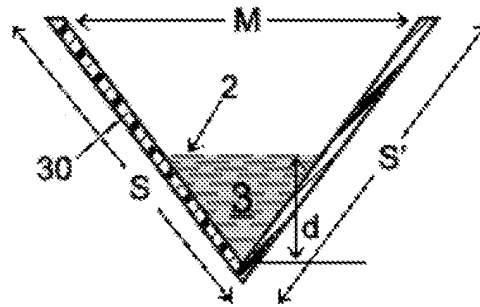
ФИГ. 9d



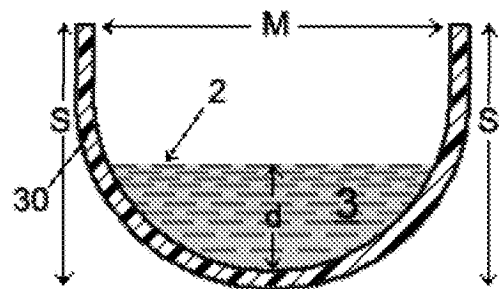
ФИГ. 10а



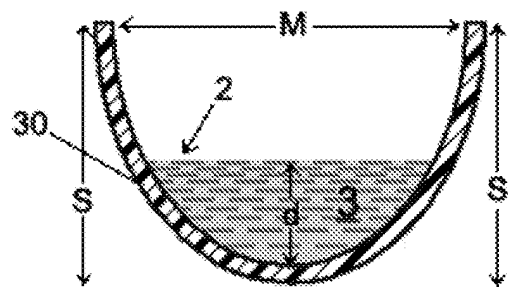
ФИГ. 10b



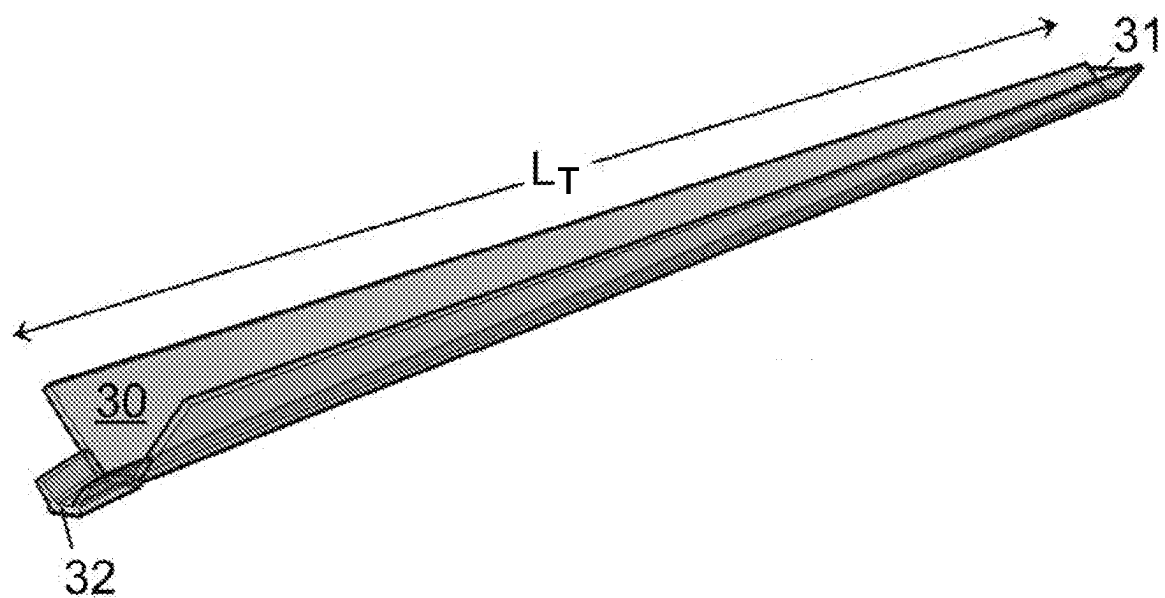
ФИГ. 10c



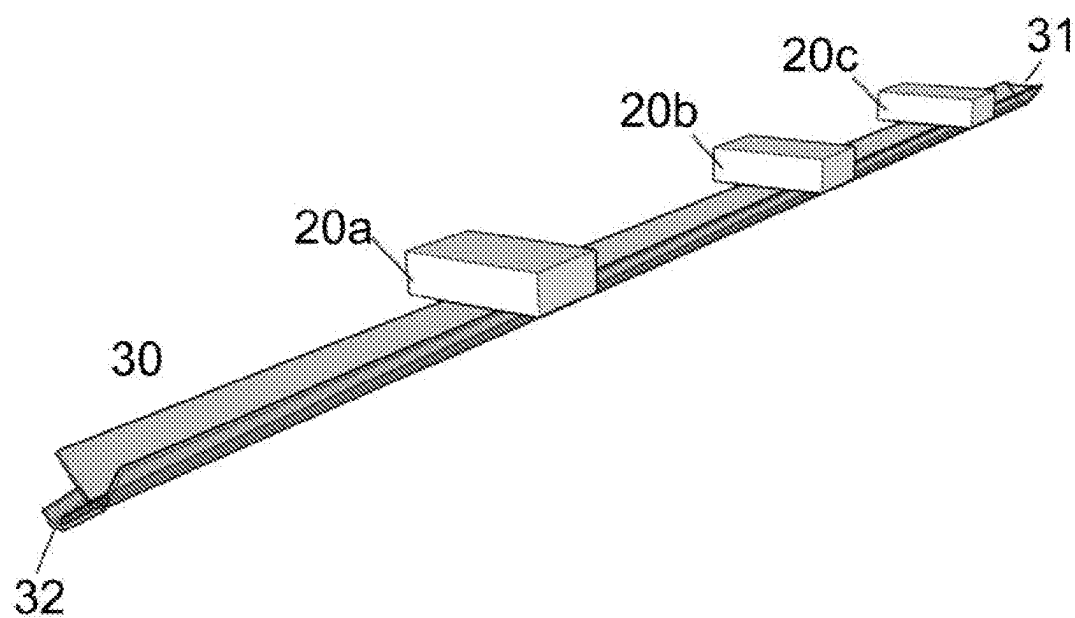
ФИГ. 10d



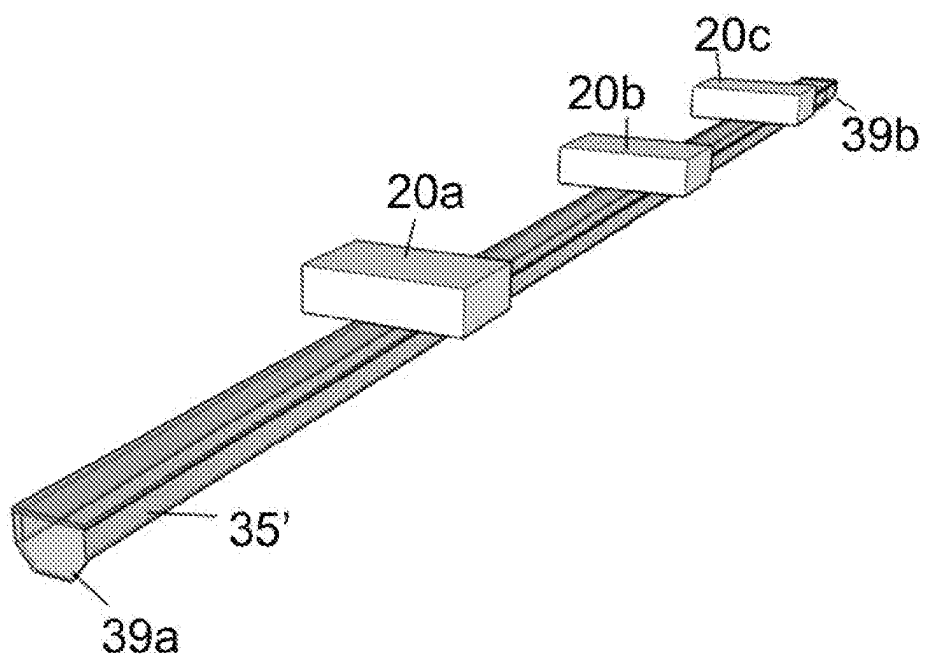
ФИГ. 10e



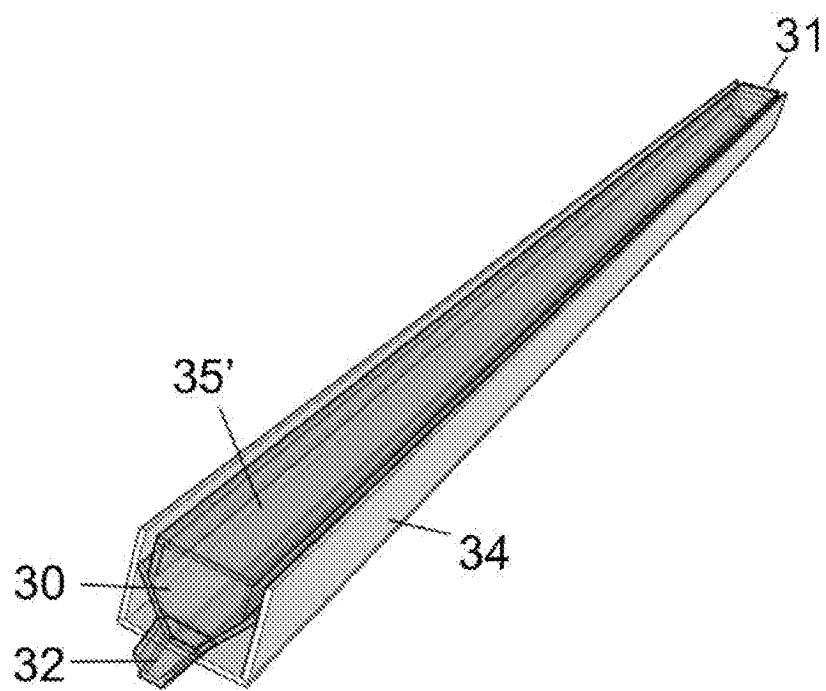
ФИГ. 11a



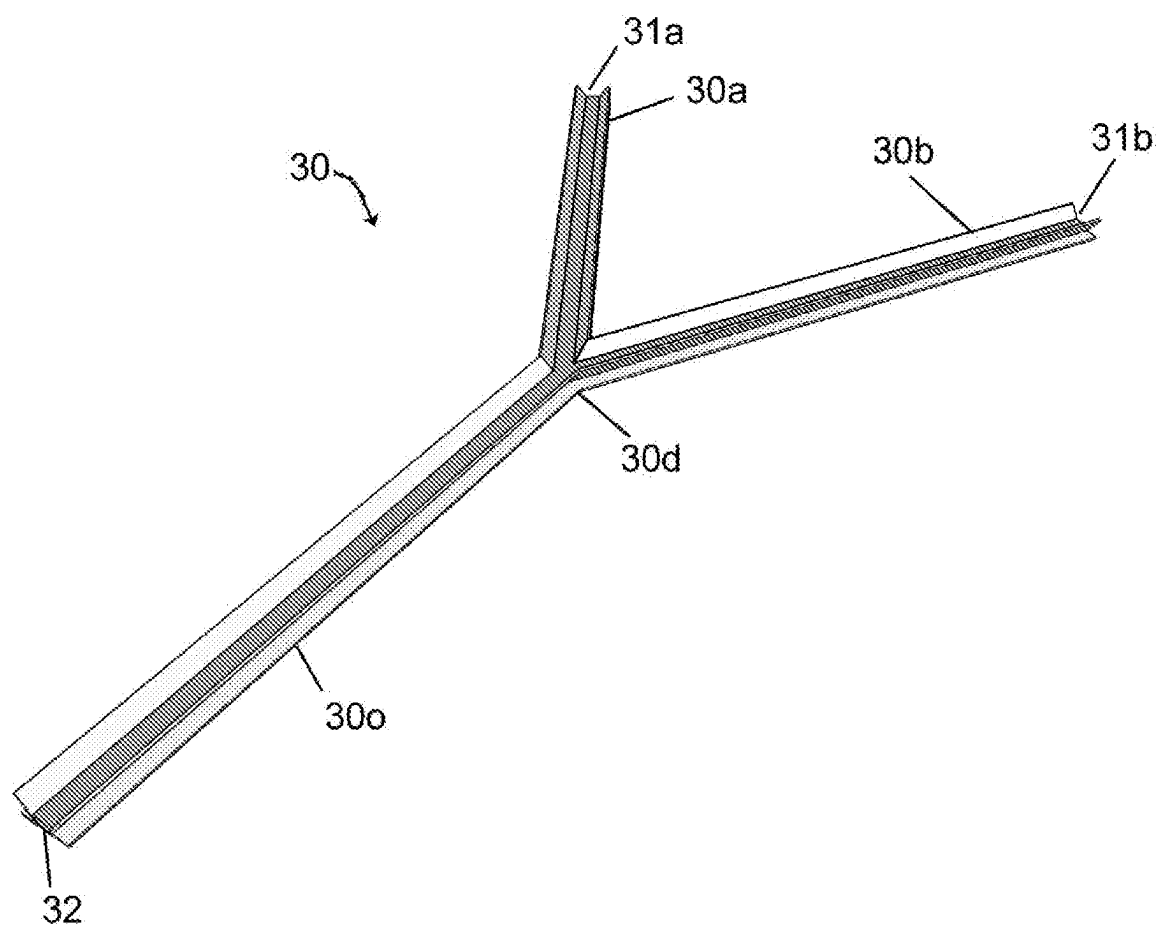
ФИГ. 11b



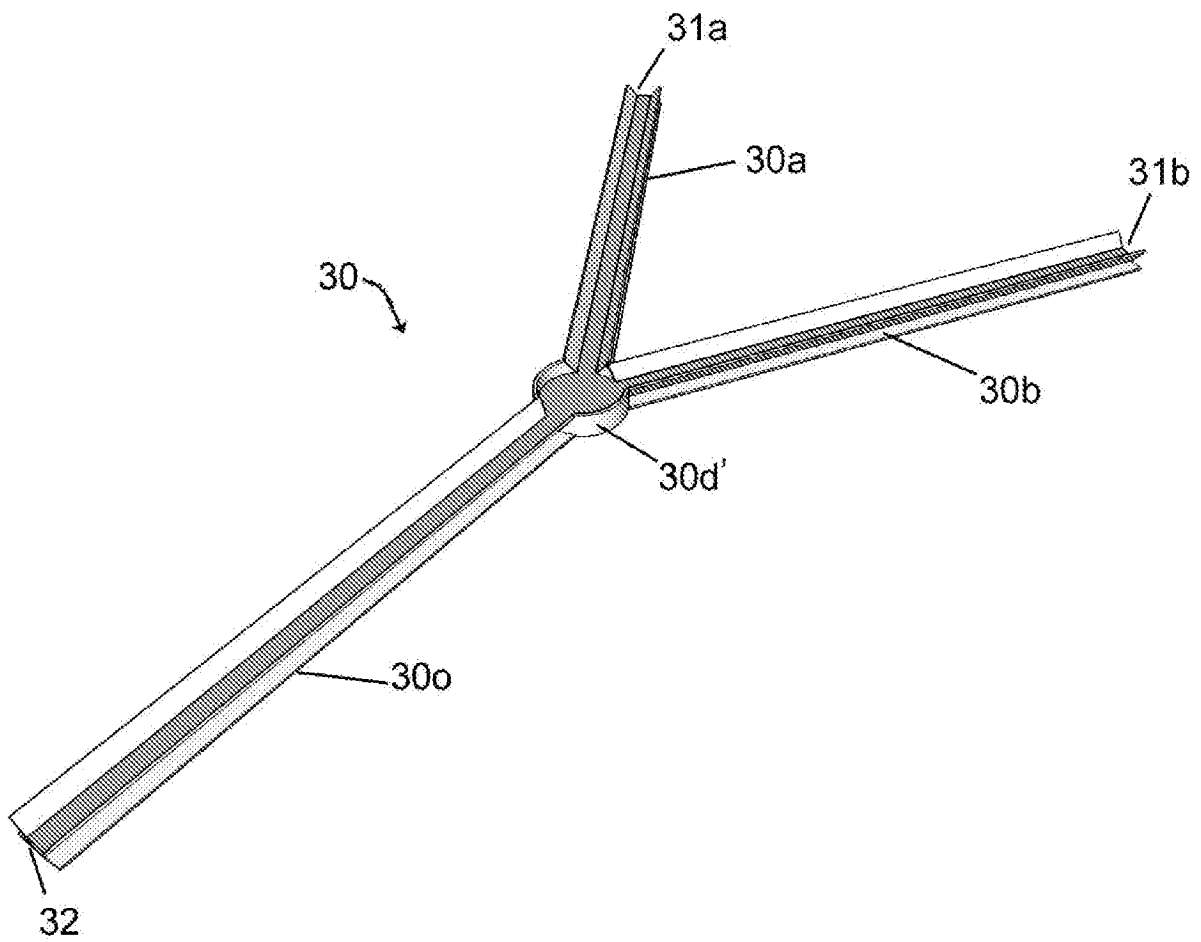
ФИГ. 11с



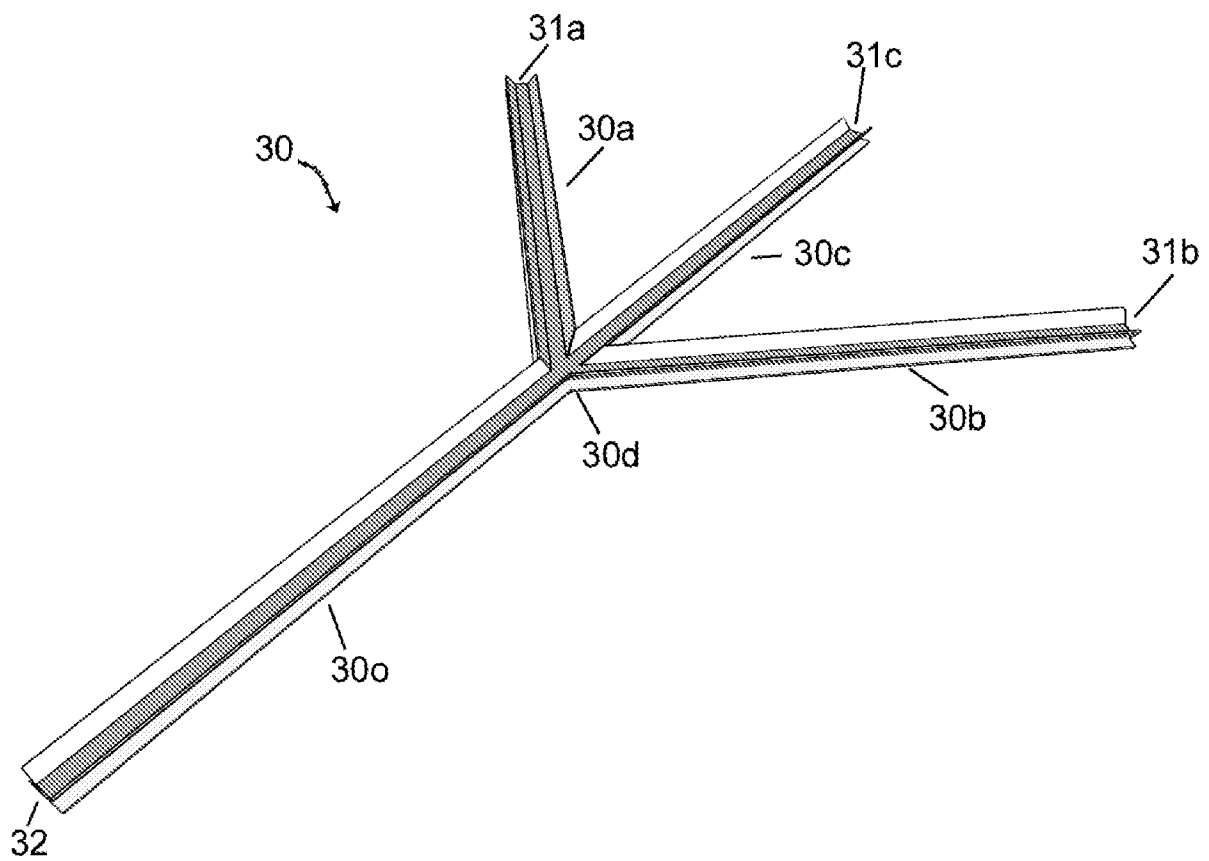
ФИГ. 11d



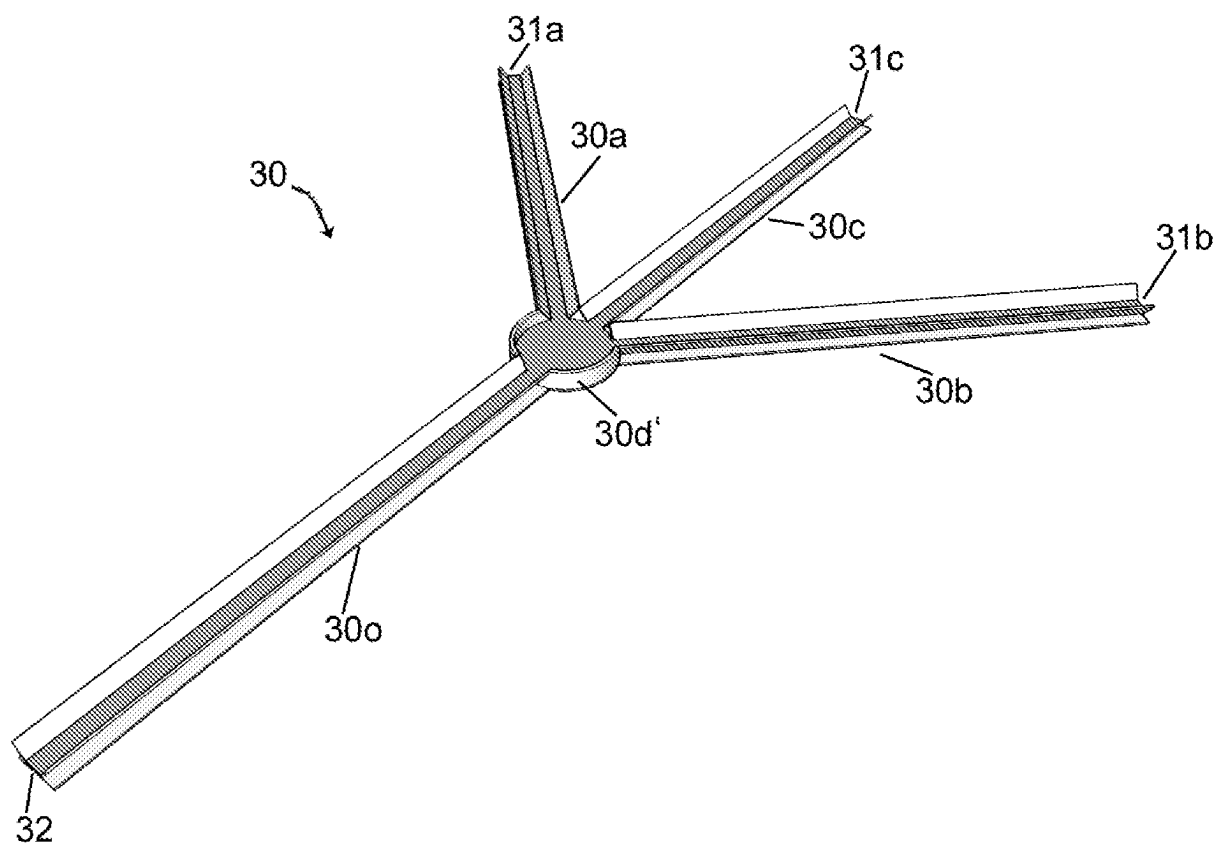
ФИГ. 11е



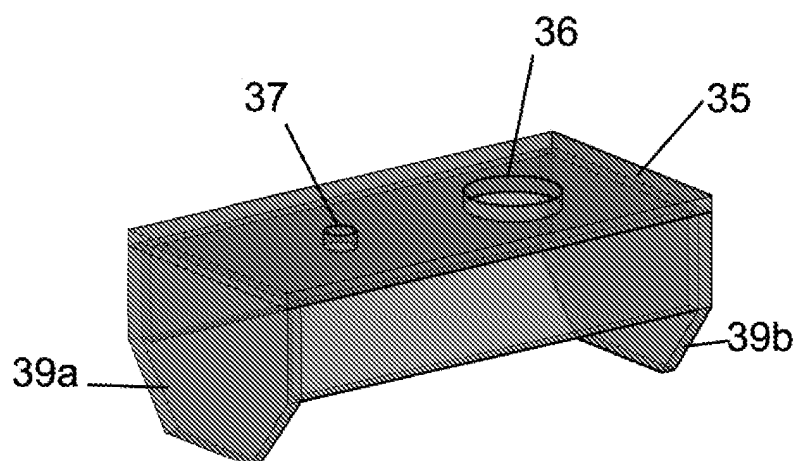
ФИГ. 11f



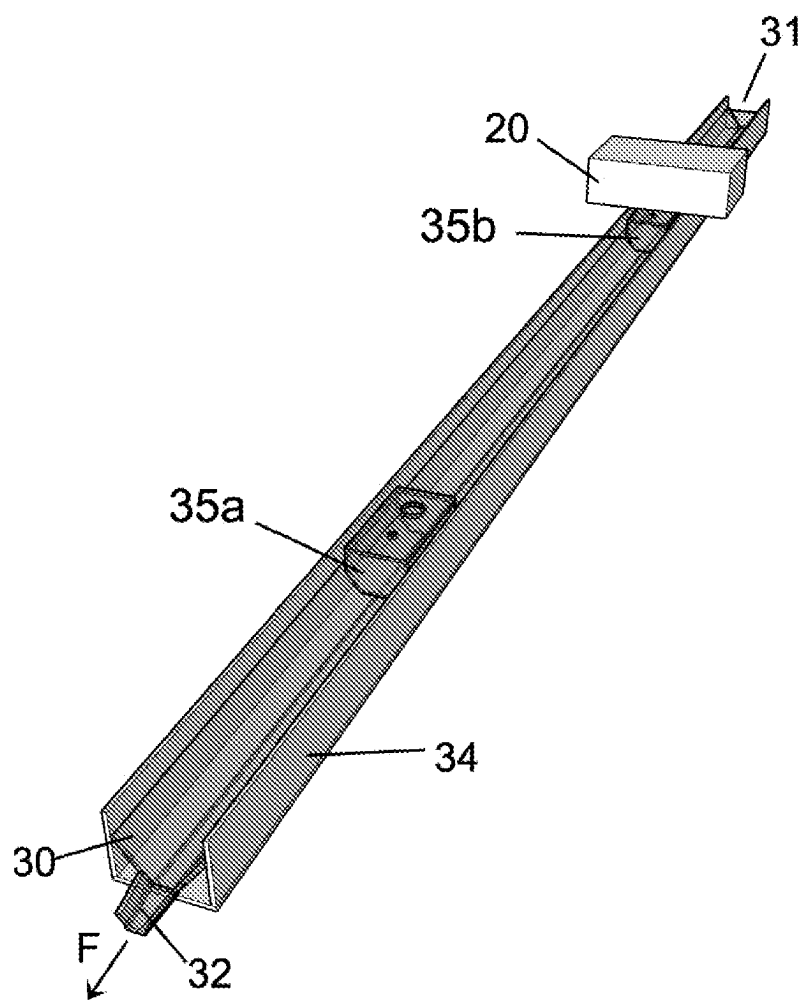
ФИГ. 11g



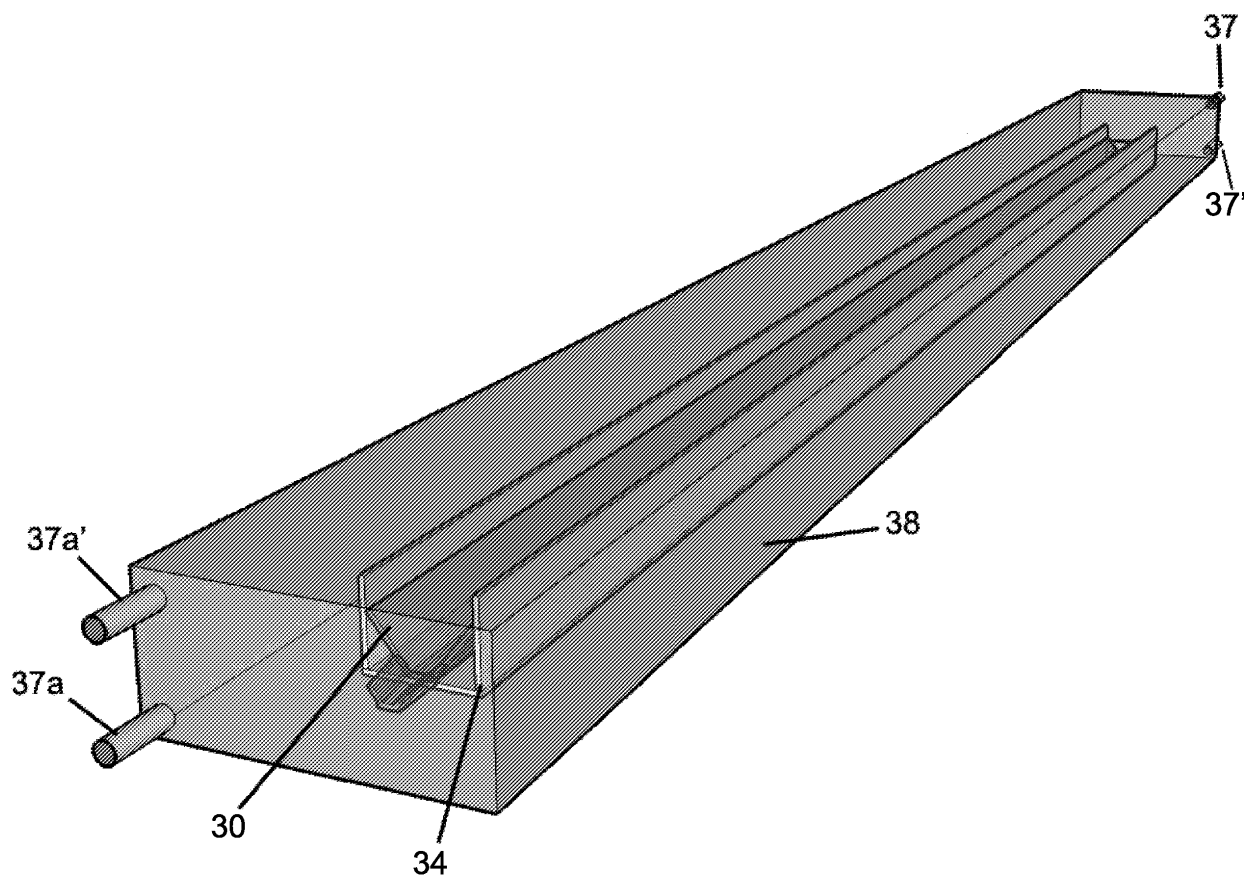
ФИГ. 11h



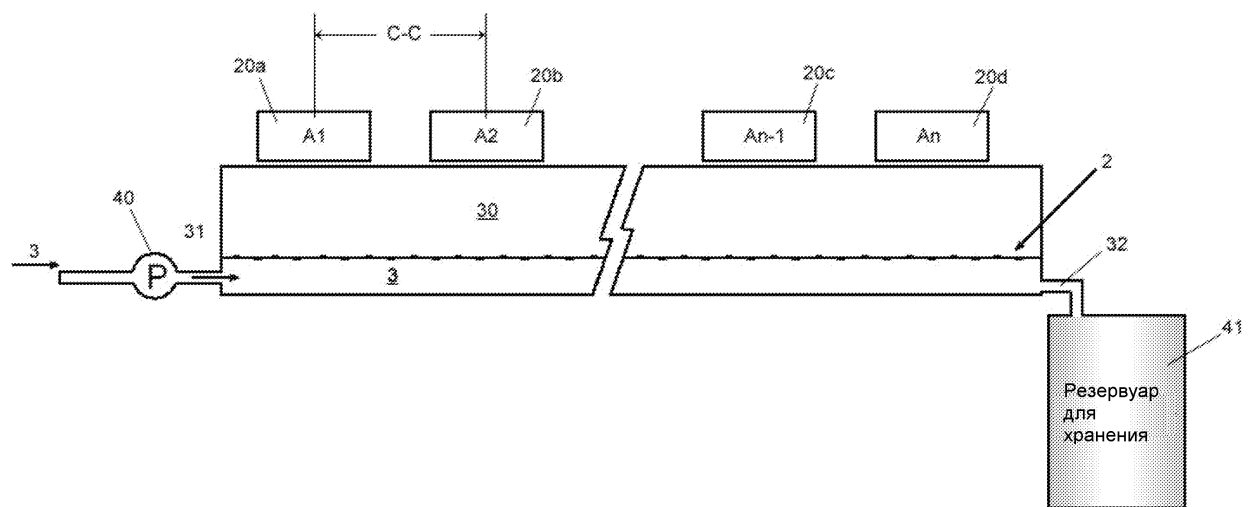
ФИГ. 12a



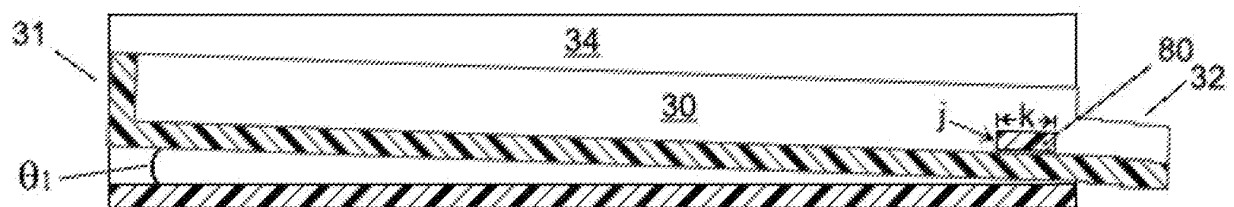
ФИГ. 12b



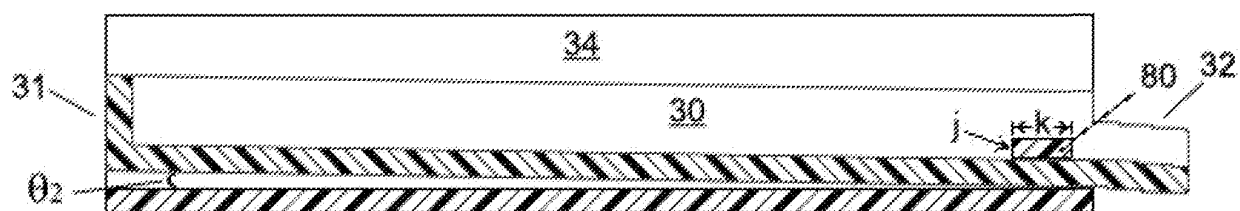
ФИГ. 13



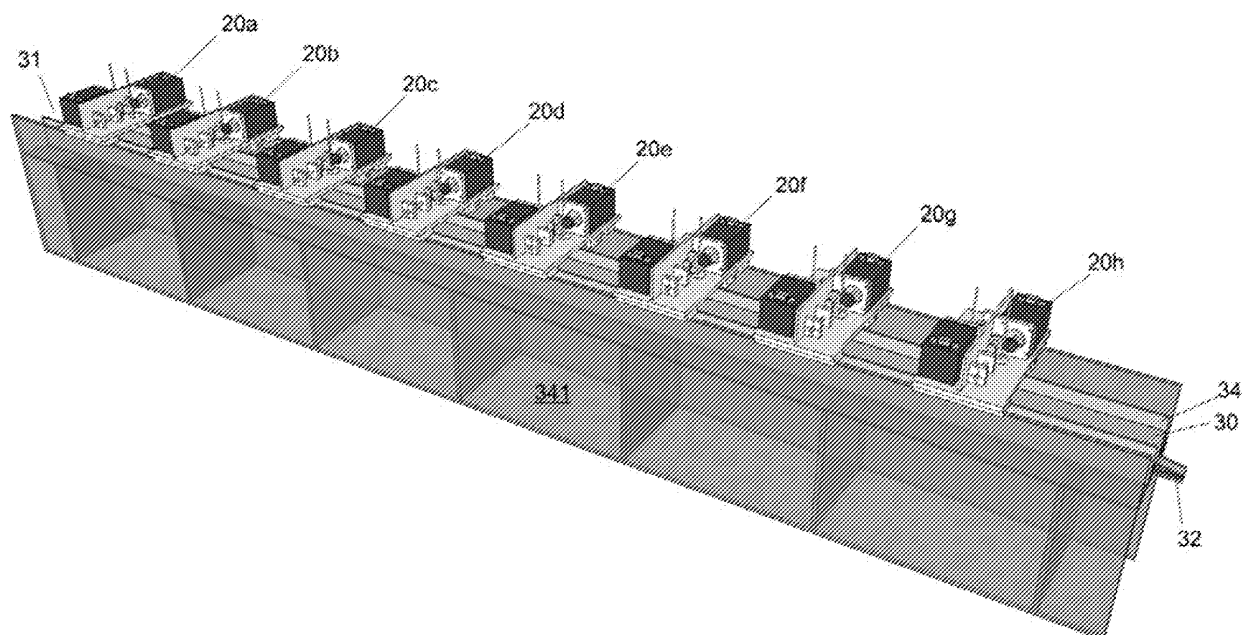
ФИГ. 14



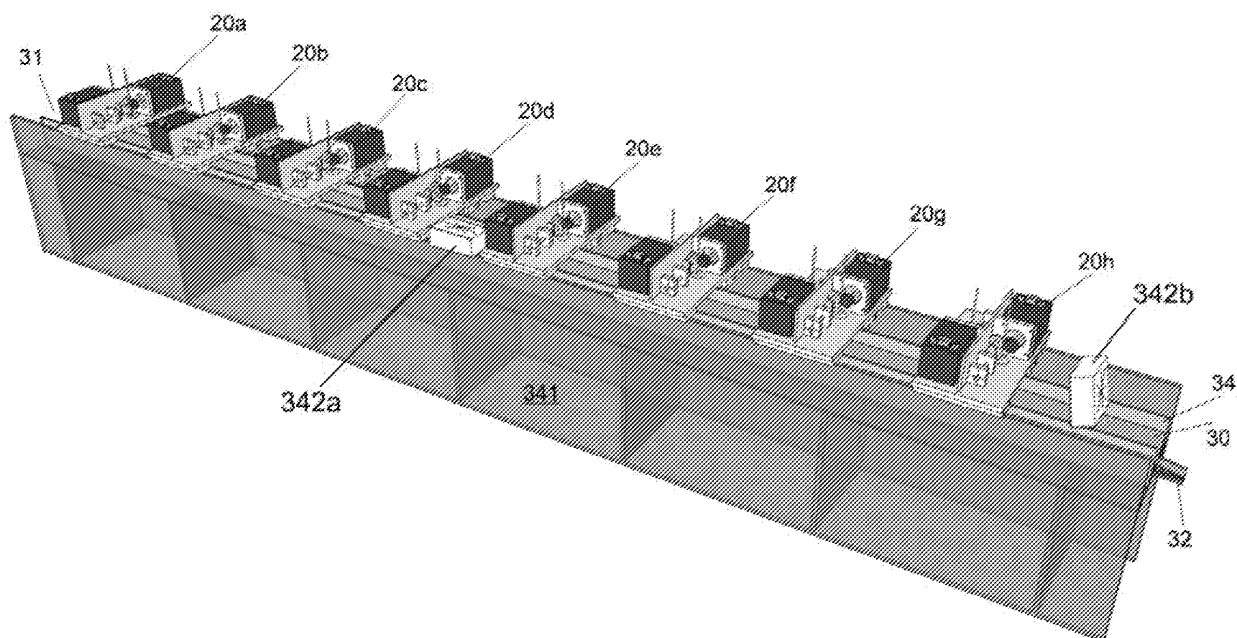
ФИГ. 15а



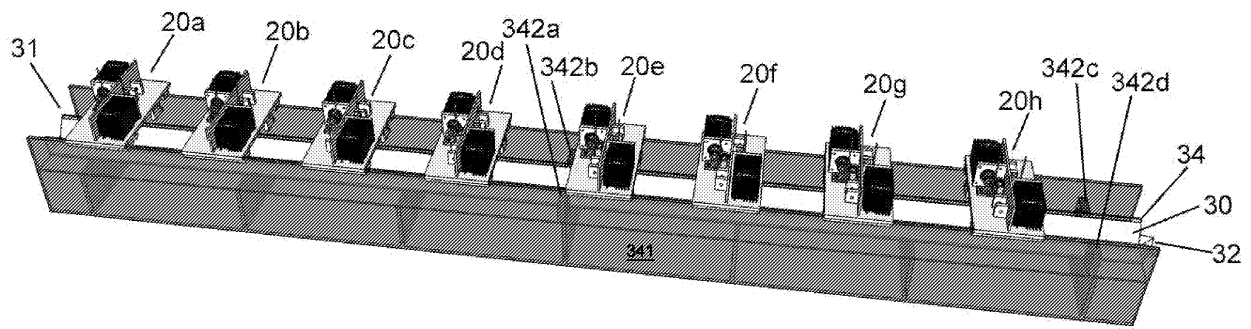
ФИГ. 15b



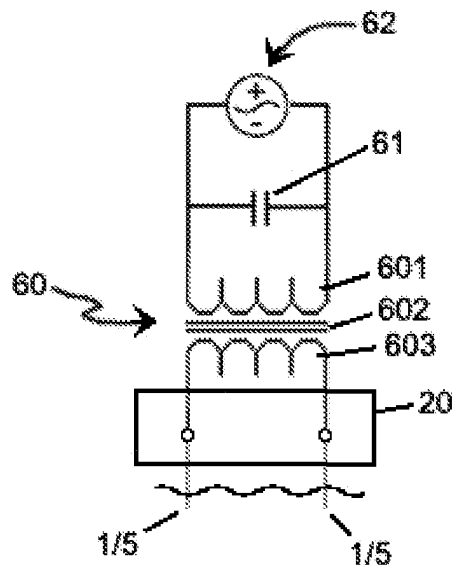
ФИГ. 16a



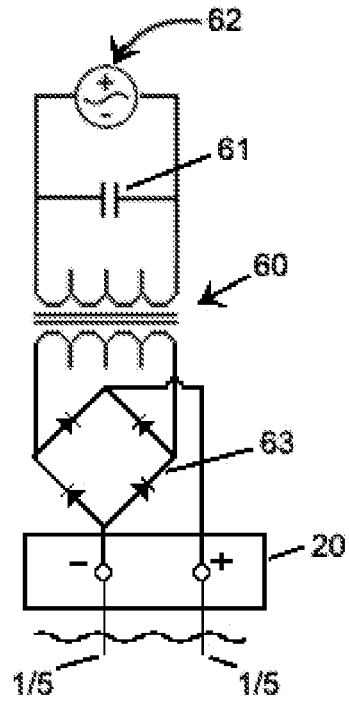
ФИГ. 16b



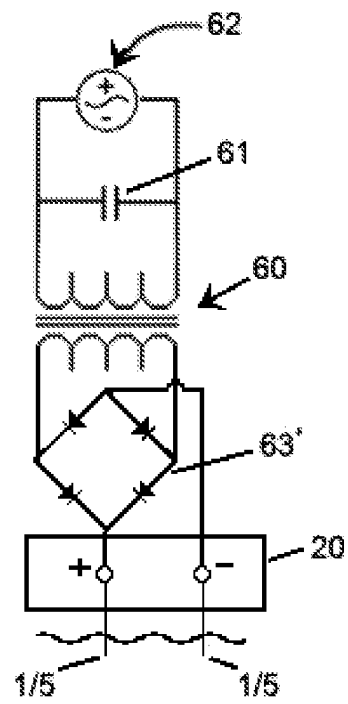
ФИГ. 16c



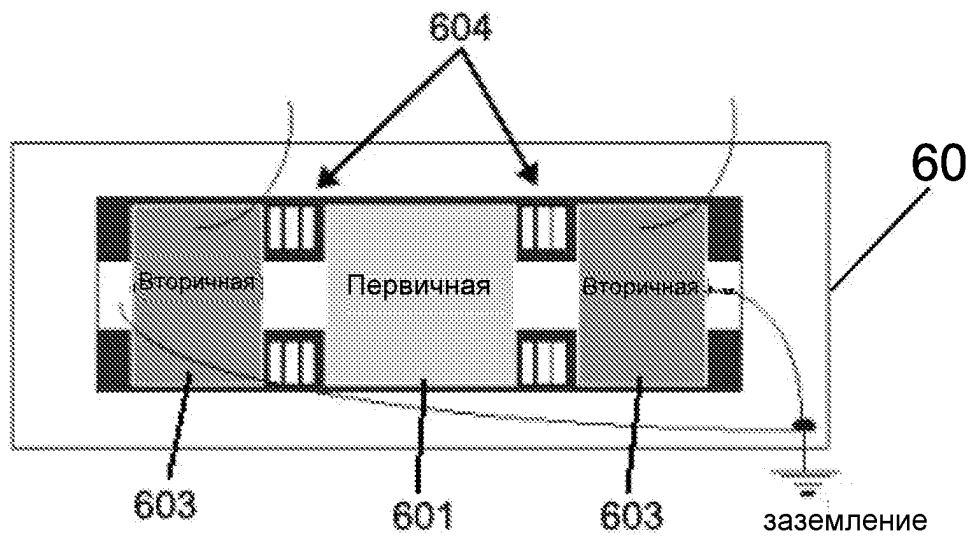
ФИГ. 16d



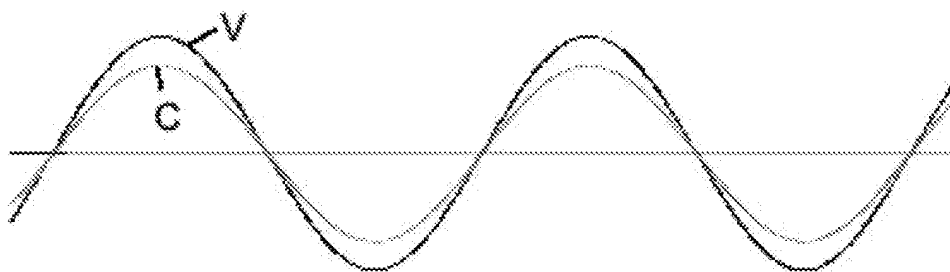
ФИГ. 16e



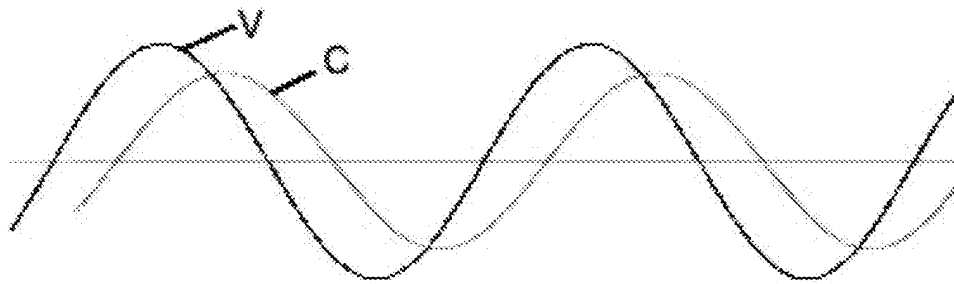
ФИГ. 16f



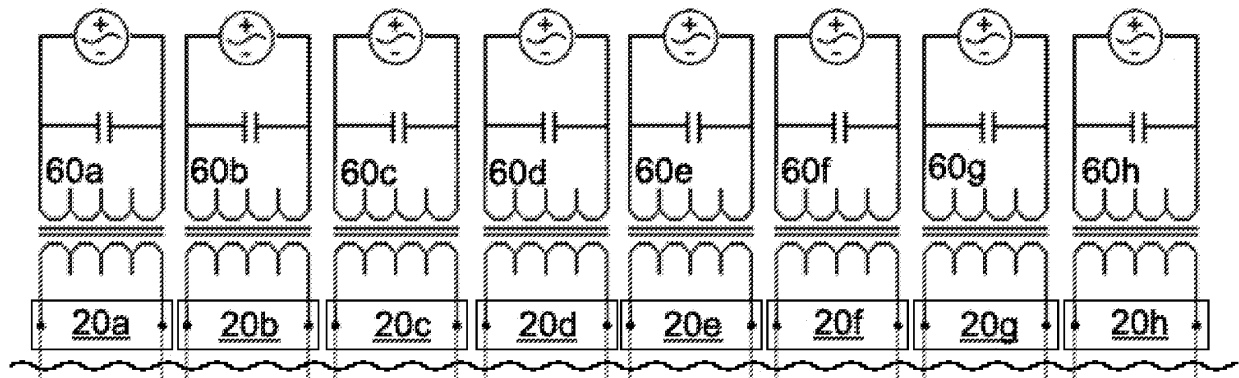
ФИГ. 16g



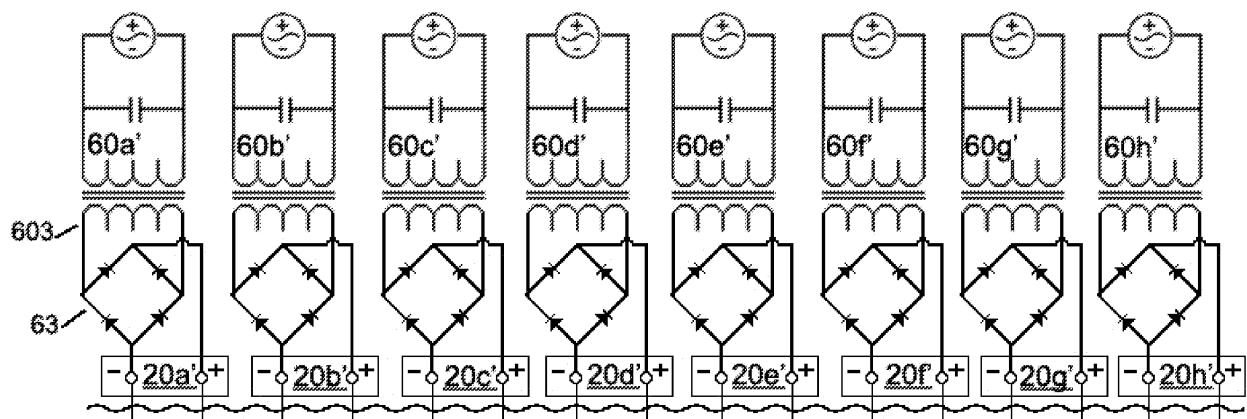
ФИГ. 16h



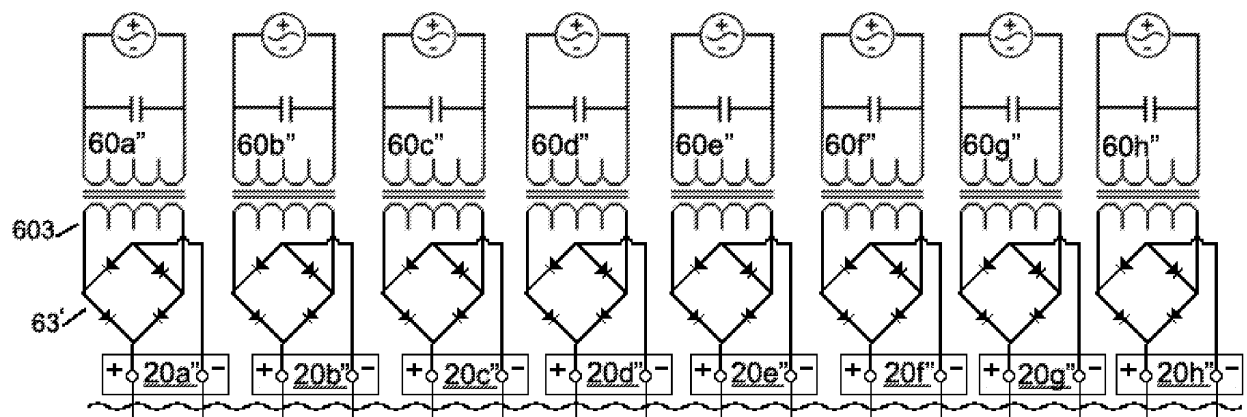
ФИГ. 16i



ФИГ. 16j

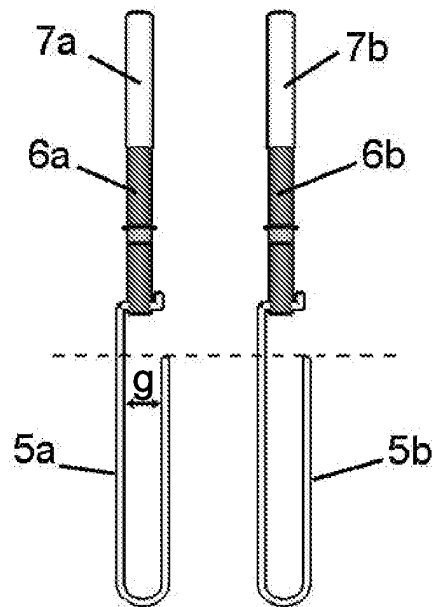


ФИГ. 16k



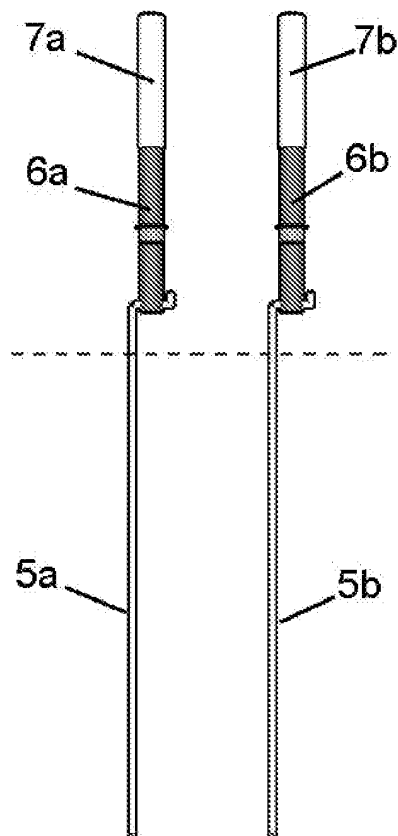
ФИГ. 16l

Конфигурация J/J

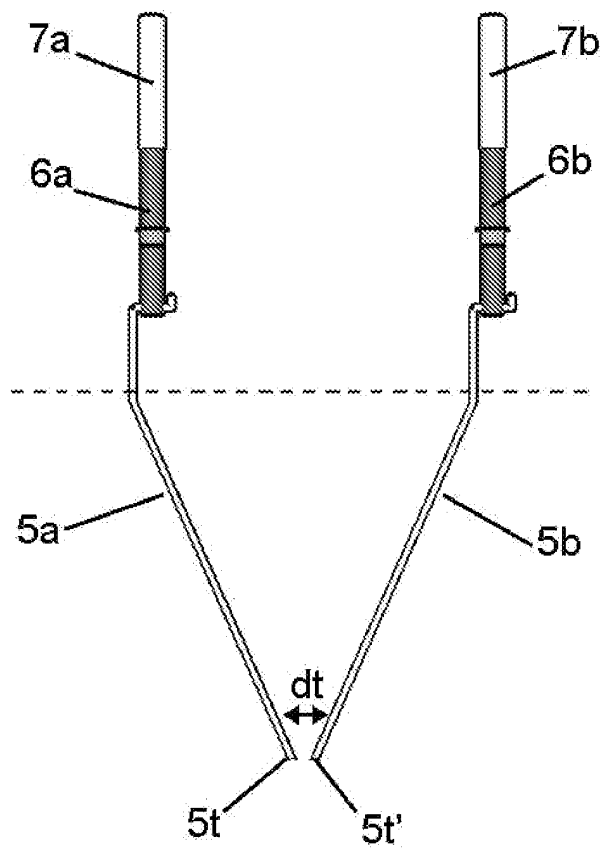


ФИГ. 17a

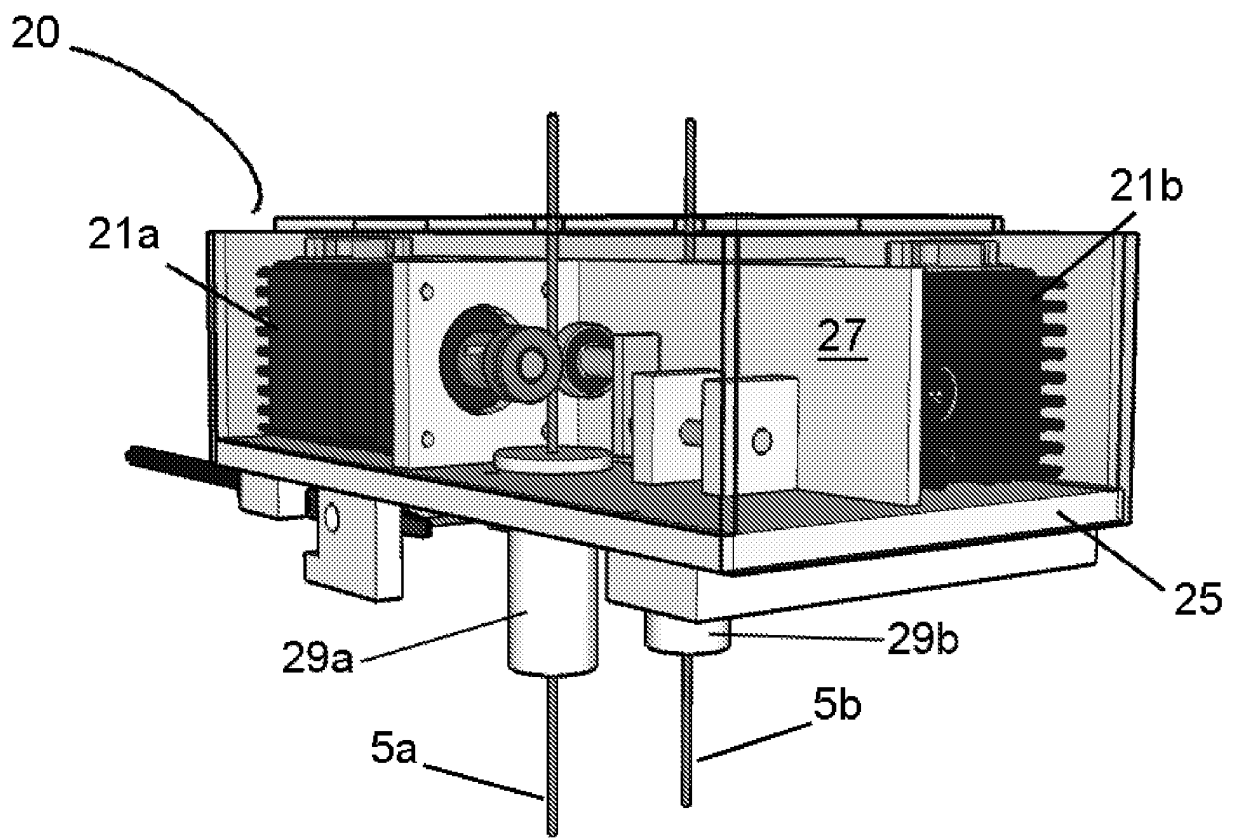
Конфигурация
прямой/прямой



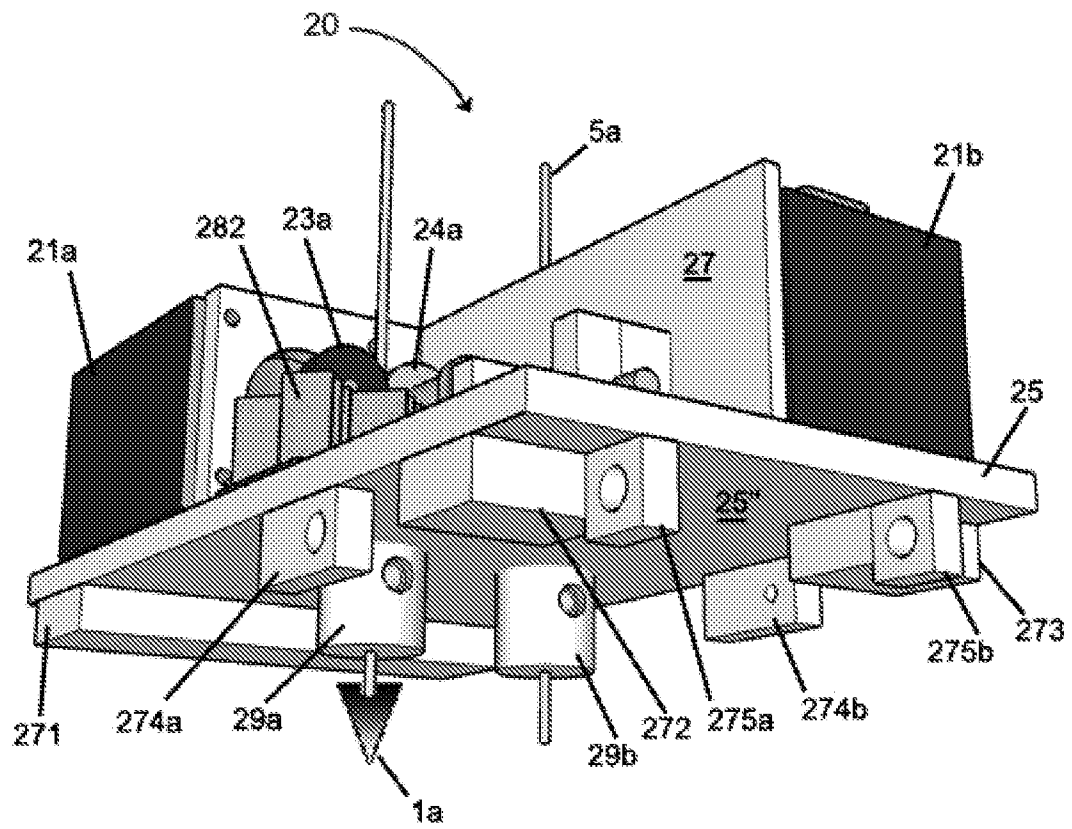
ФИГ. 17b



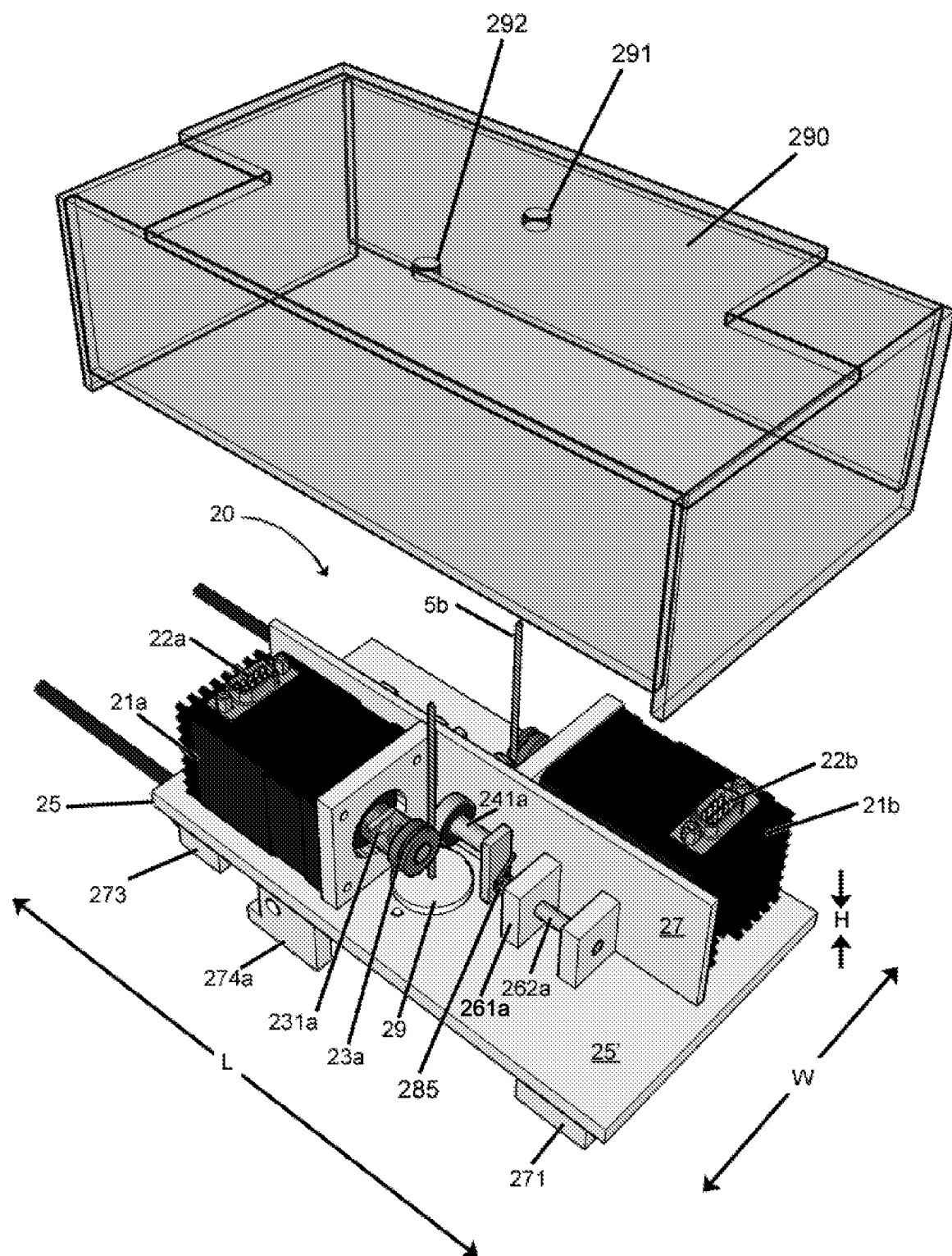
ФИГ. 17с



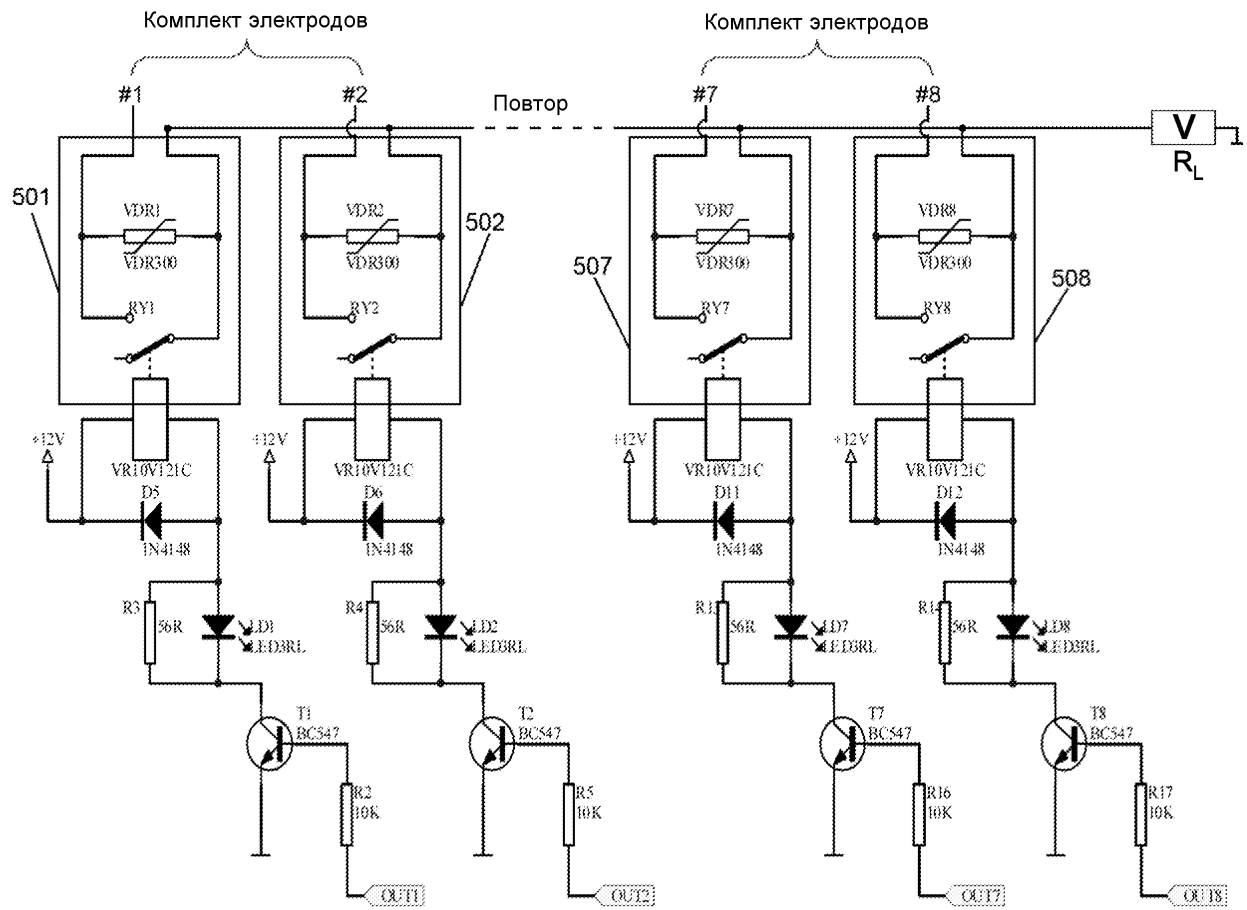
ФИГ. 17d



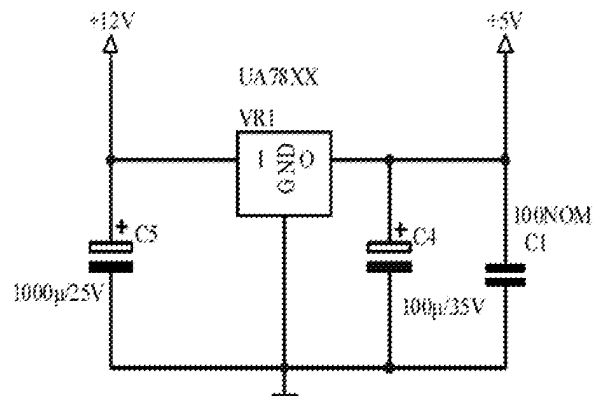
ФИГ. 17е



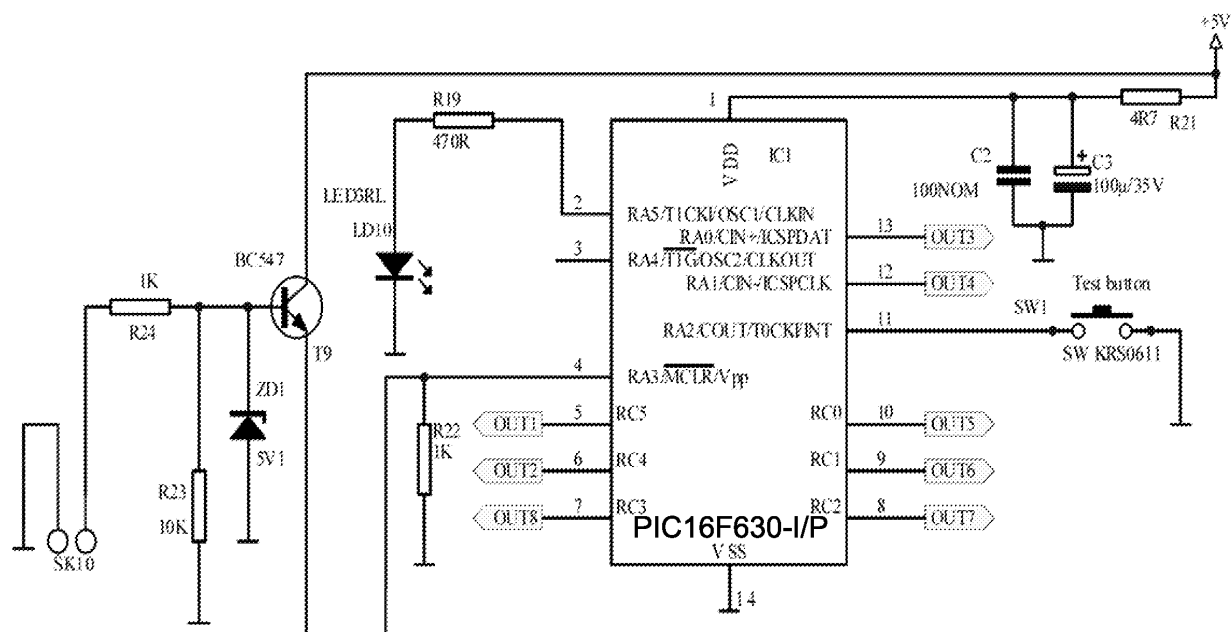
ФИГ. 17f



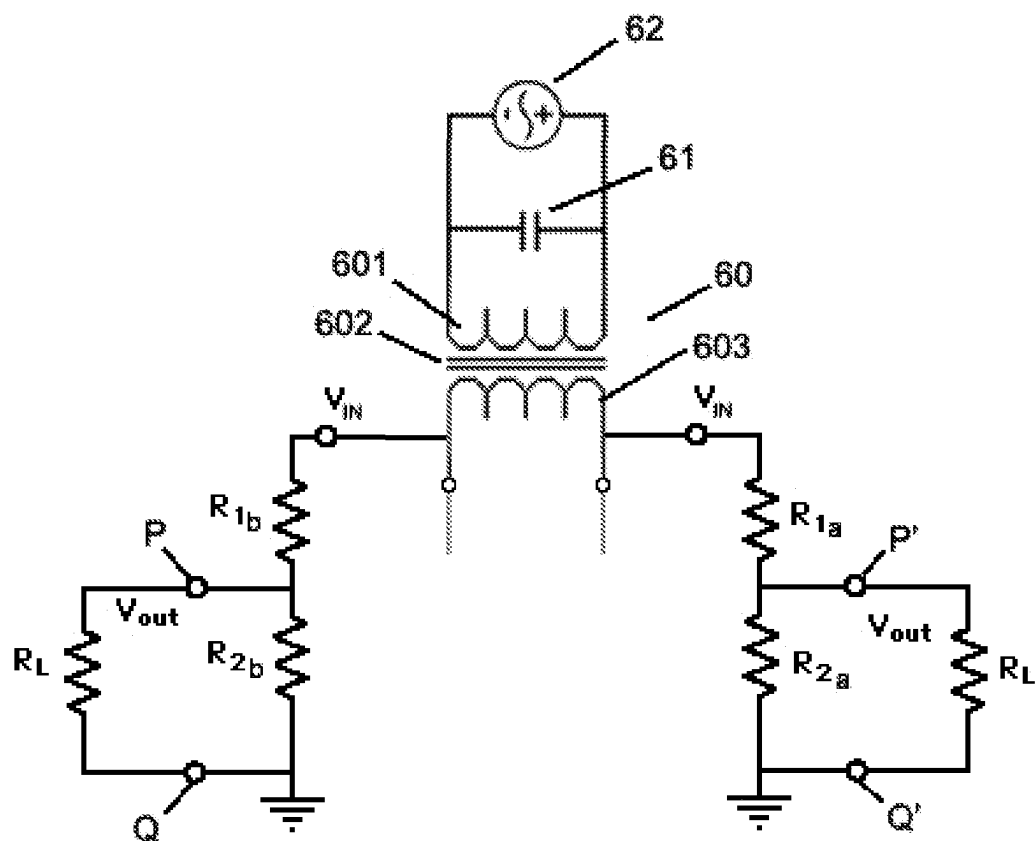
ФИГ. 17g



ФИГ. 17h



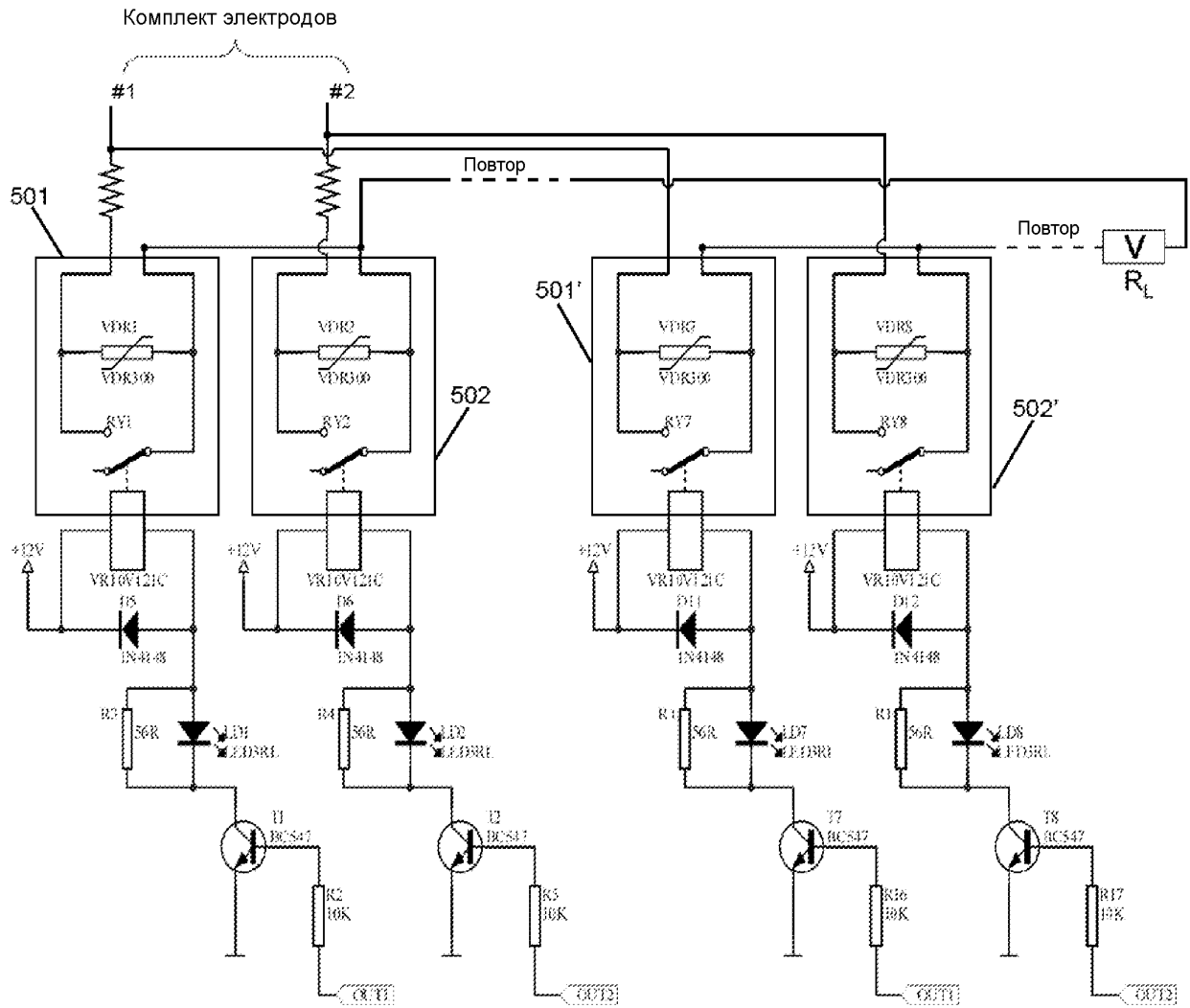
ФИГ. 17i



$$V_{out} = \frac{V_1 (R_2 || R_L)}{(R_1 + R_2 || R_L)}$$

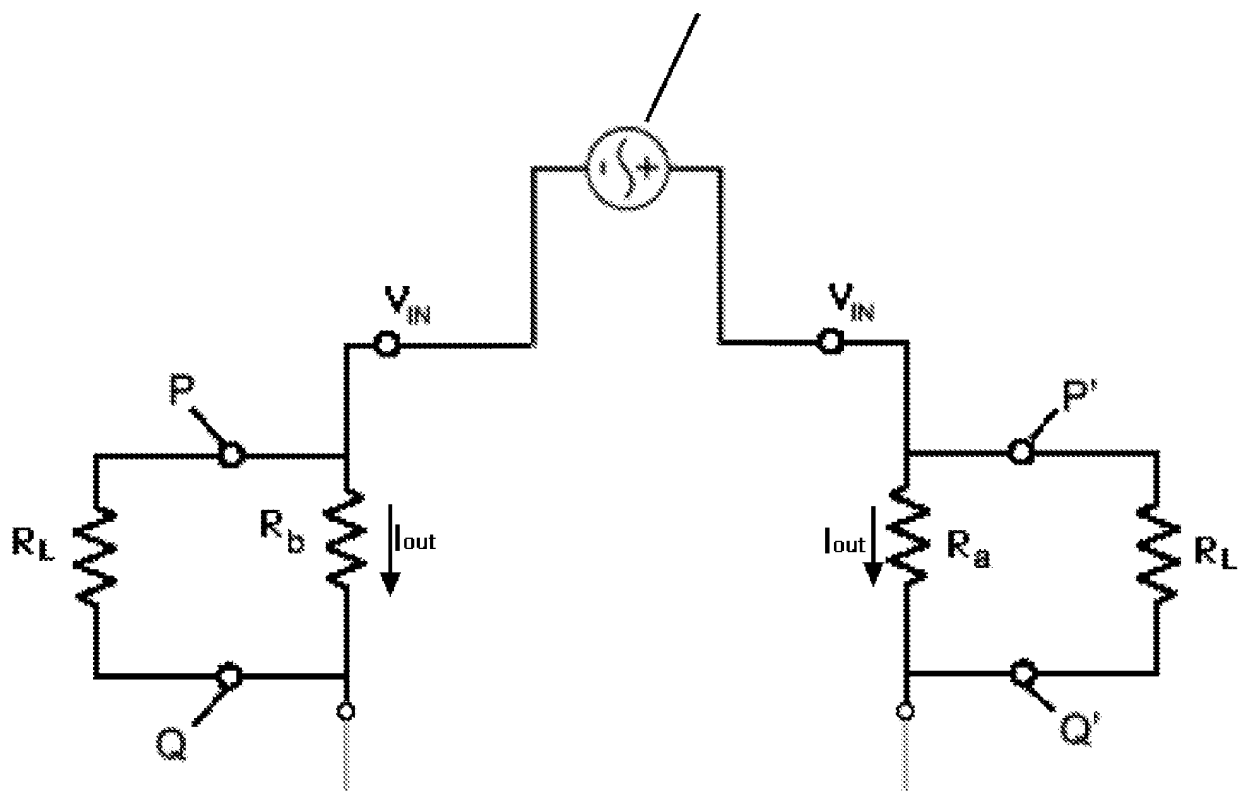
$R_L \approx 10$ МОм входной импеданс многоцелевого измерительного устройства

ФИГ. 17j



ФИГ. 17k

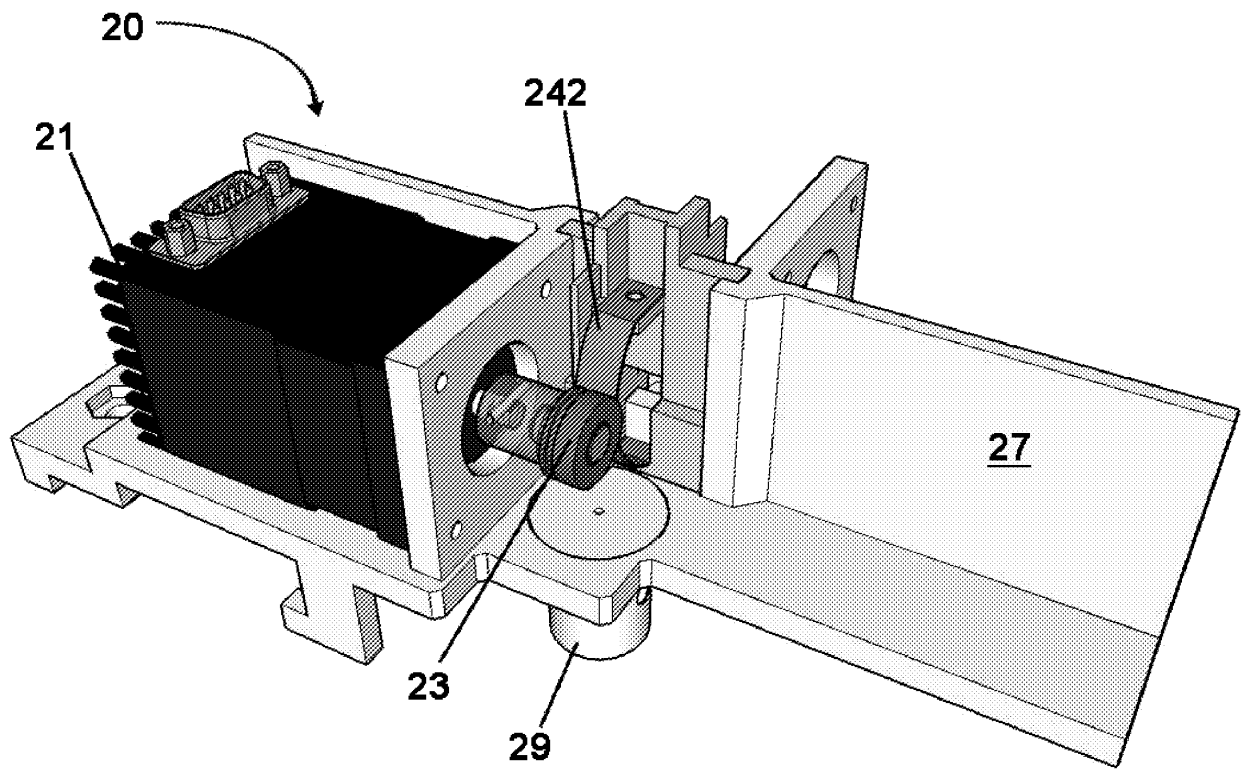
Общий переменный ток
может представлять один
или два трансформатора



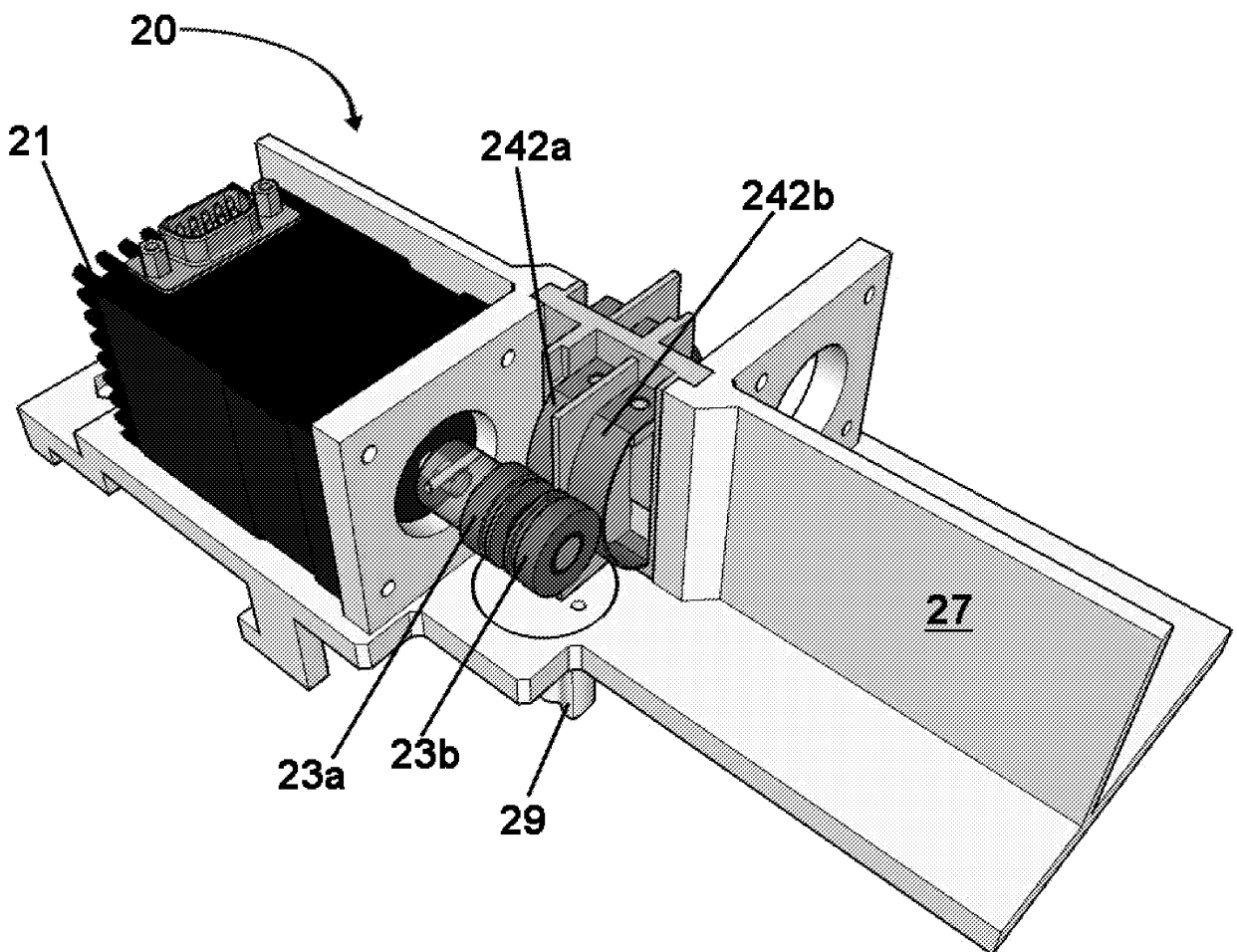
$$I_{out} = \frac{V_{out}}{(R || R_L)}$$

$R_L \approx 10$ МОм входной импеданс многоцелевого измерительного устройства

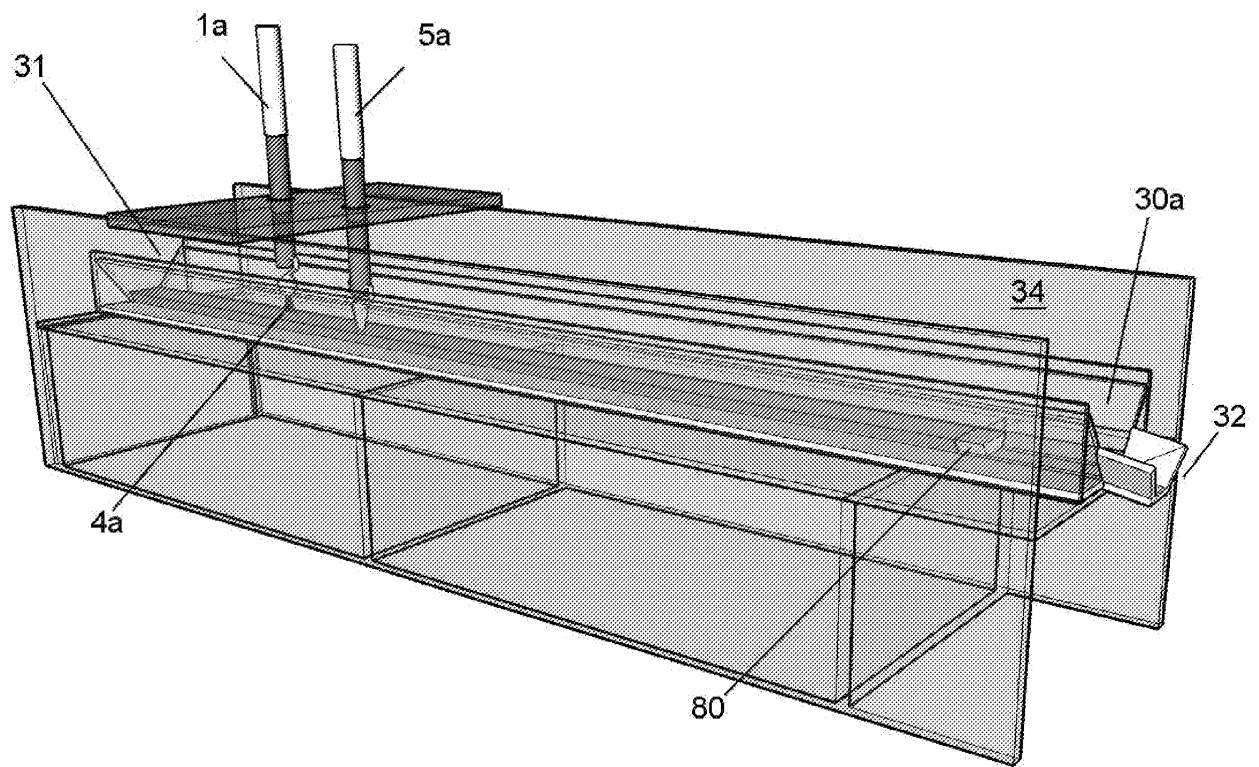
ФИГ. 17I



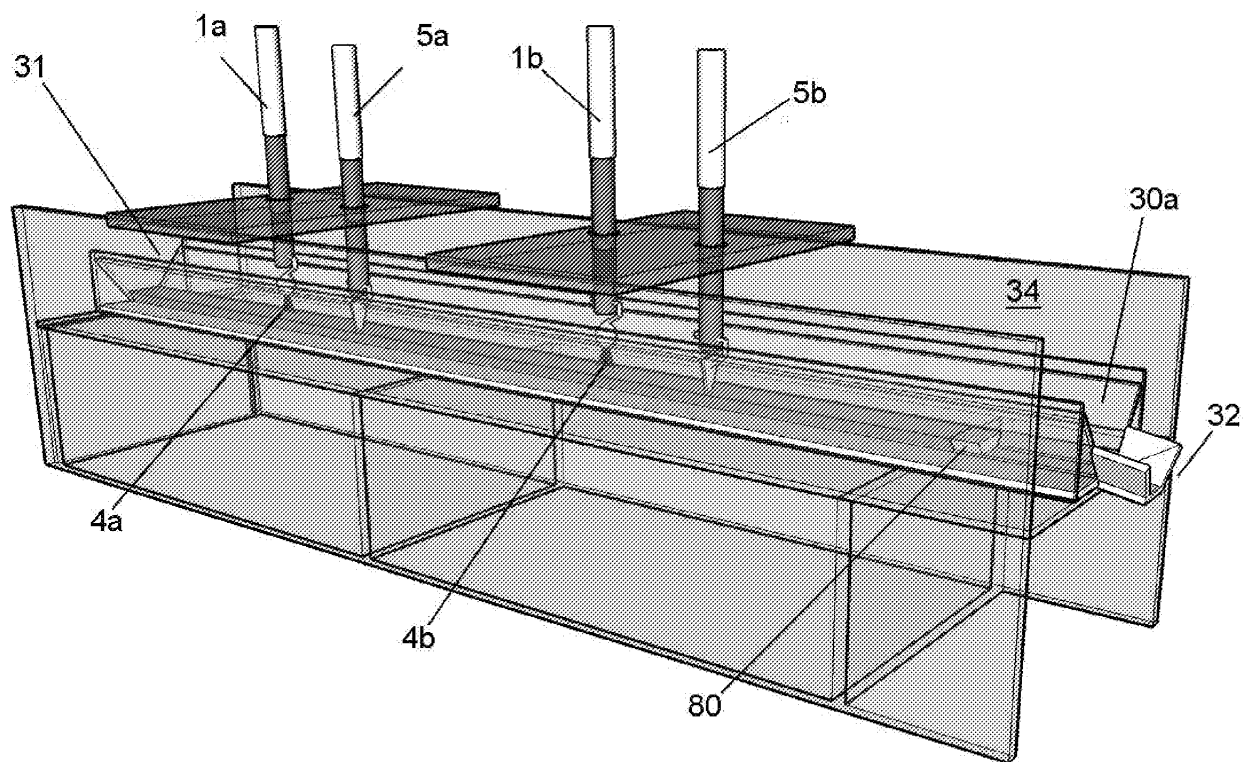
ФИГ. 17m



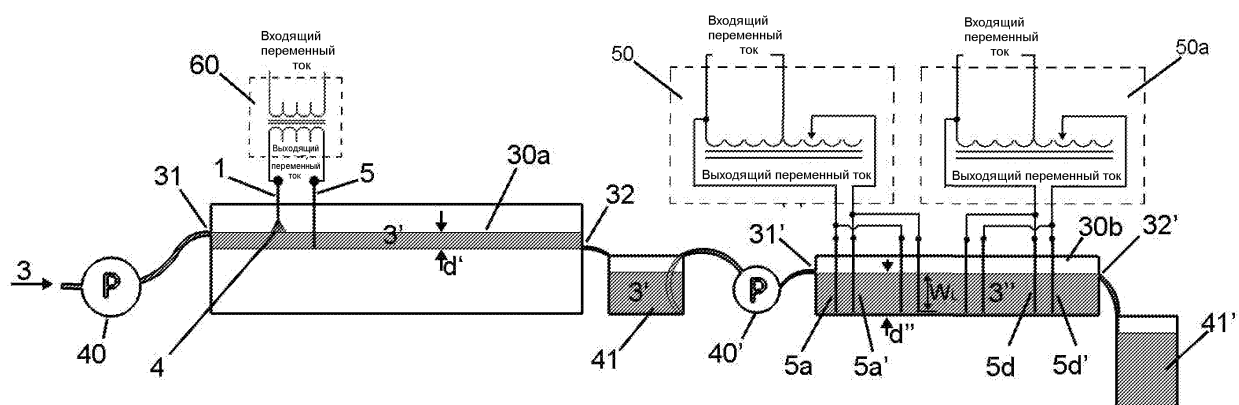
ФИГ. 17n



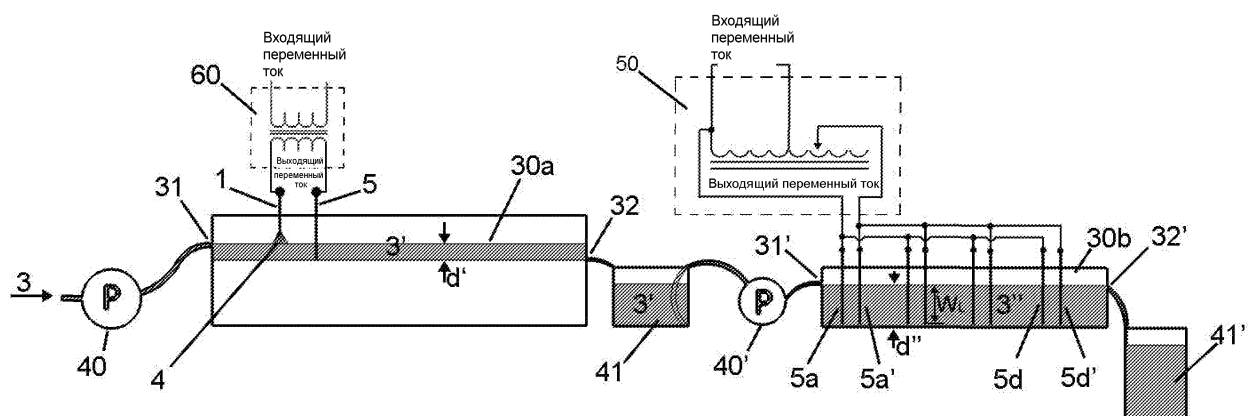
ФИГ. 18a



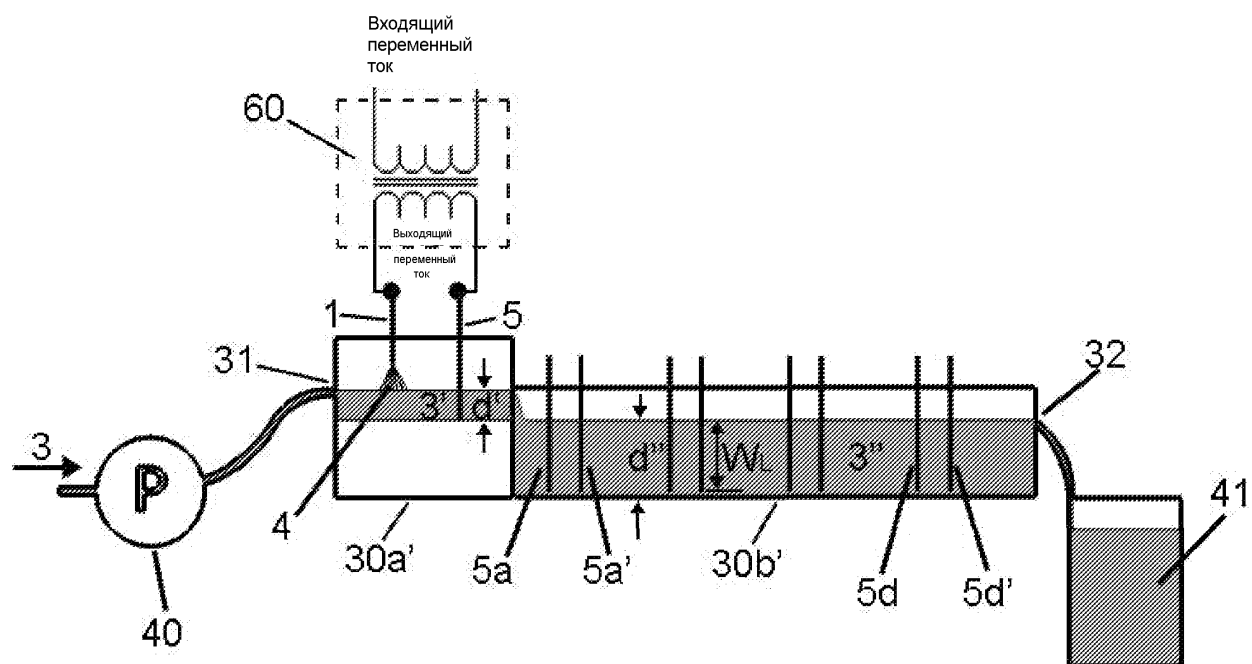
ФИГ. 18b



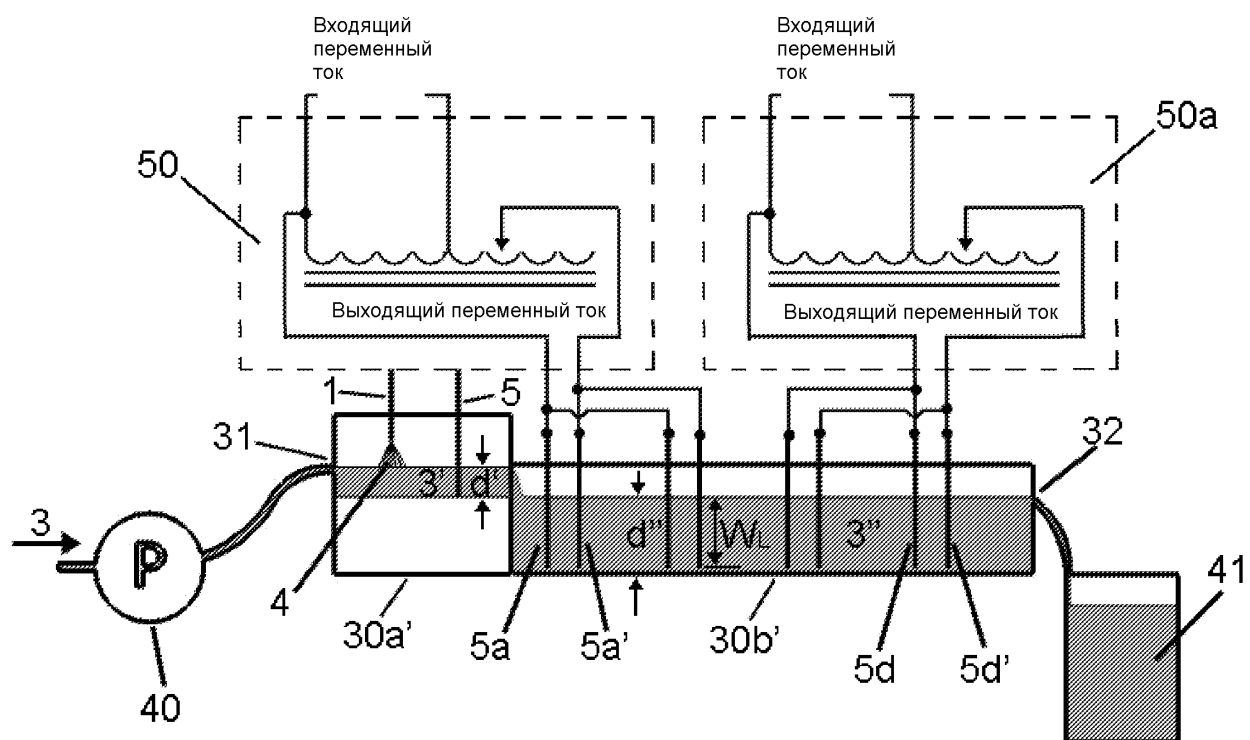
ФИГ. 19a



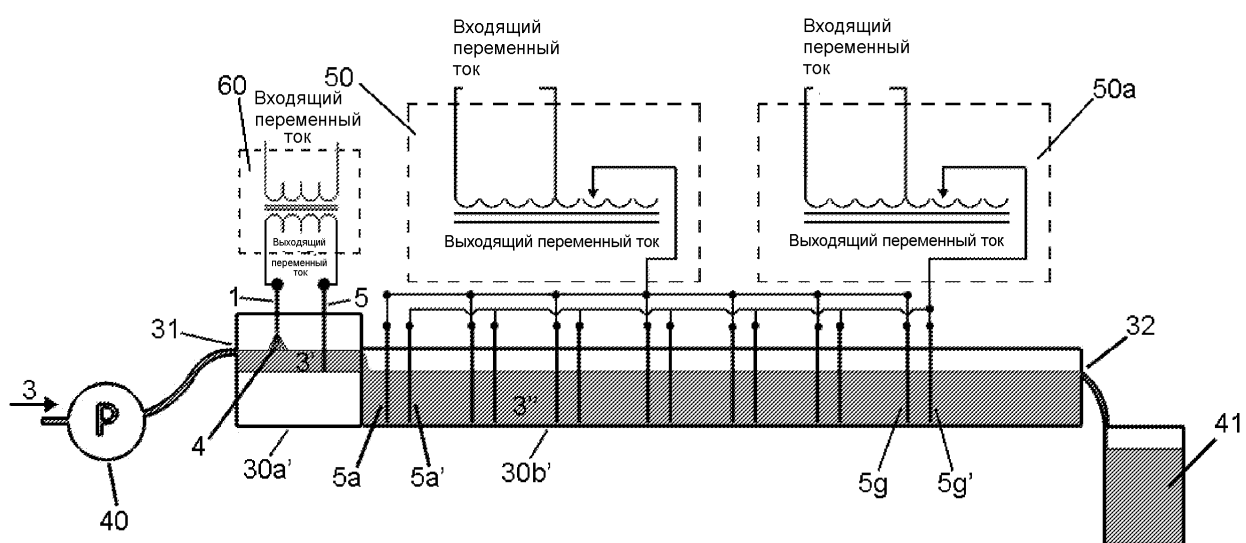
ФИГ. 19b



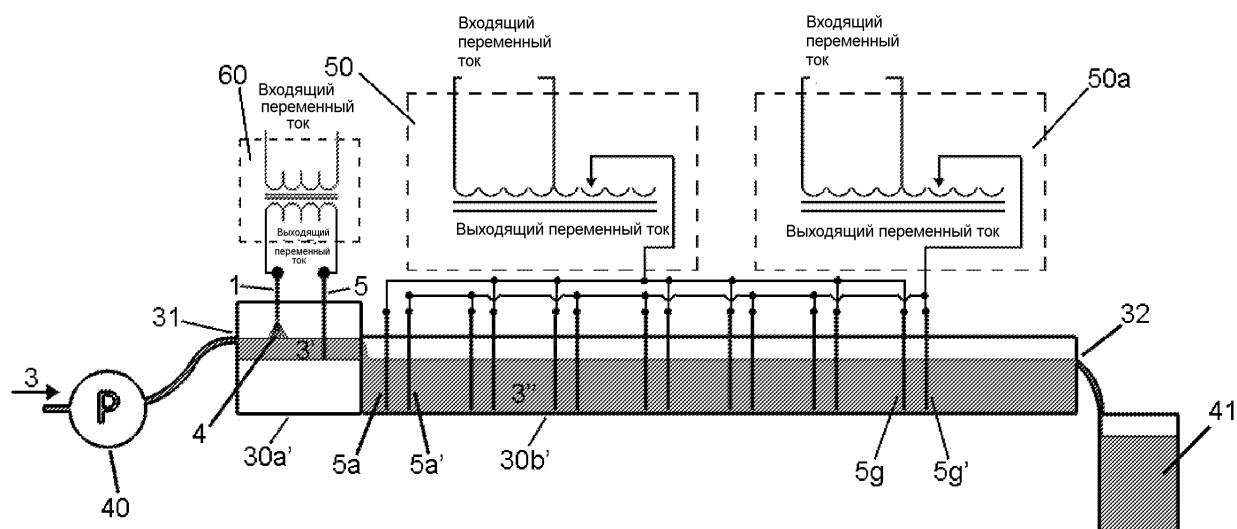
ФИГ. 20a



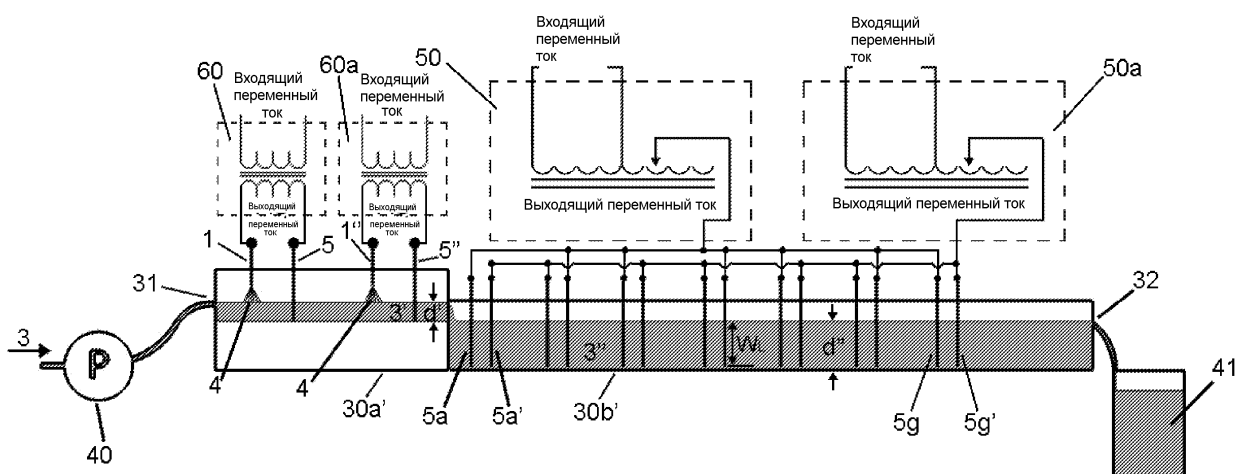
ФИГ. 20b



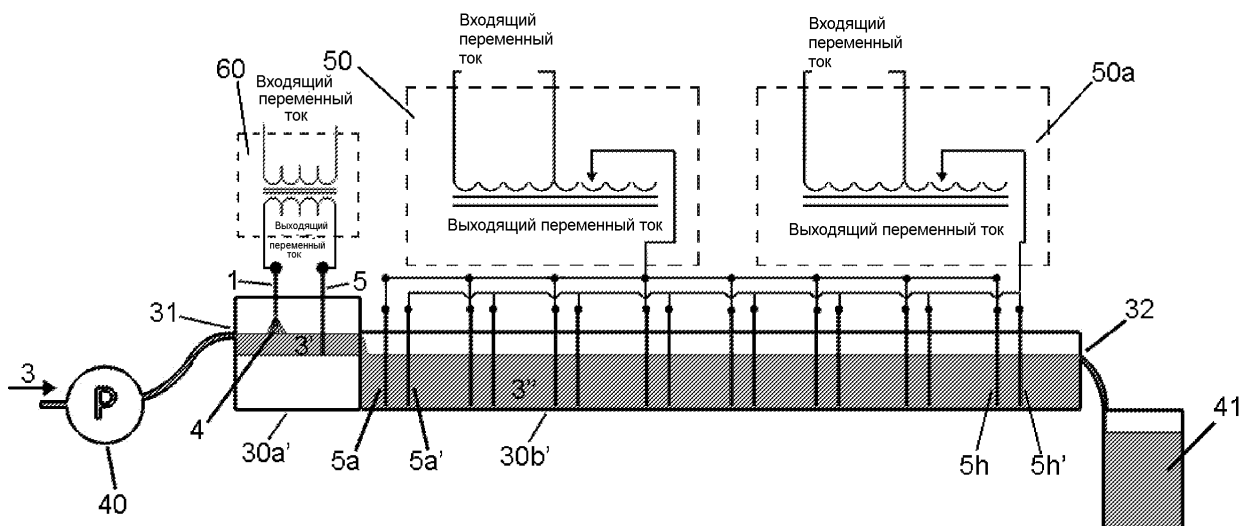
ФИГ. 20c



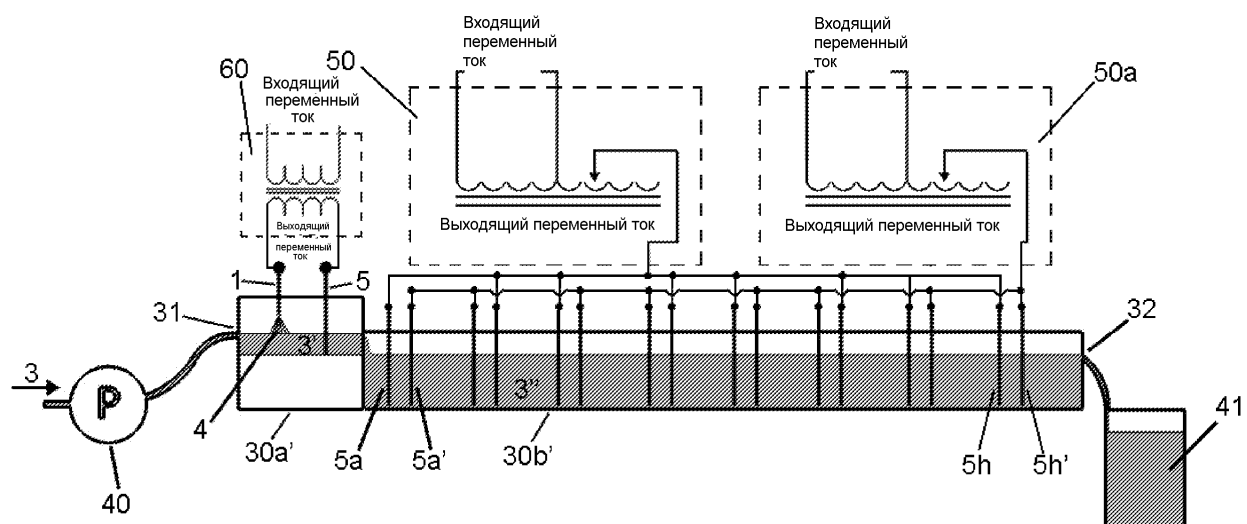
ΦΠΓ. 20d



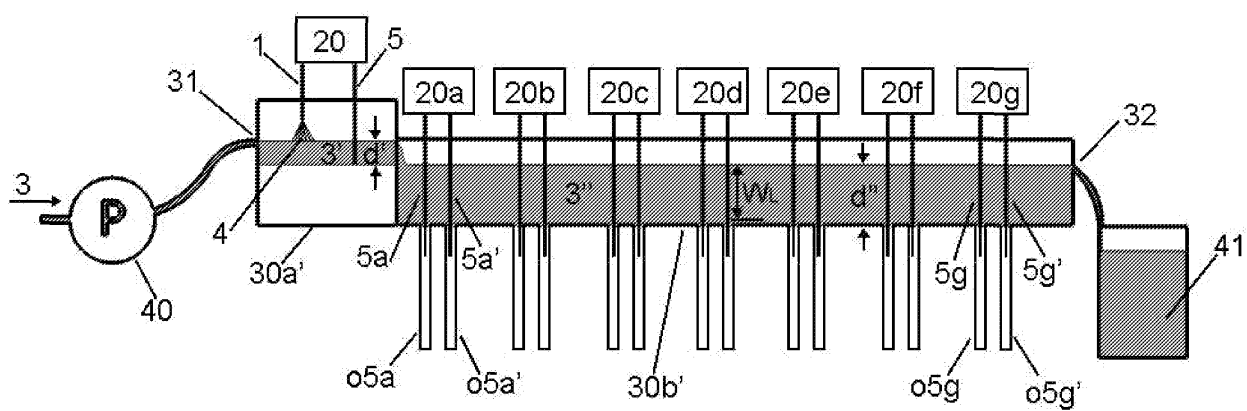
ФИГ. 20e



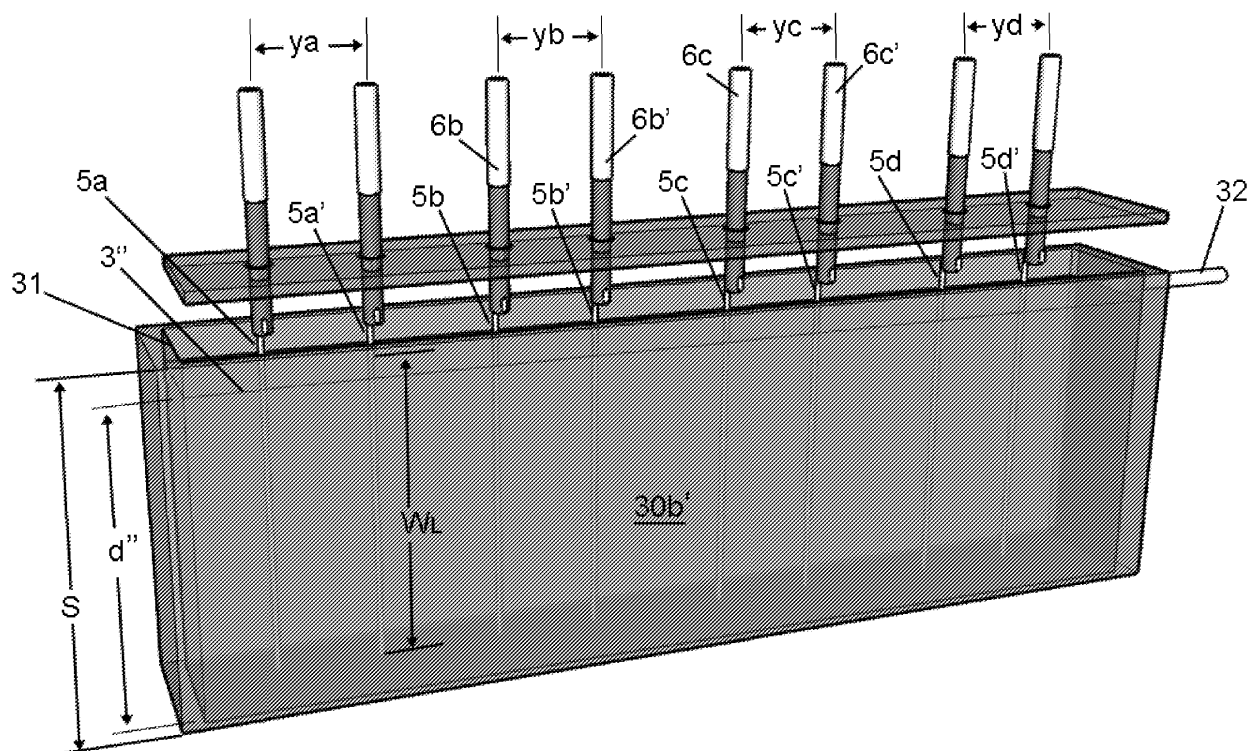
ФИГ. 20f



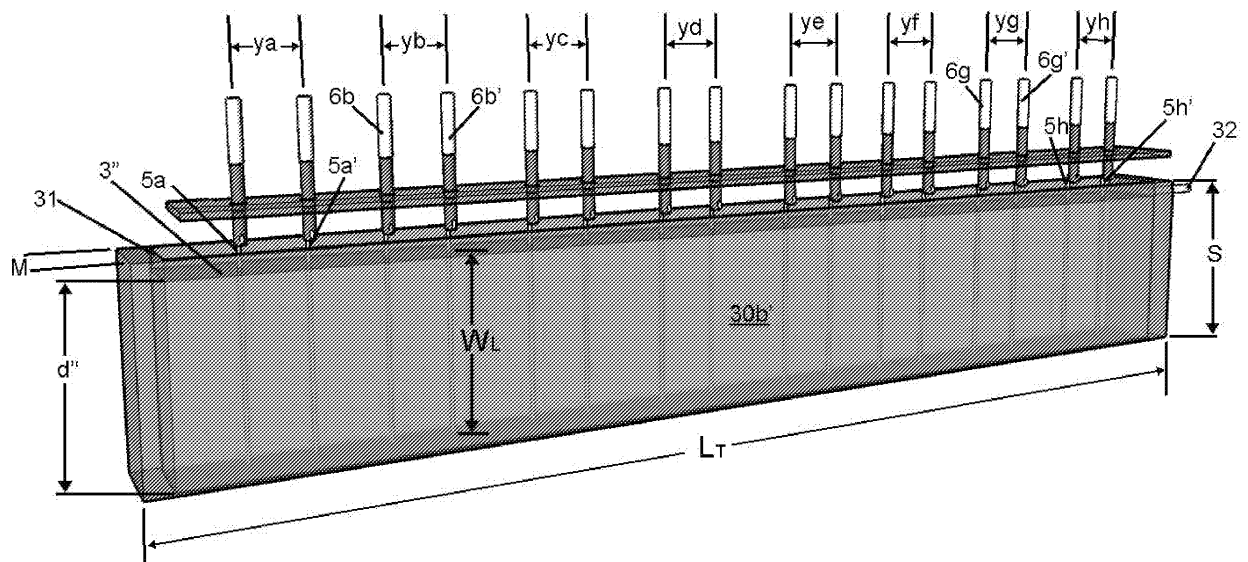
ФИГ. 20g



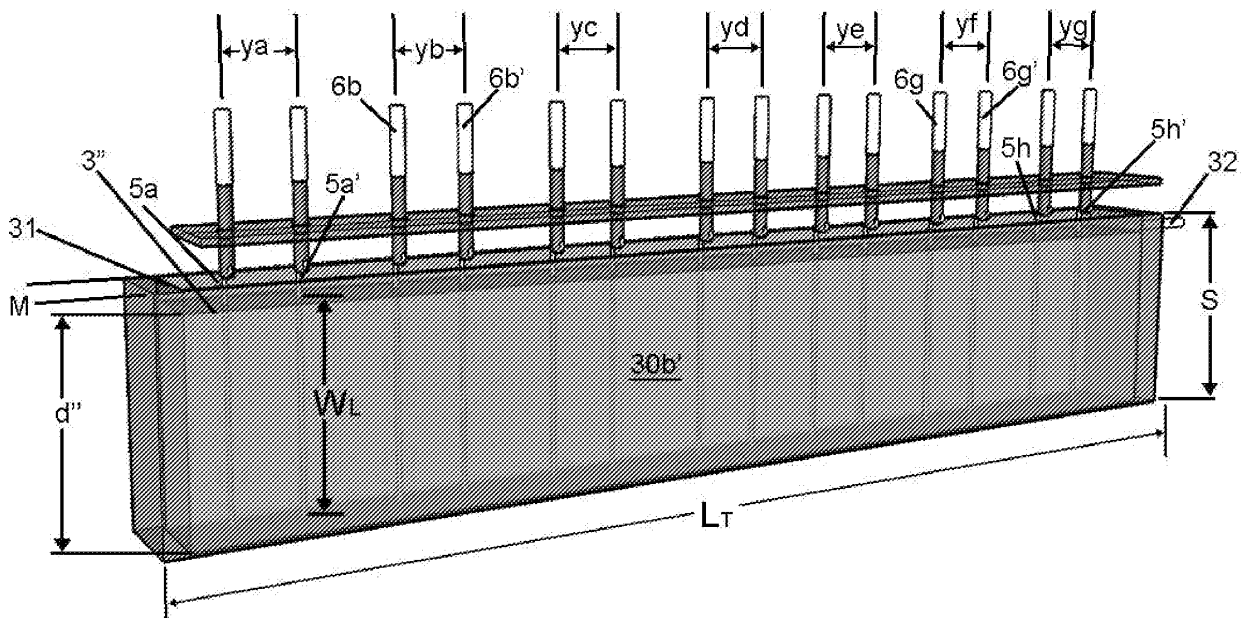
ФИГ. 20h



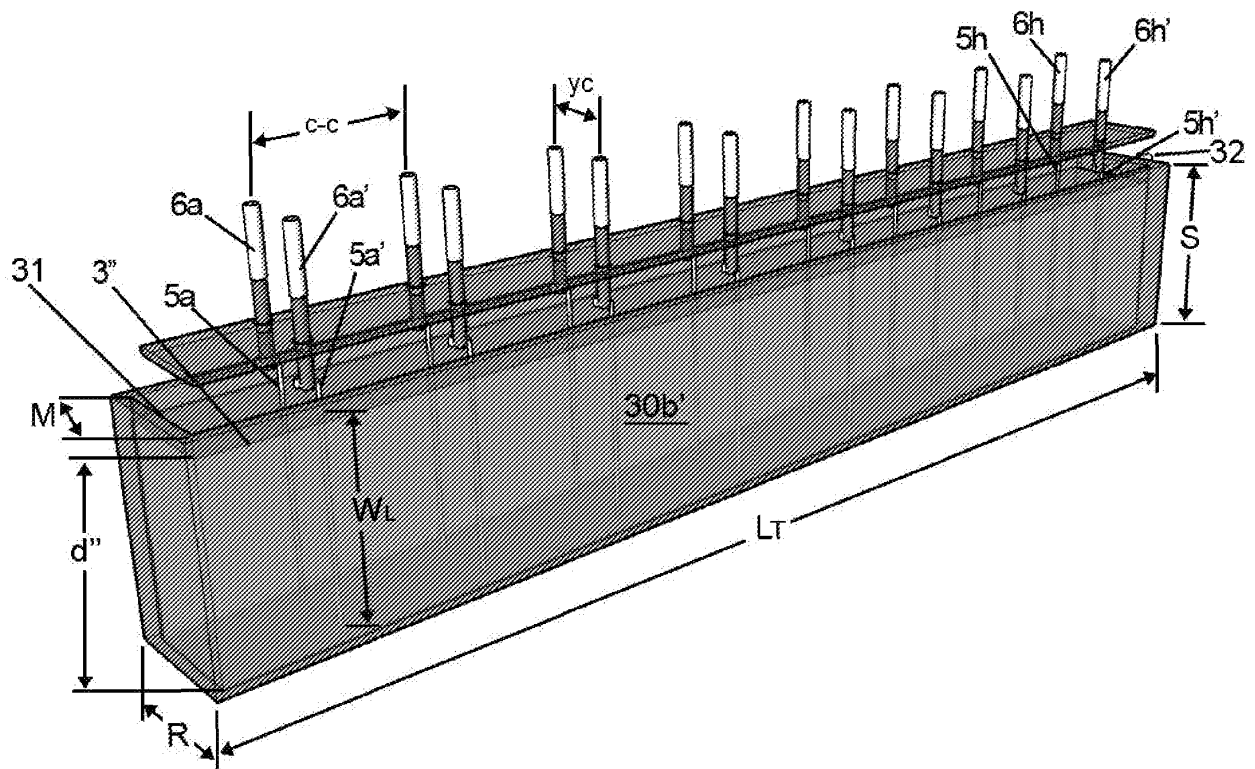
ФИГ. 21a



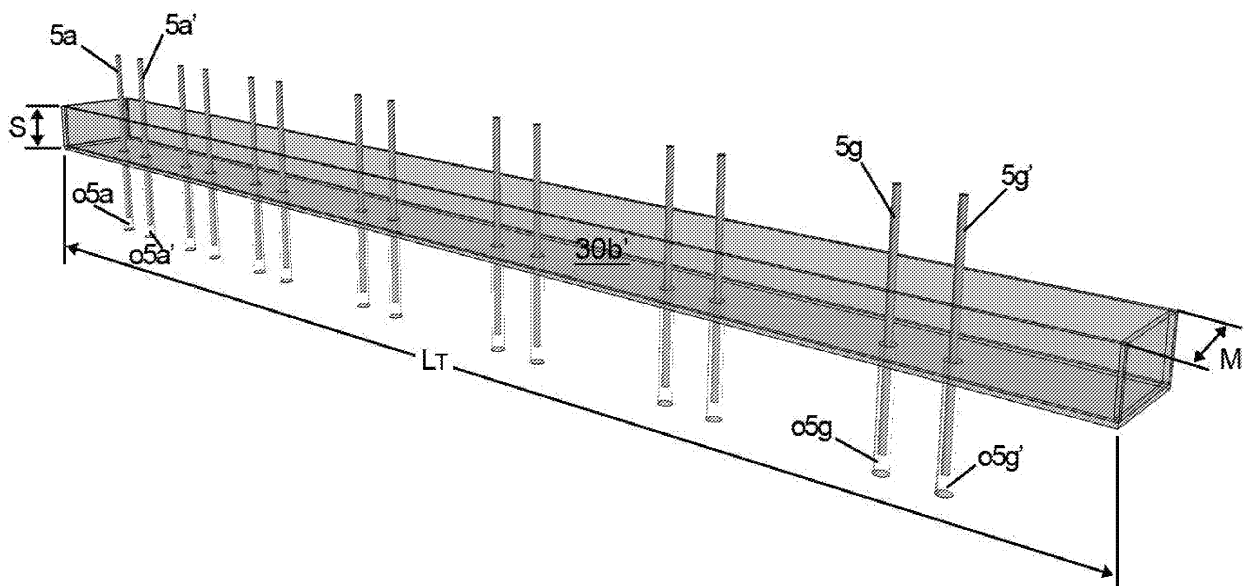
ФИГ. 21b



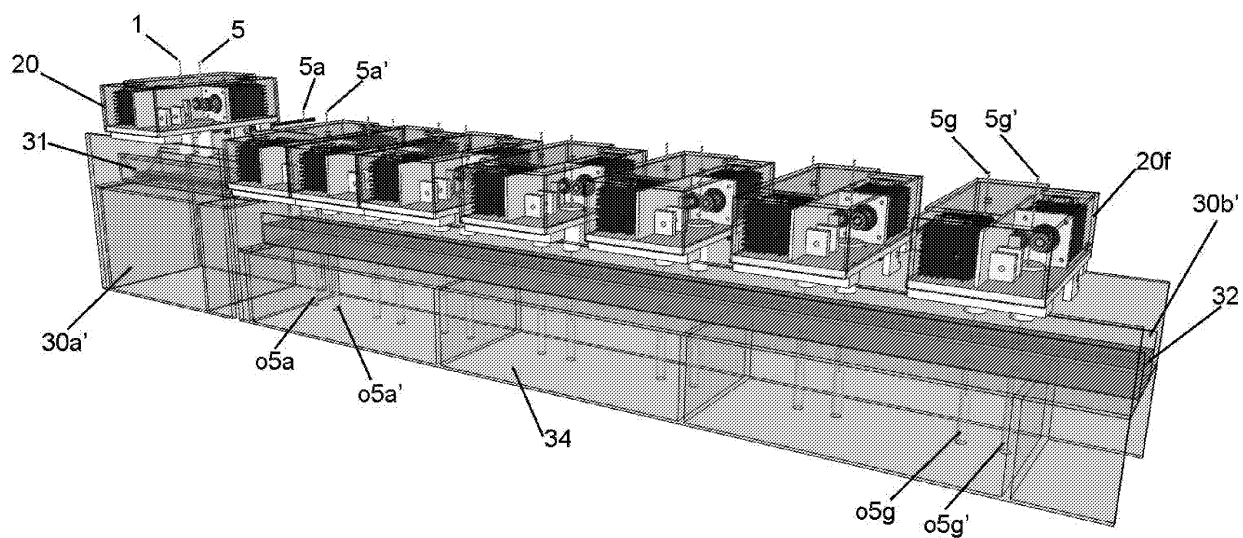
ФИГ. 21c



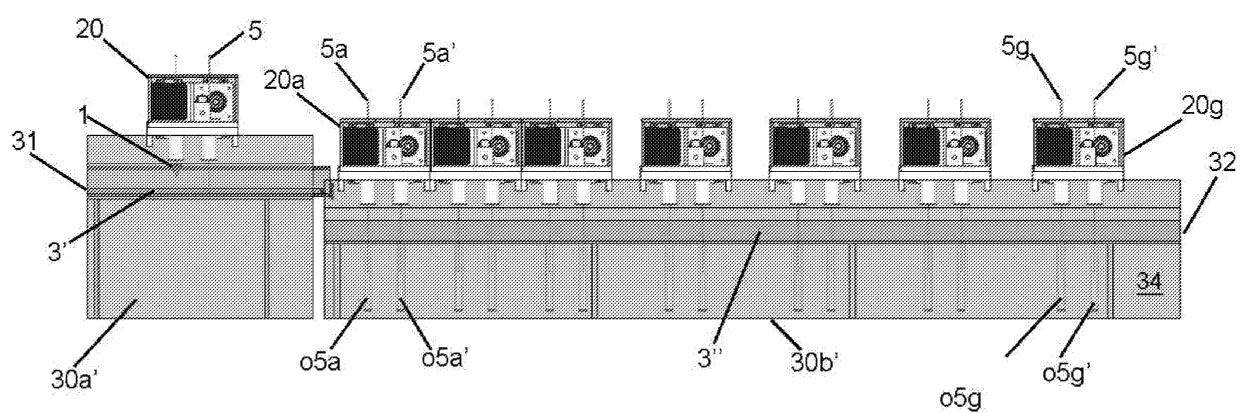
ФИГ. 21d



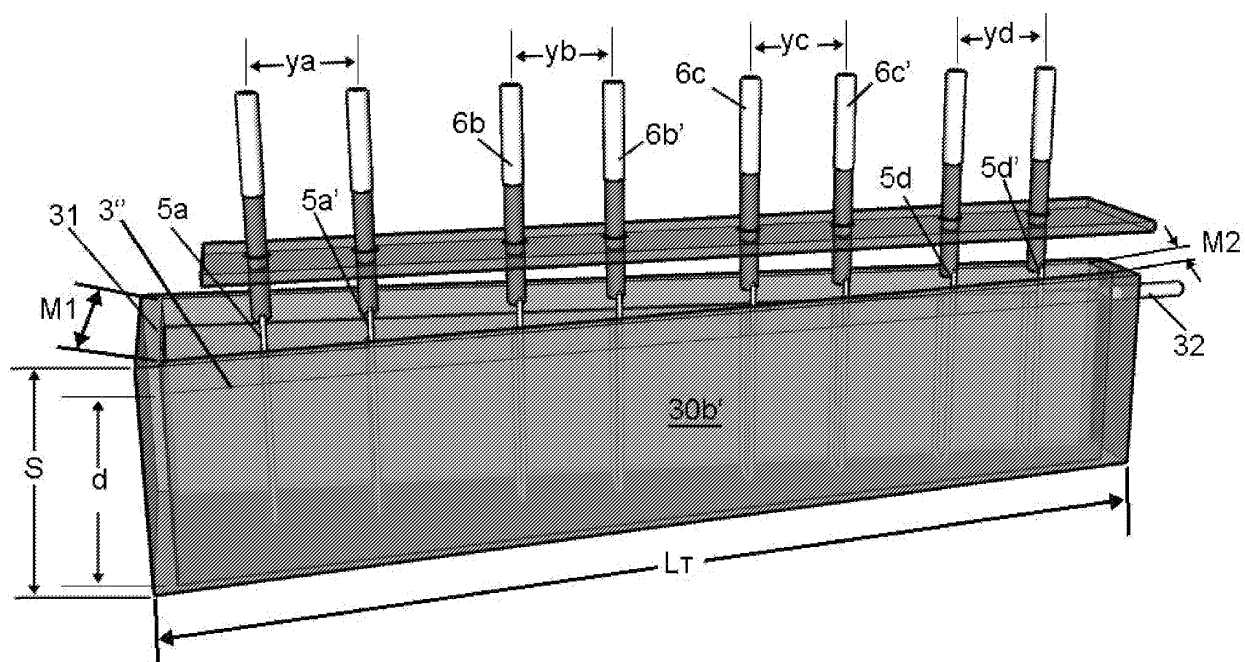
ФИГ. 21e



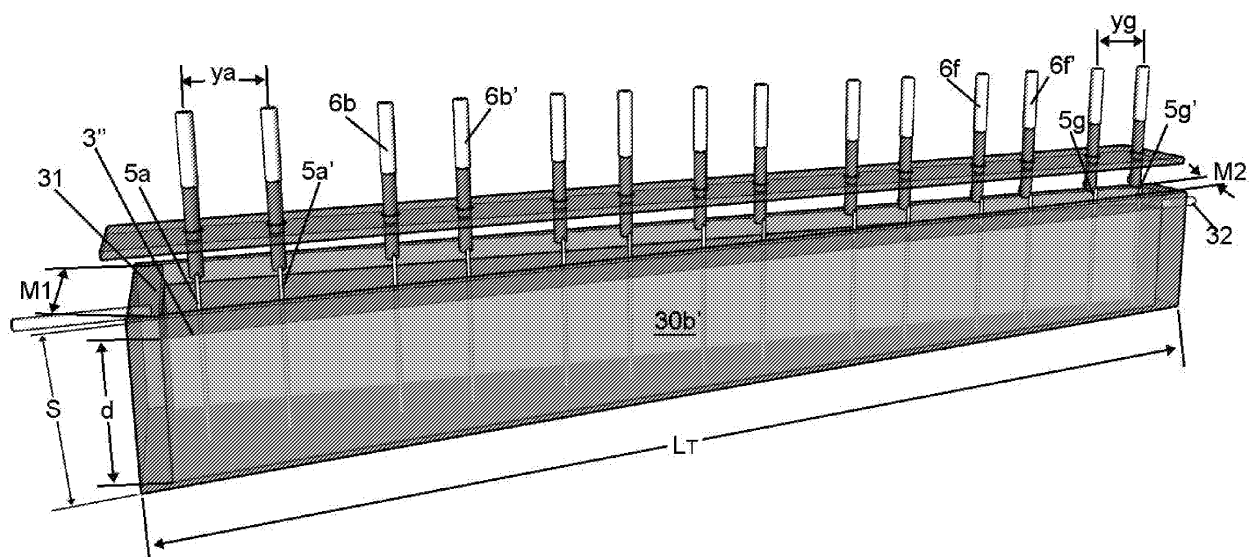
ФИГ. 21f



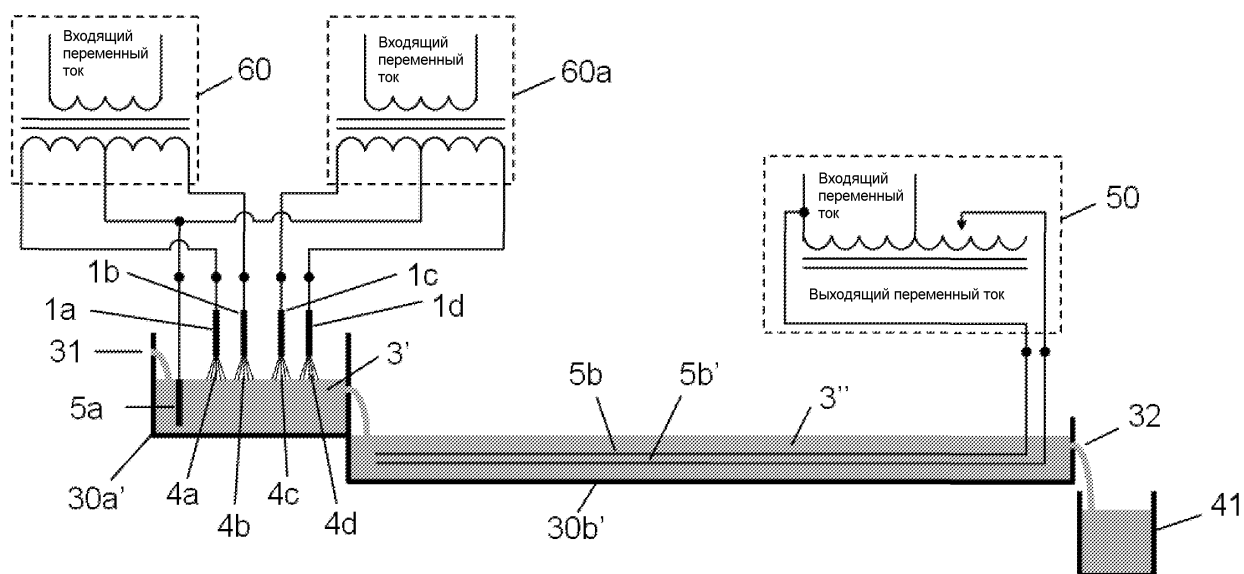
ФИГ. 21g



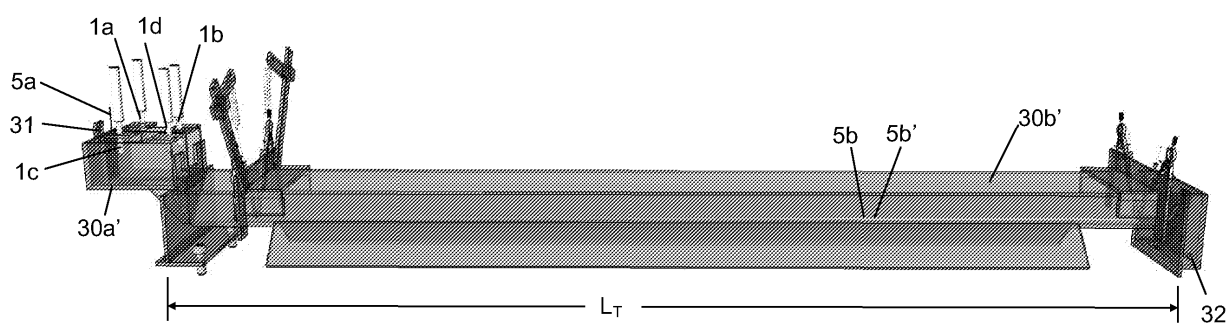
ФИГ. 22a



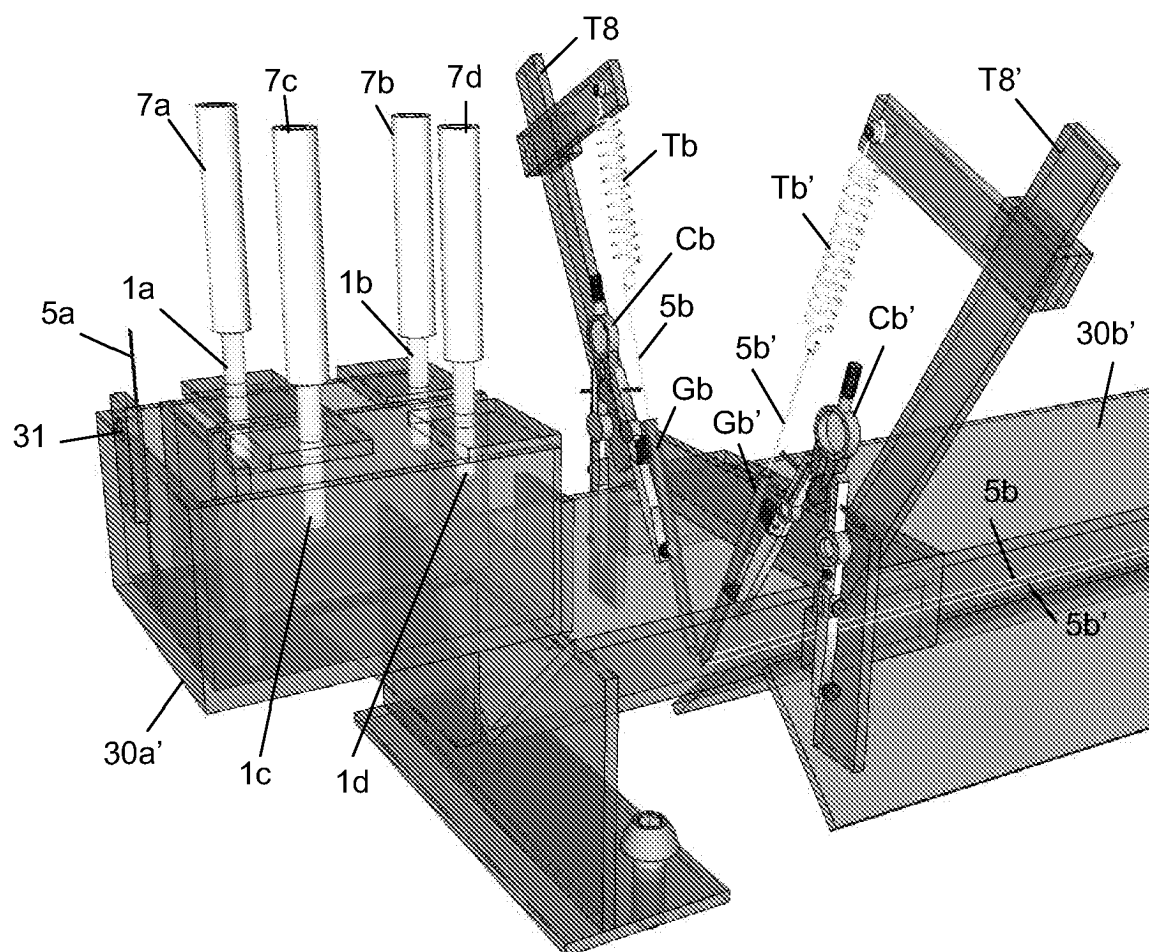
ФИГ. 22b



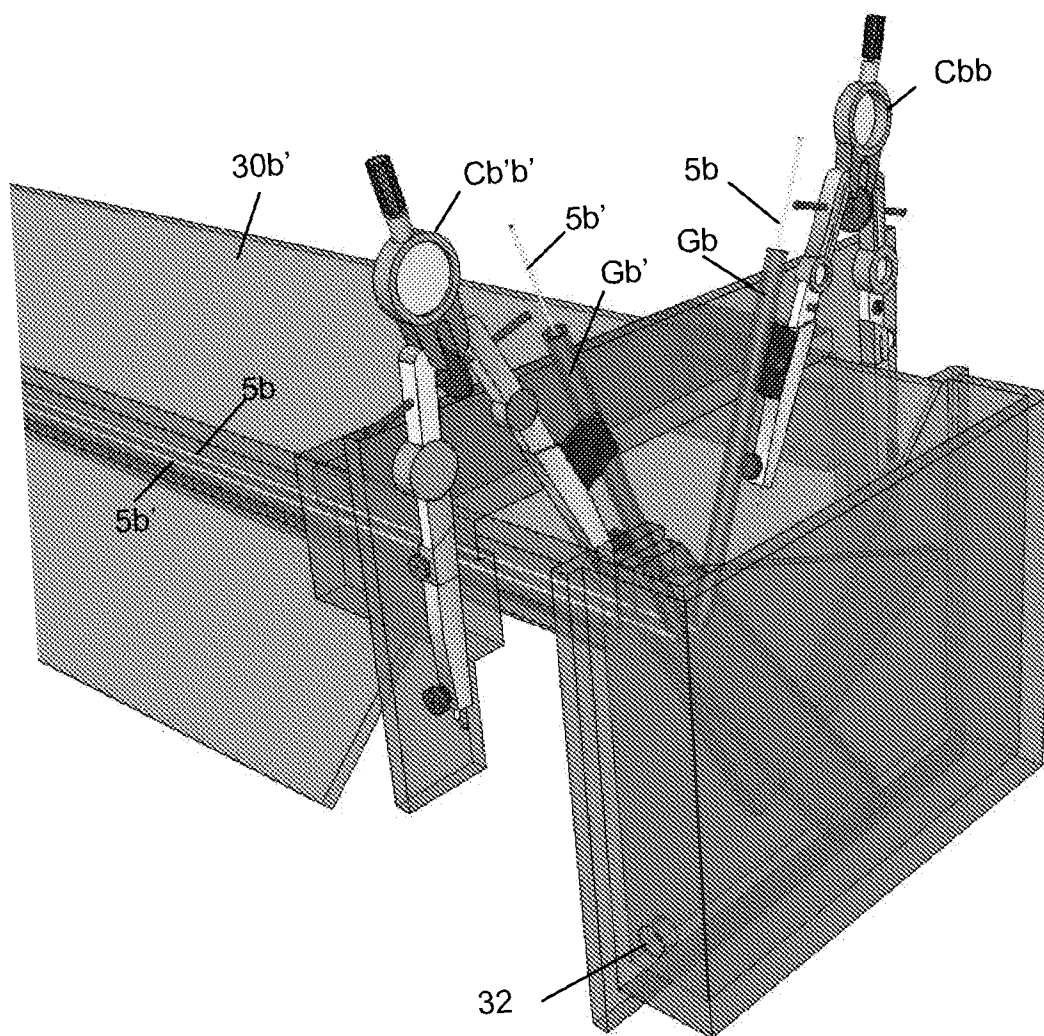
ФИГ. 23a



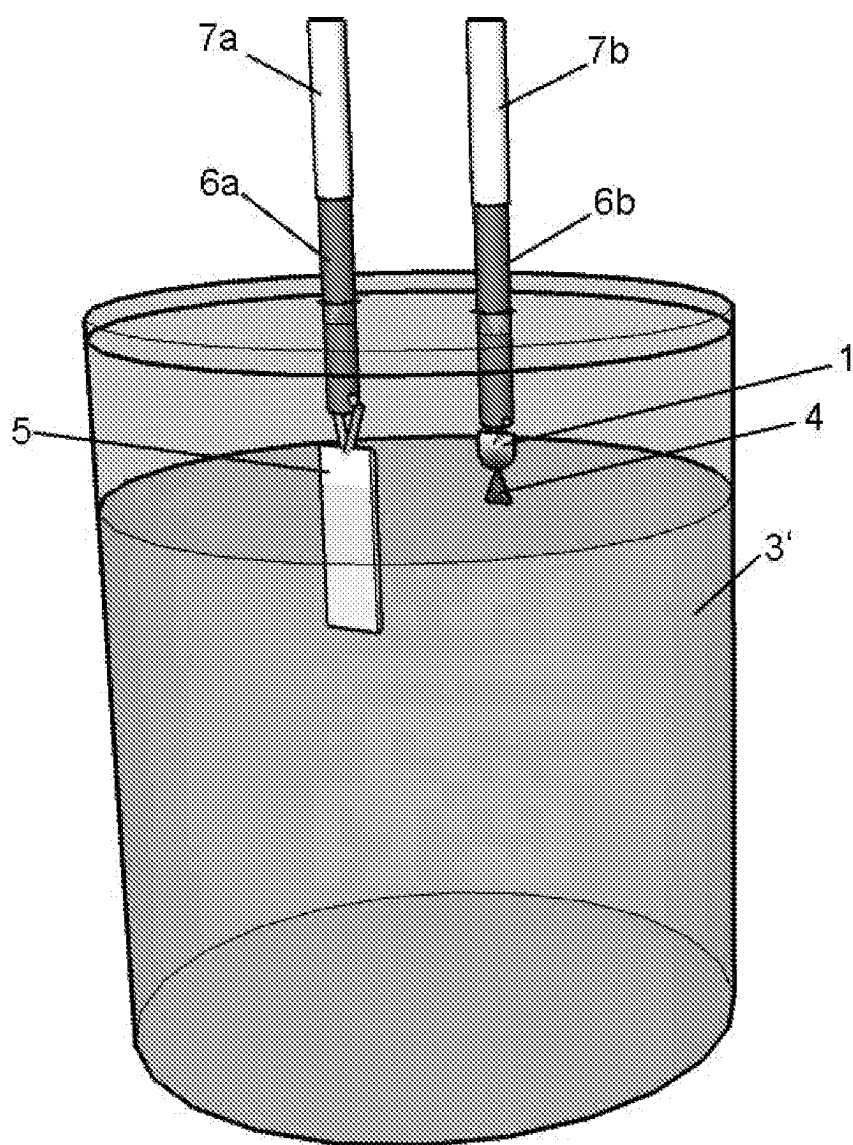
ФИГ. 23b



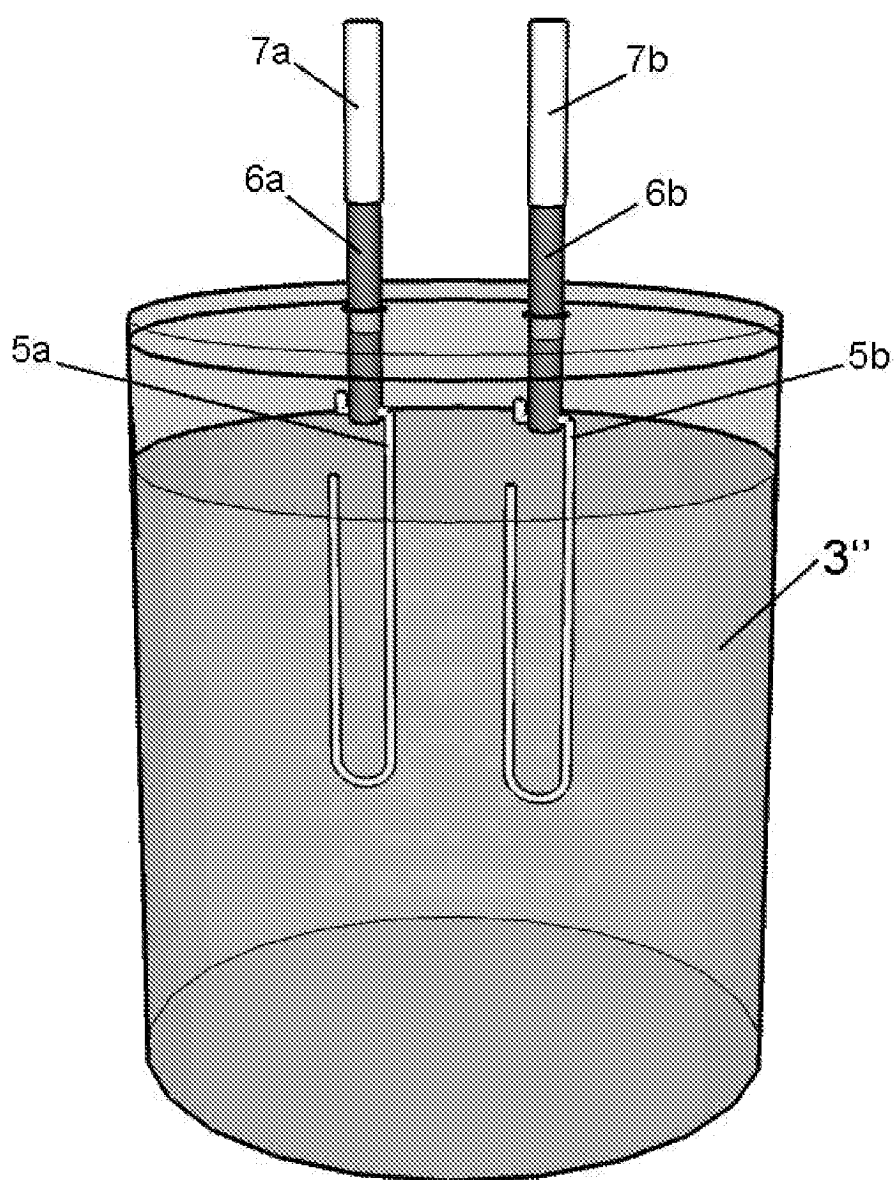
ФИГ. 23с



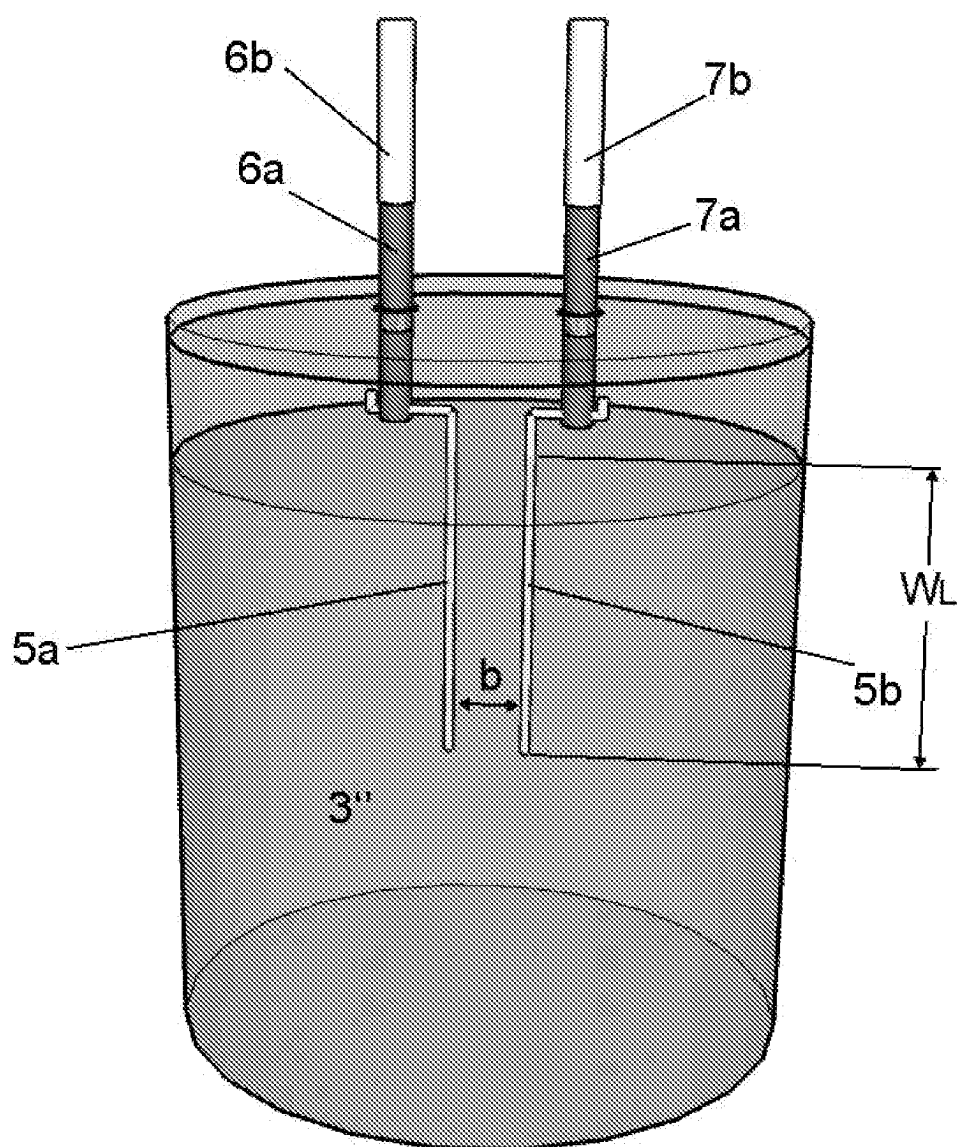
ФИГ. 23d



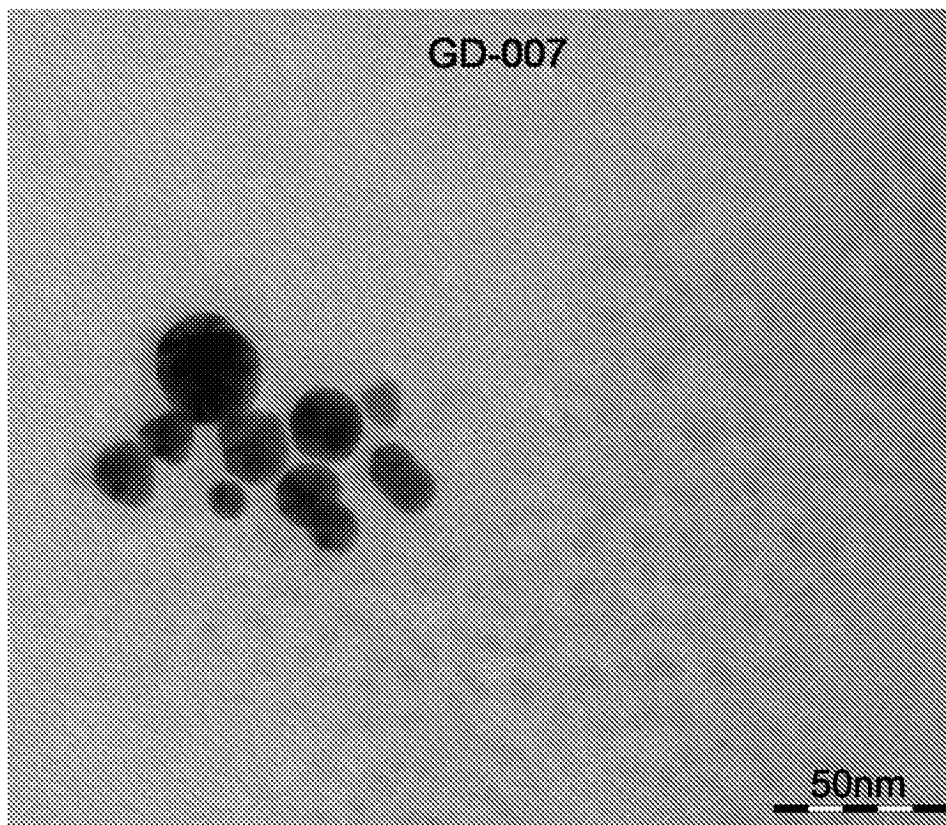
ФИГ. 24а



ФИГ. 24b

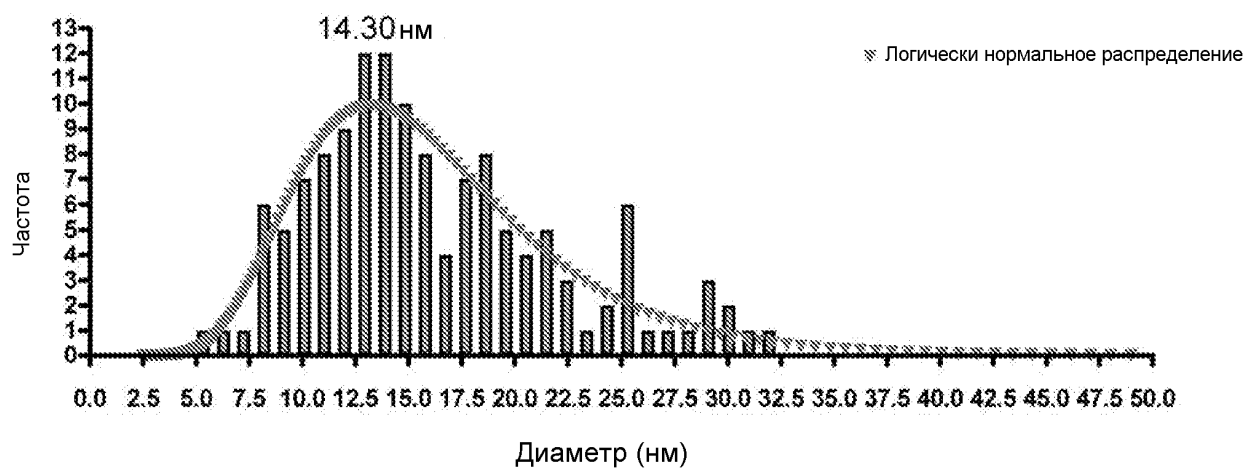


ФИГ. 24с



ФИГ. 25а

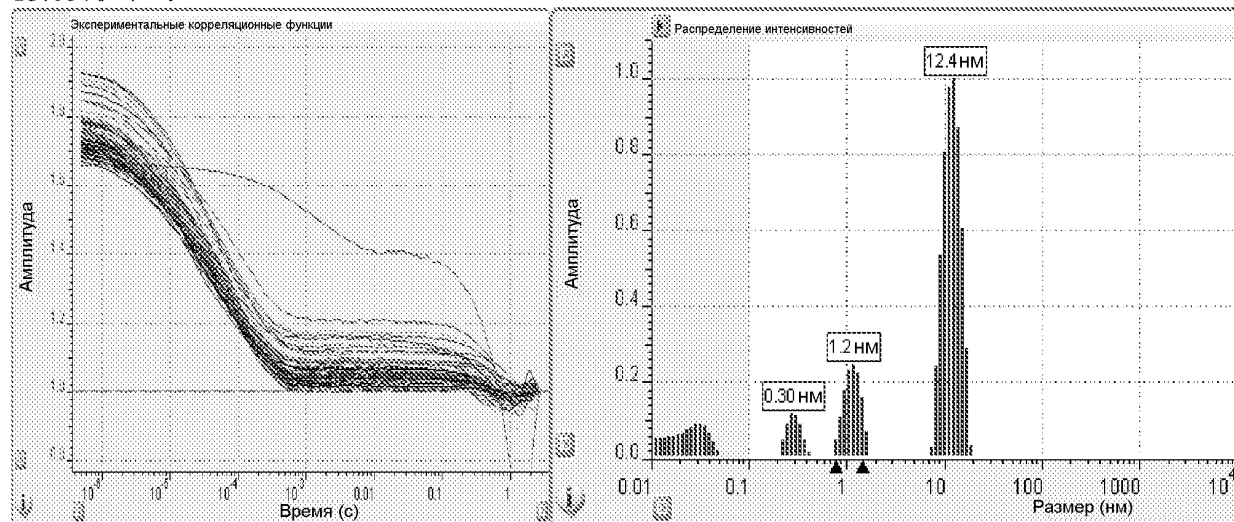
GD-007 Распределение размеров частиц по ТЭМ



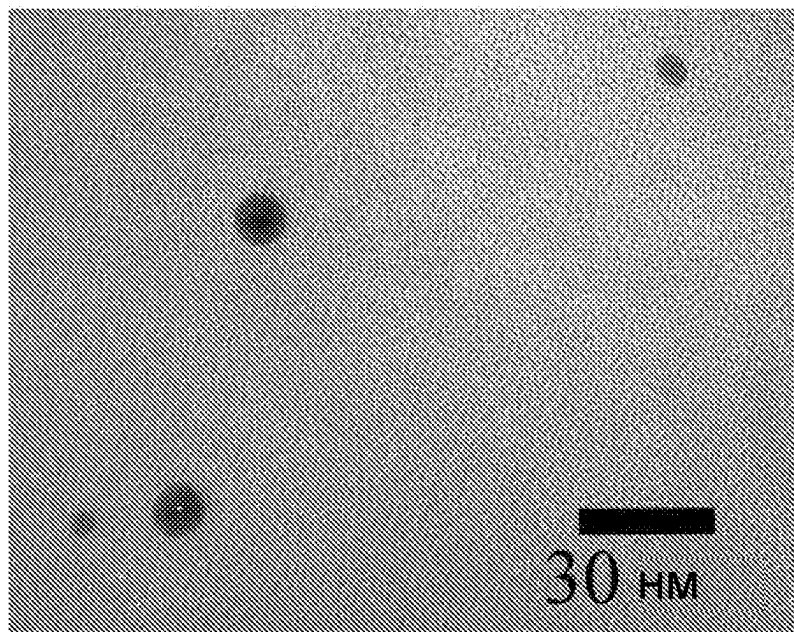
ФИГ. 25b

Au GD-007-02

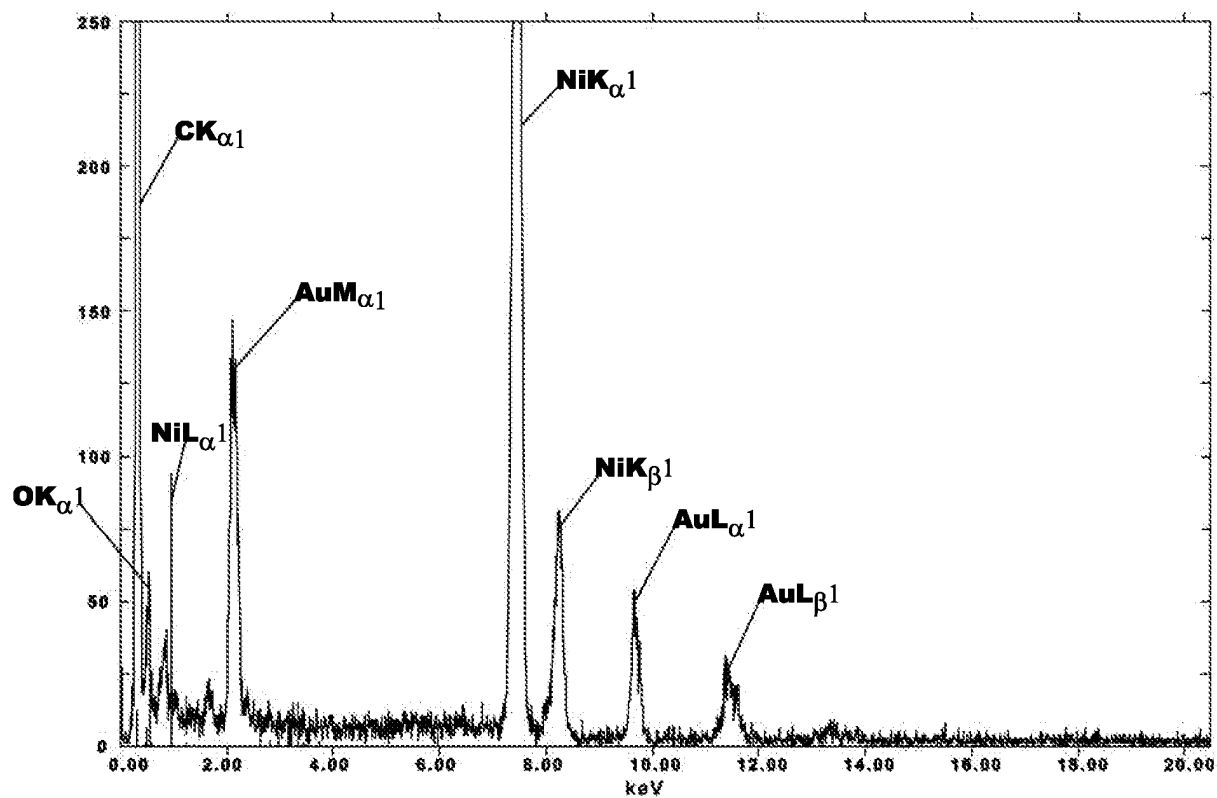
13.05% пропускание



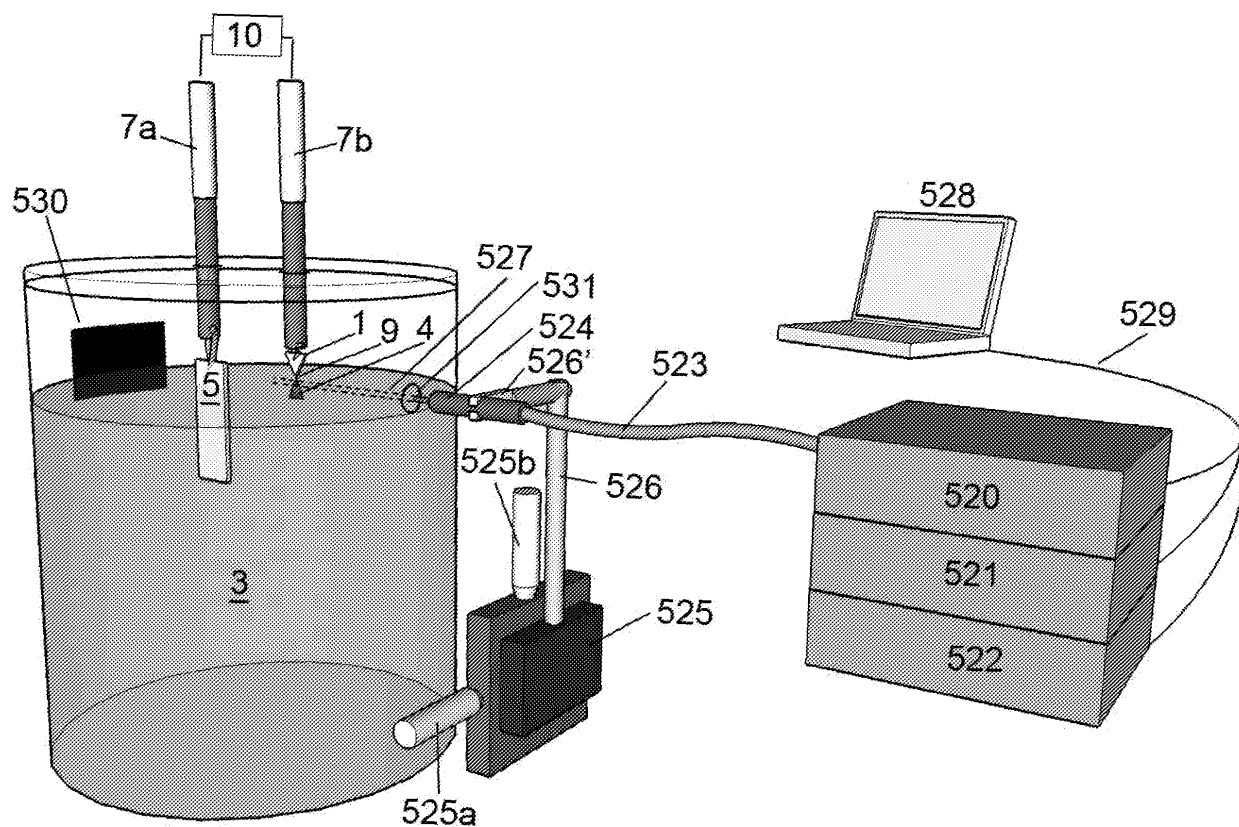
ФИГ. 25с



ФИГ. 25d

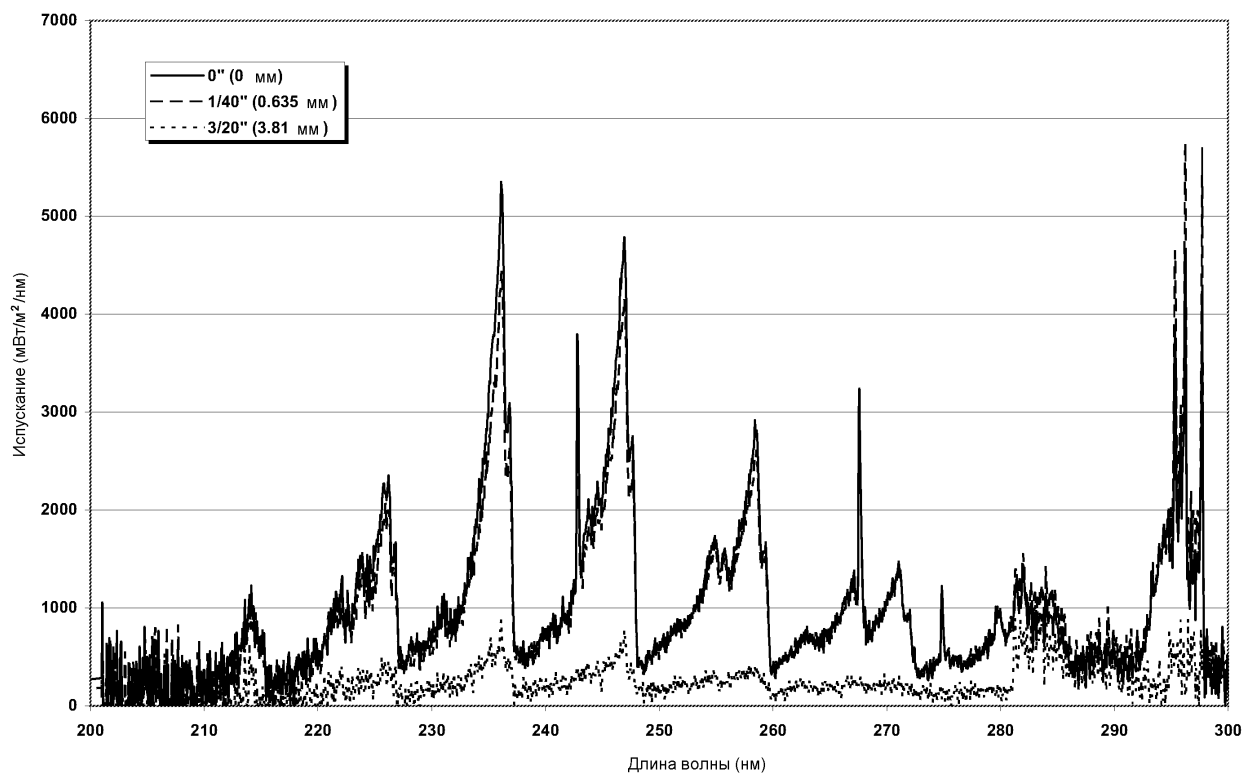


ФИГ. 25e



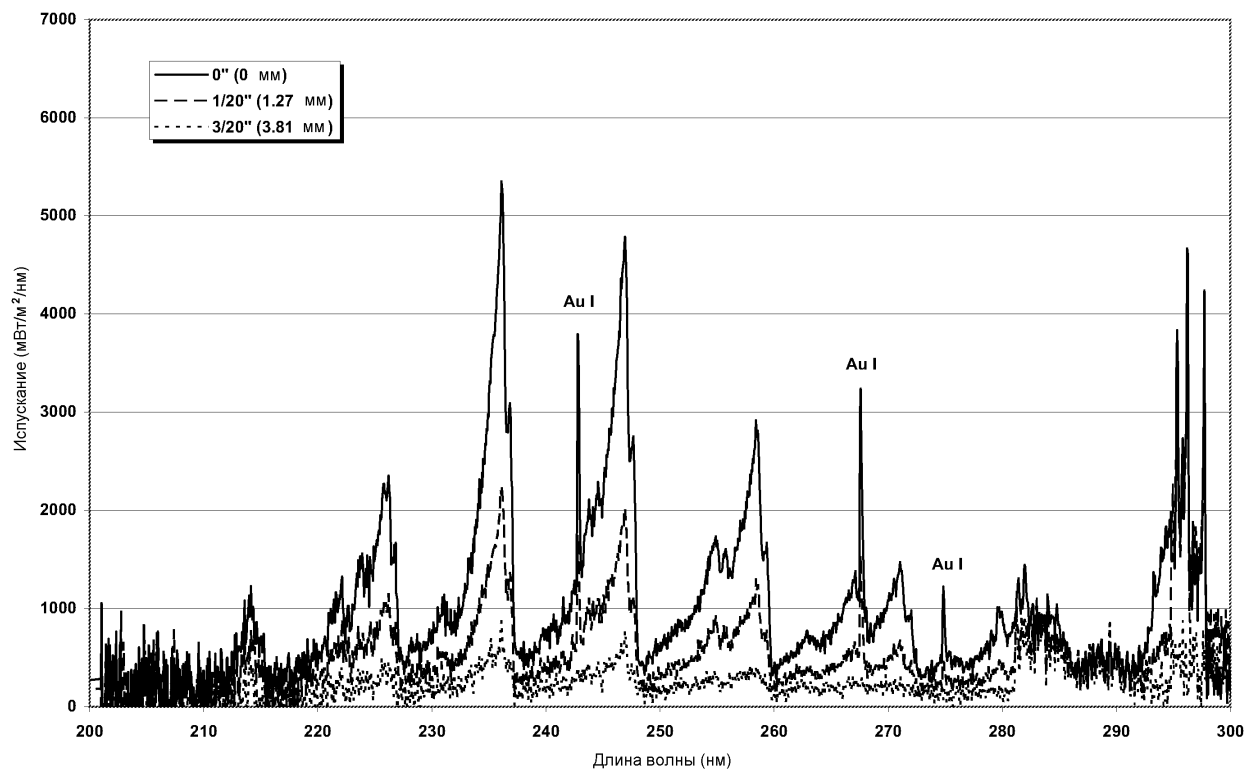
ФИГ. 25f

Испускание плазмы Au электродом



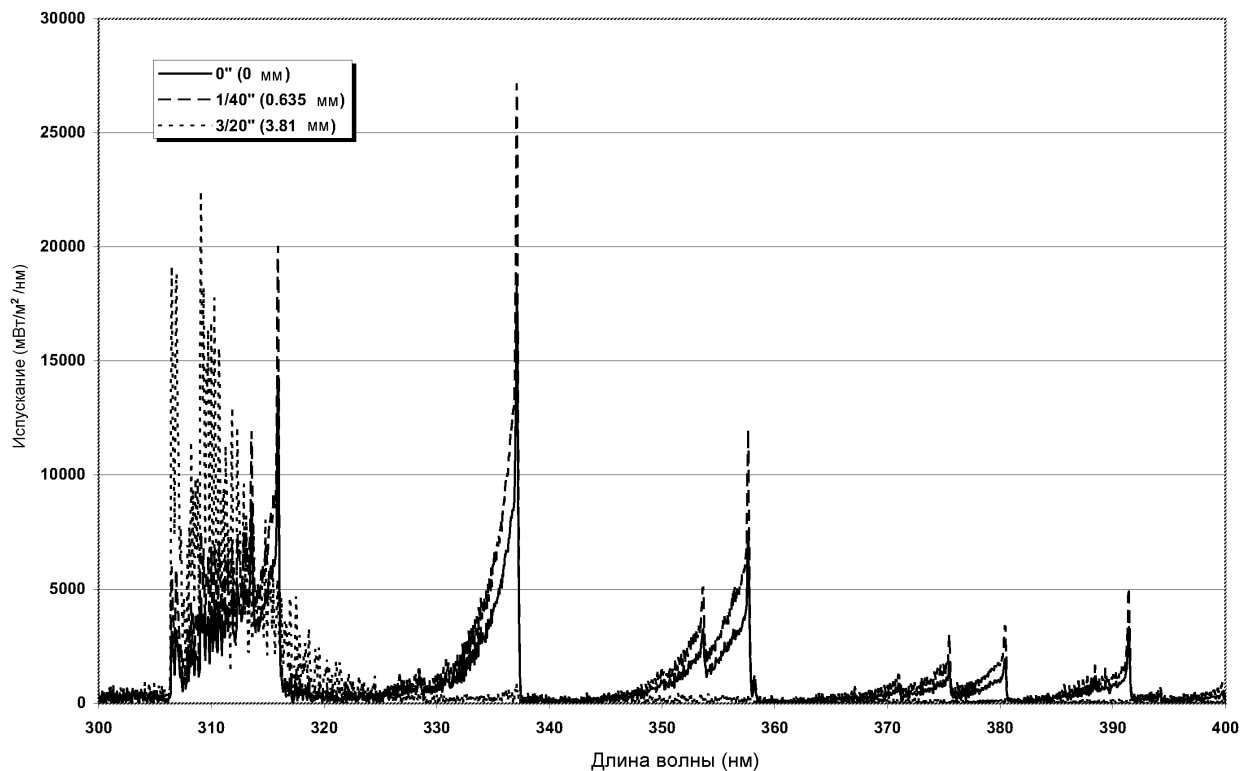
ФИГ. 25g

Спектры Au I



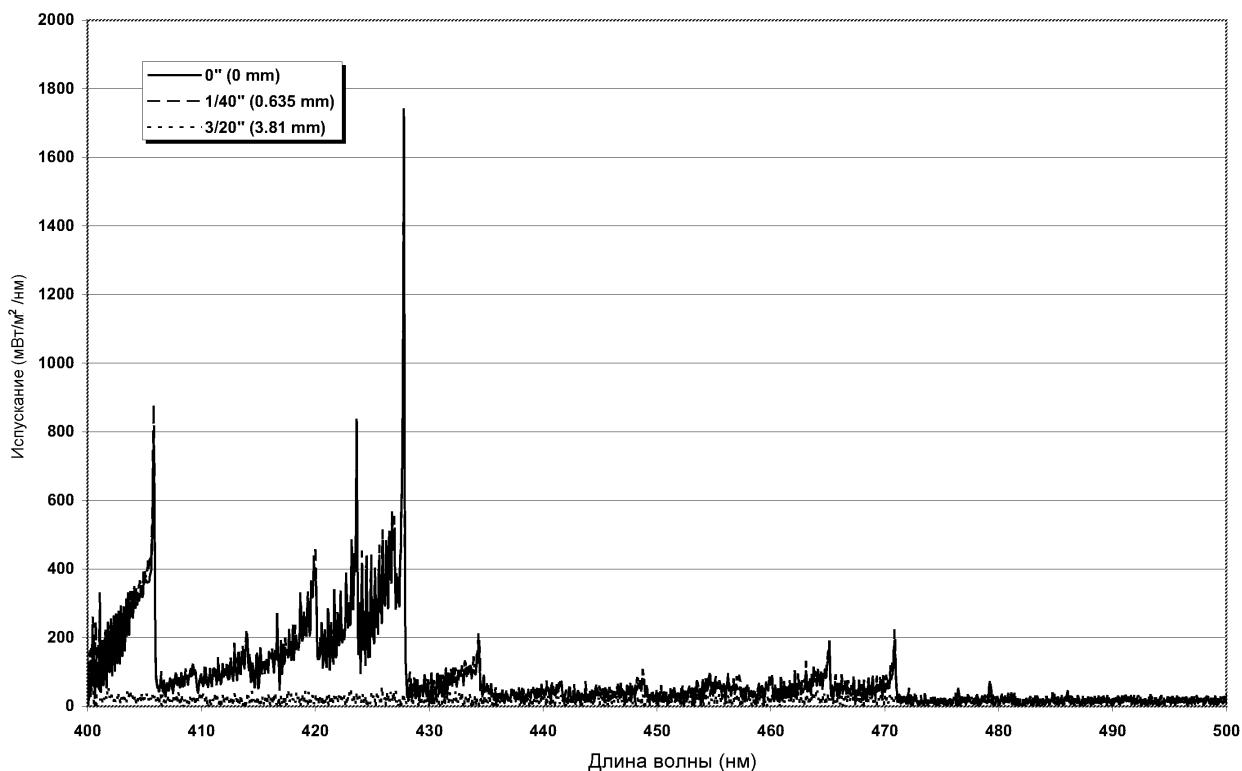
ФИГ. 25h

Испускание плазмы Au электродом

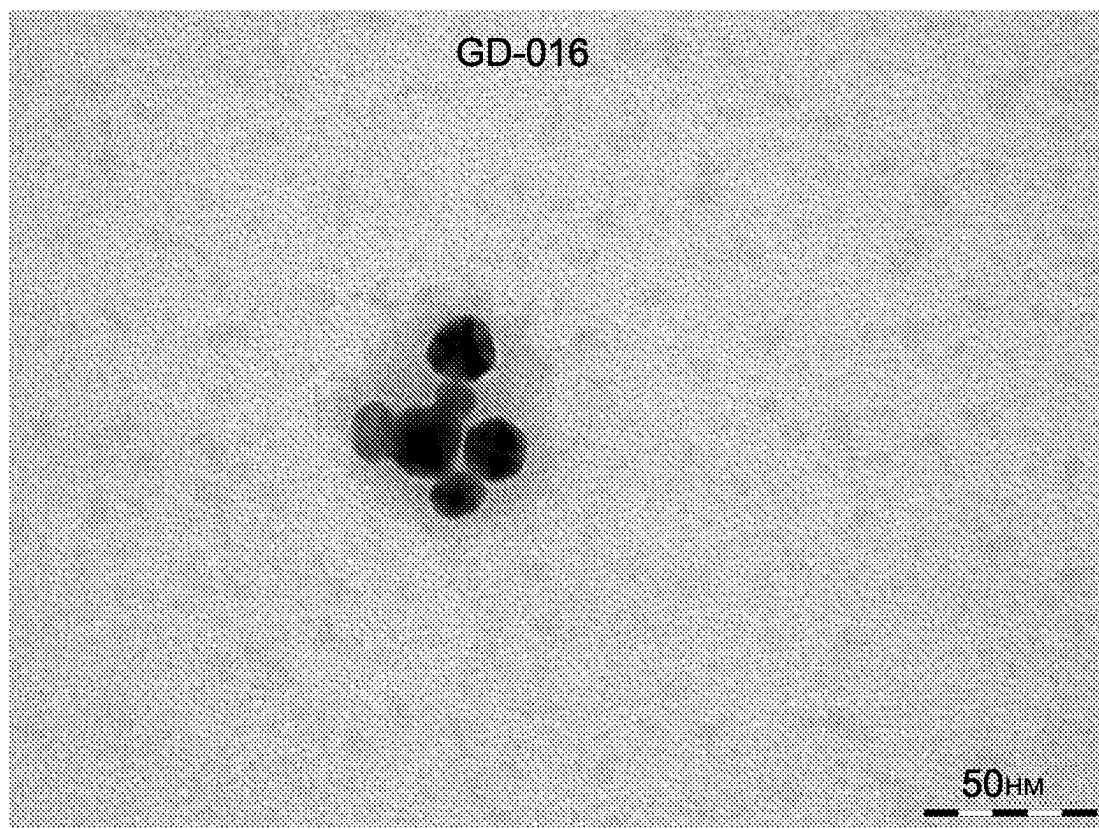


ФИГ. 25i

Испускание плазмы Au электродом

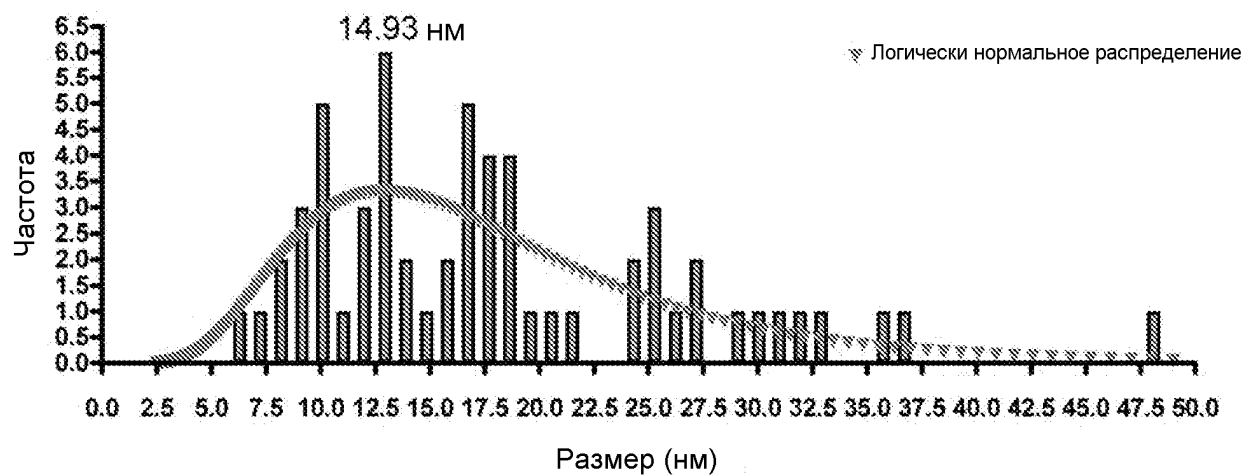


ФИГ. 25j



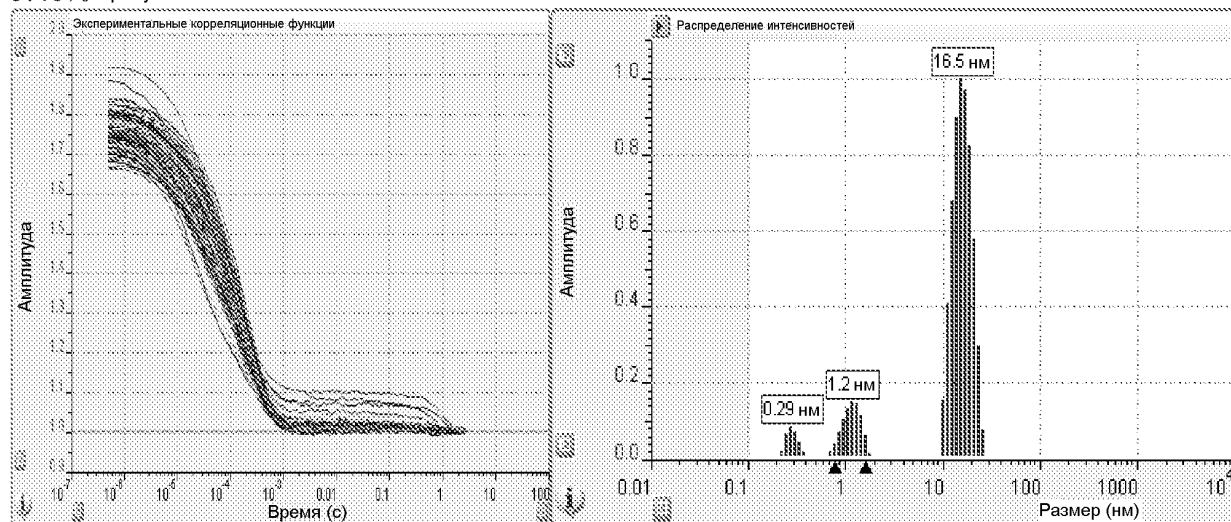
ФИГ. 26a

GD-016 Распределение размеров частиц по ТЭМ

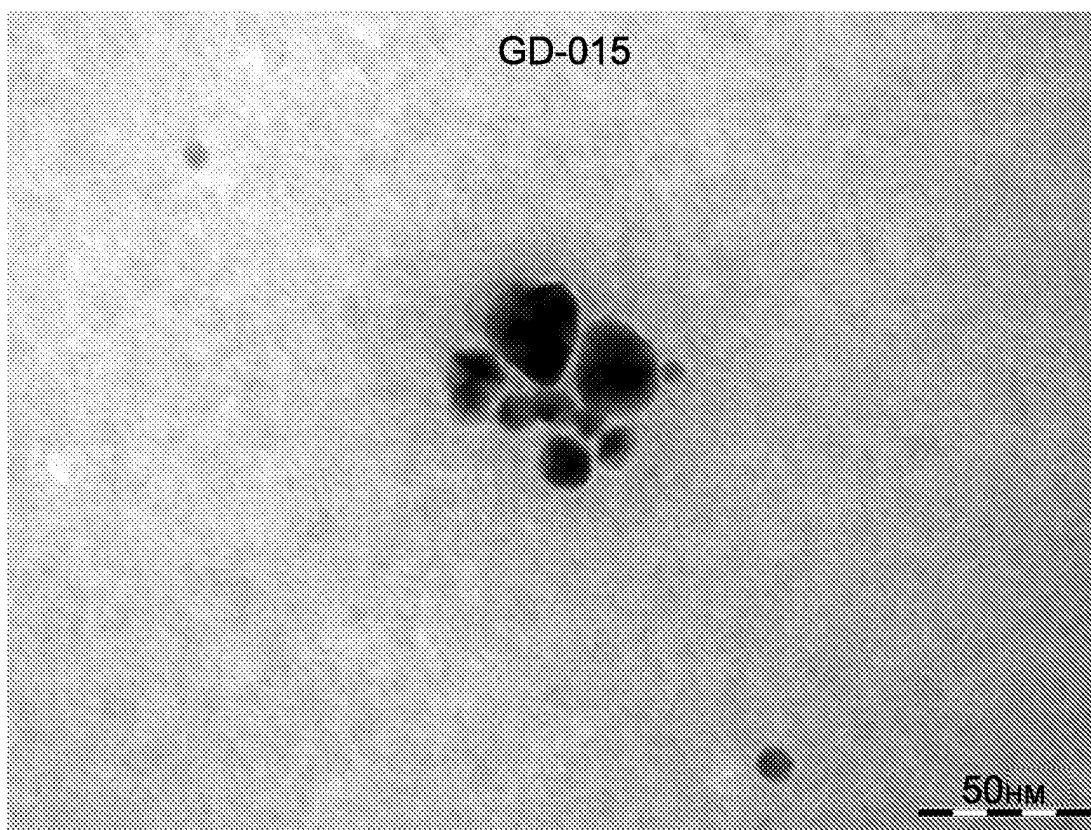


ФИГ. 26b

Gold GD-016
5.46% пропускание

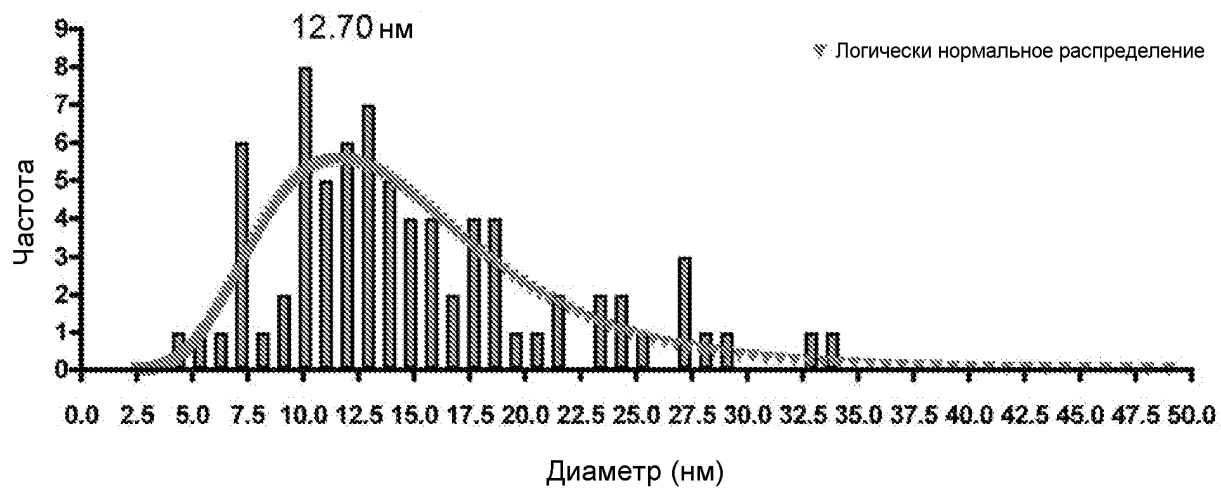


ФИГ. 26с



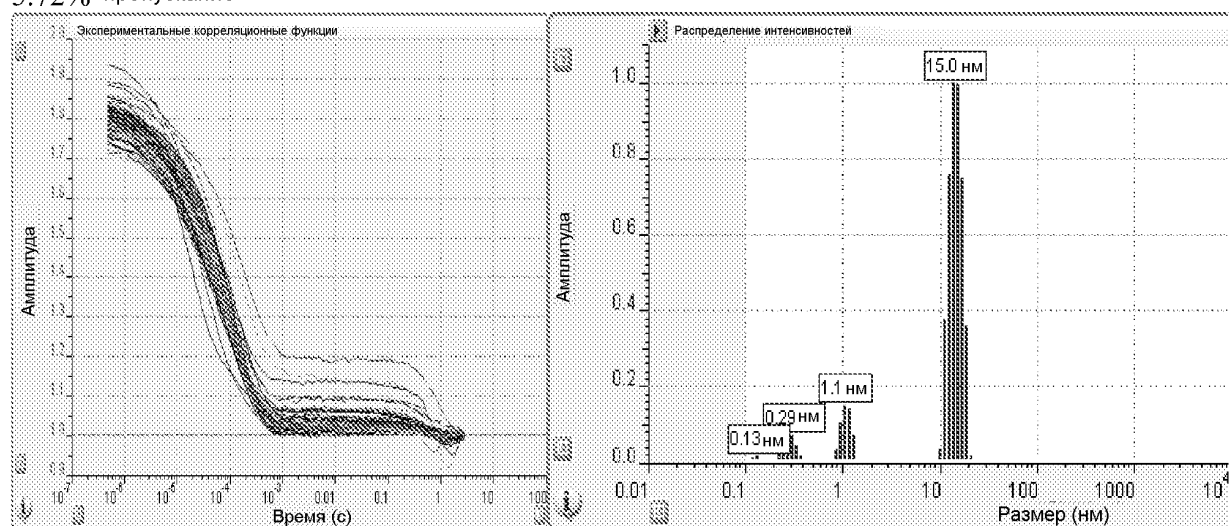
ФИГ. 27а

GD-015 Распределение размеров частиц по ТЭМ

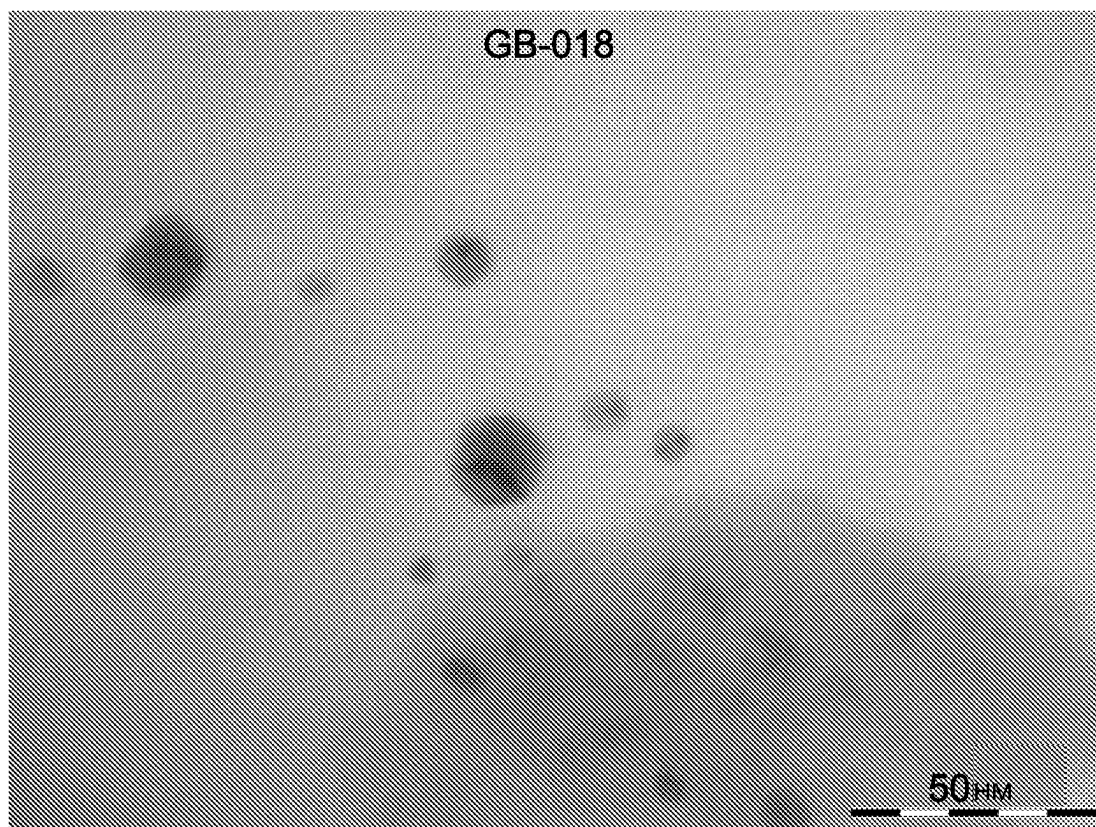


ФИГ. 27b

Gold GD-015
5.72% пропускание

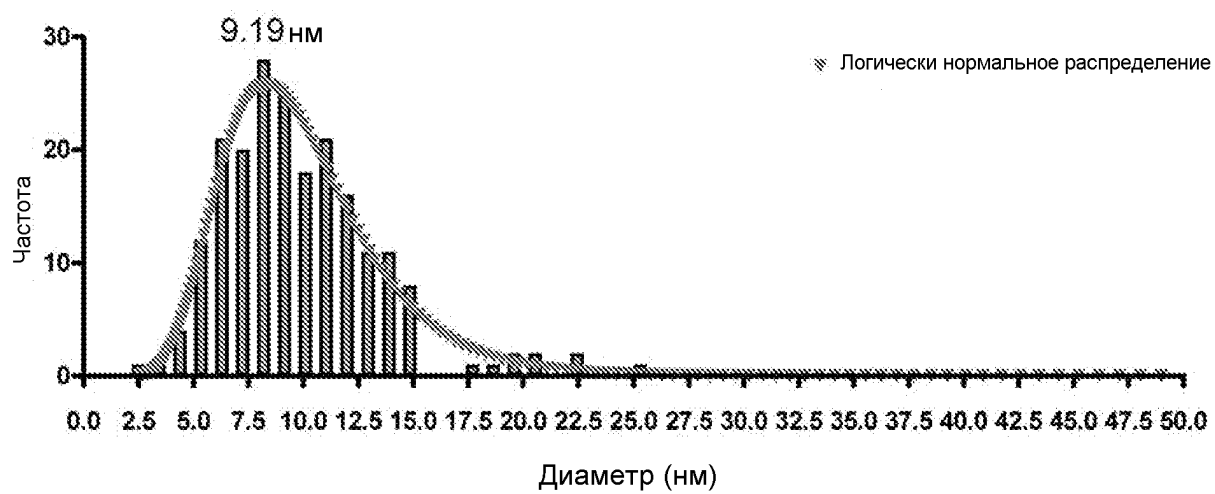


ФИГ. 27с



ФИГ. 28a

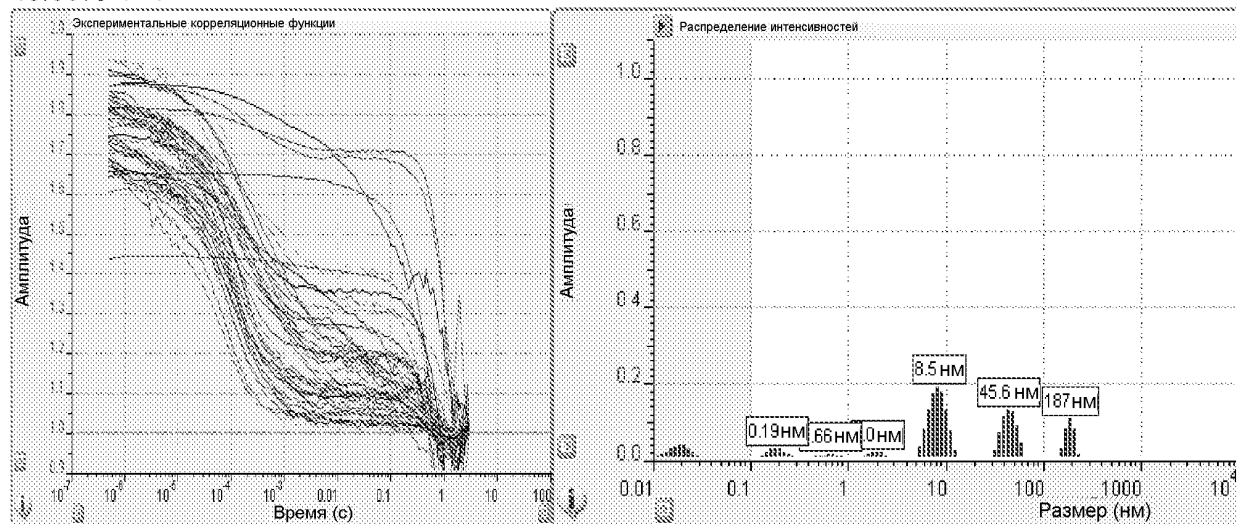
GB-018 Распределение размеров частиц по ТЭМ



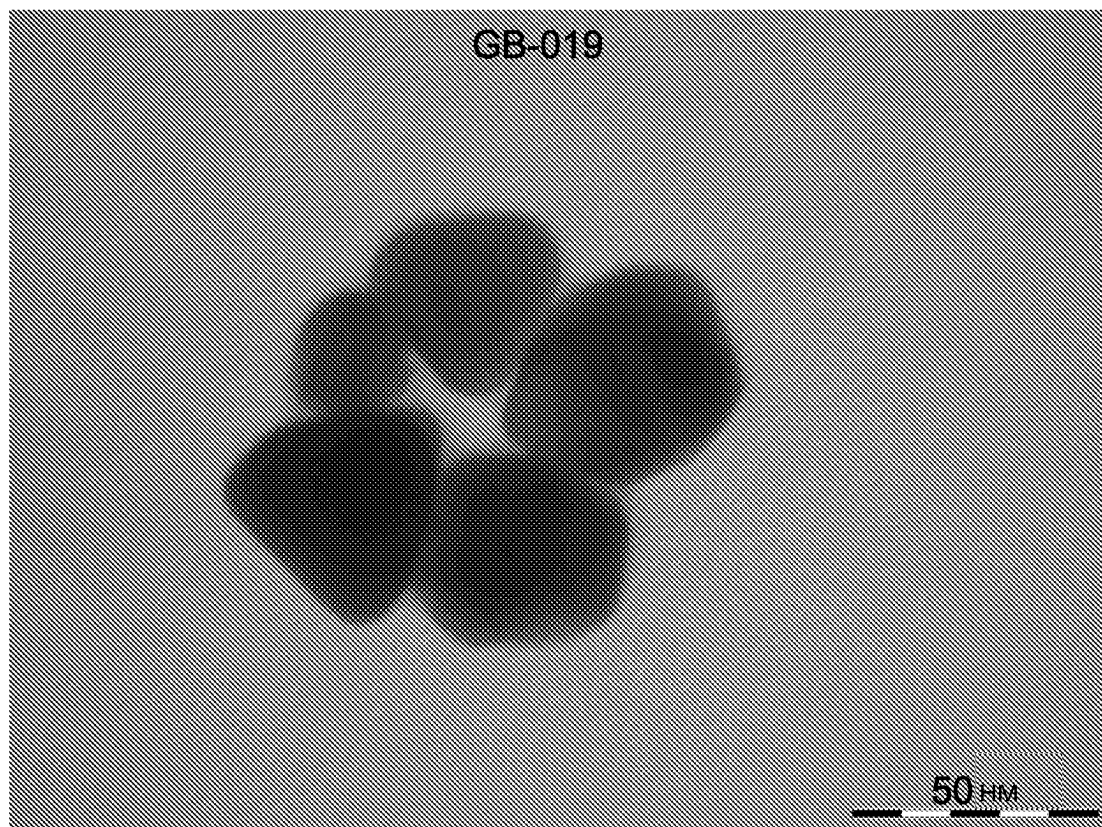
ФИГ. 28b

GB-018

48.60% пропускание

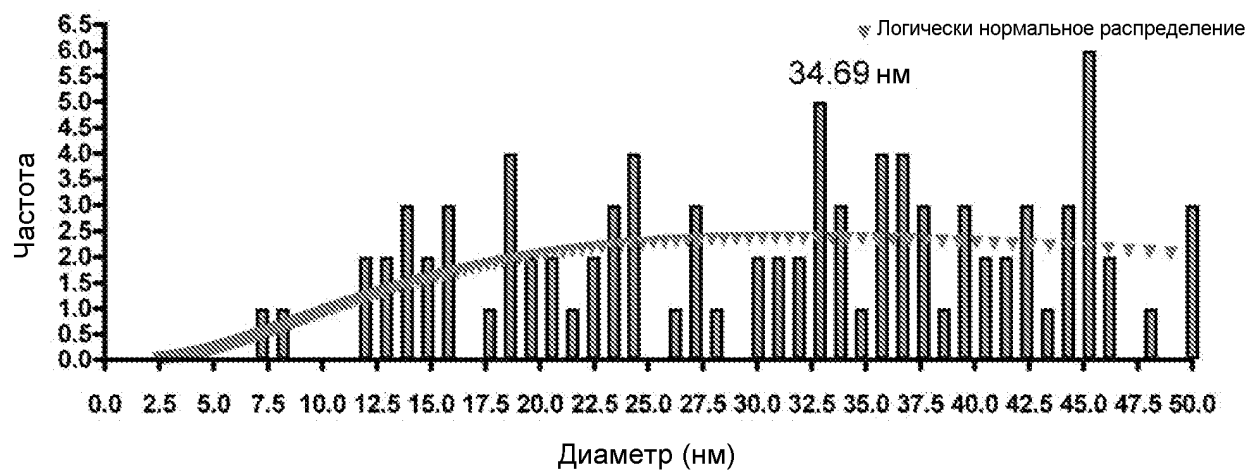


ФИГ. 28с



ФИГ. 29а

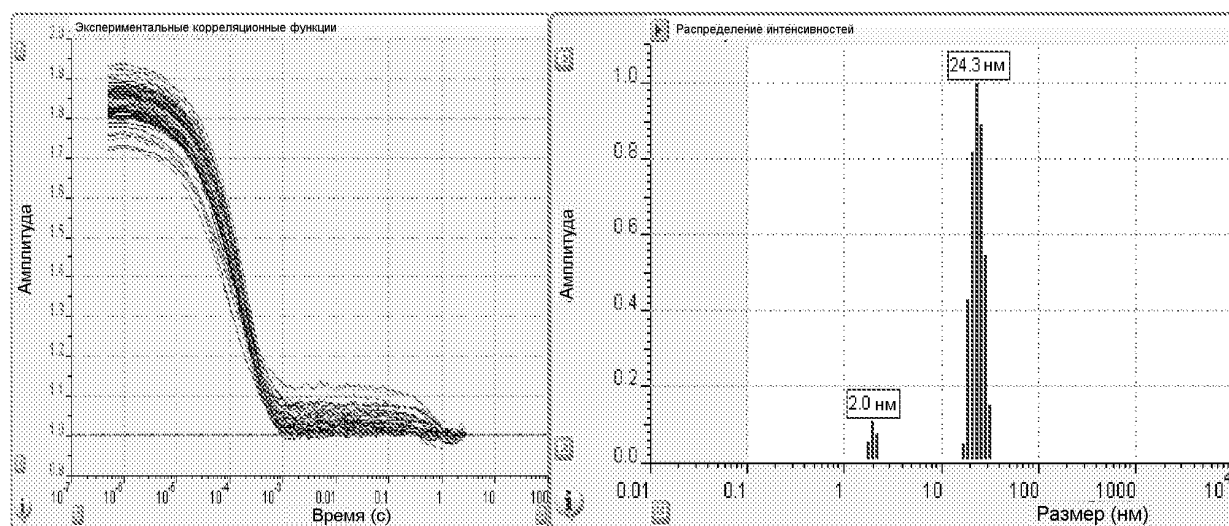
GB-019 Распределение размеров частиц по ТЭМ



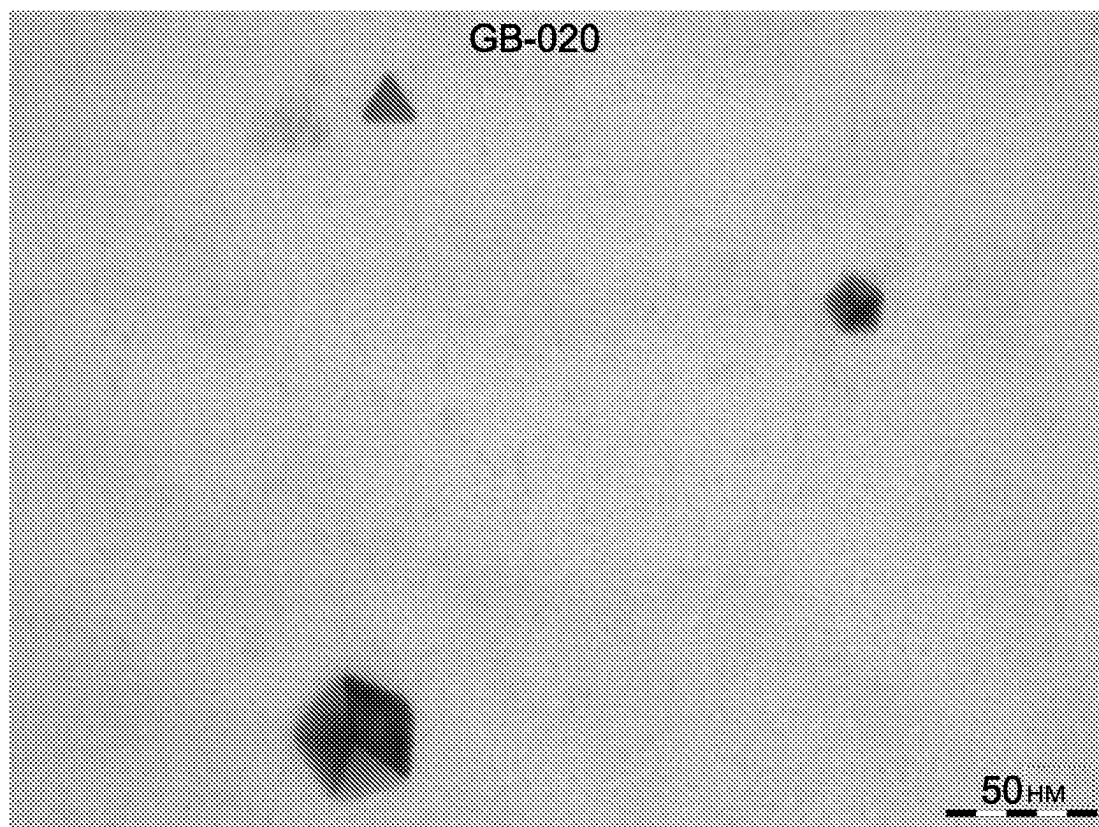
ФИГ. 29b

GB-019

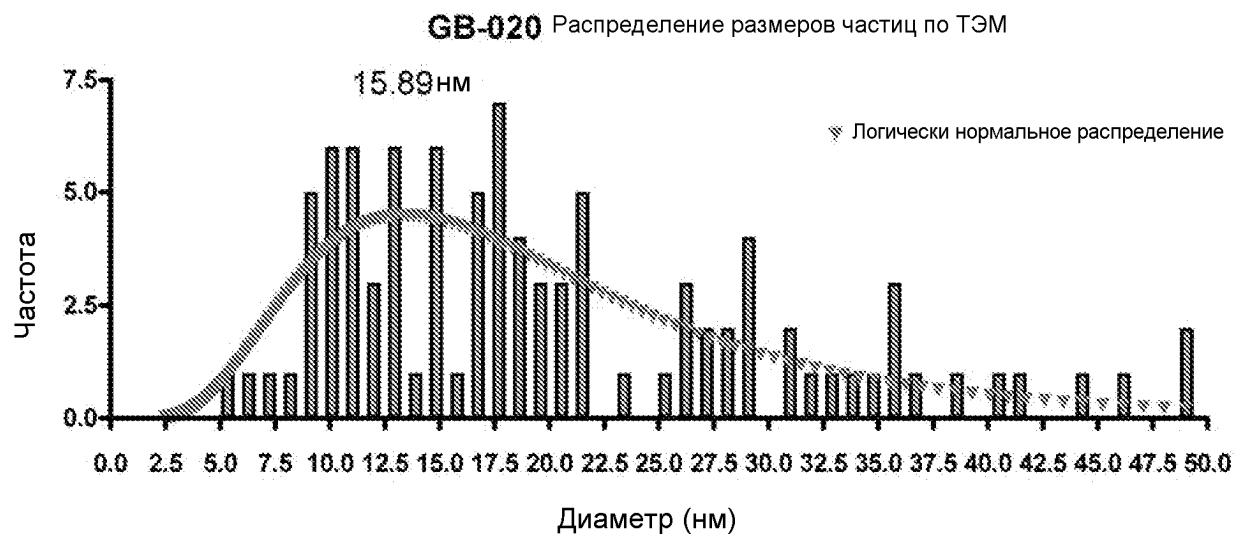
0.81% пропускание



ФИГ. 29с



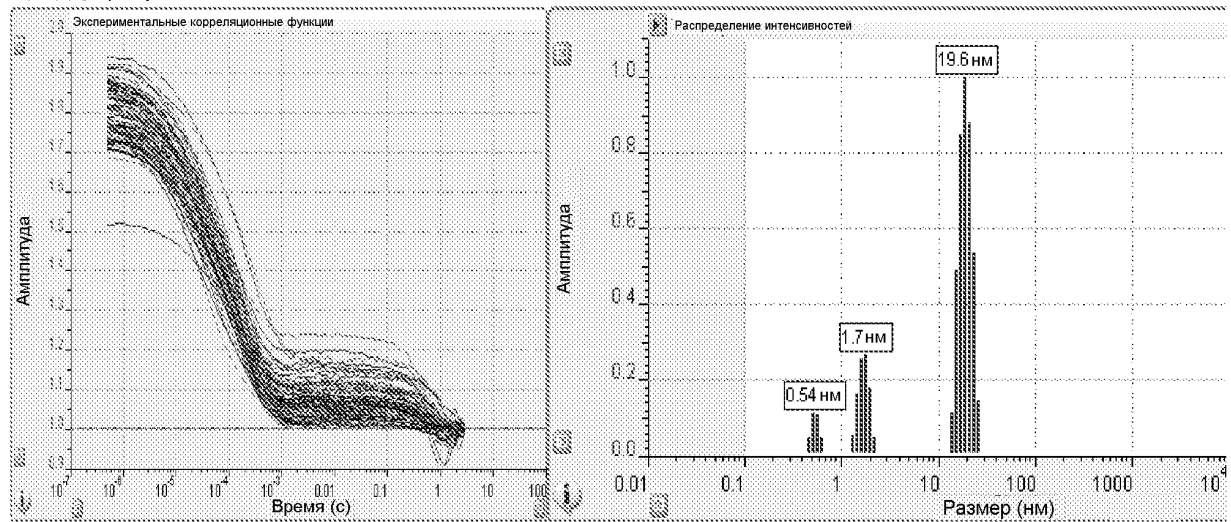
ФИГ. 30а



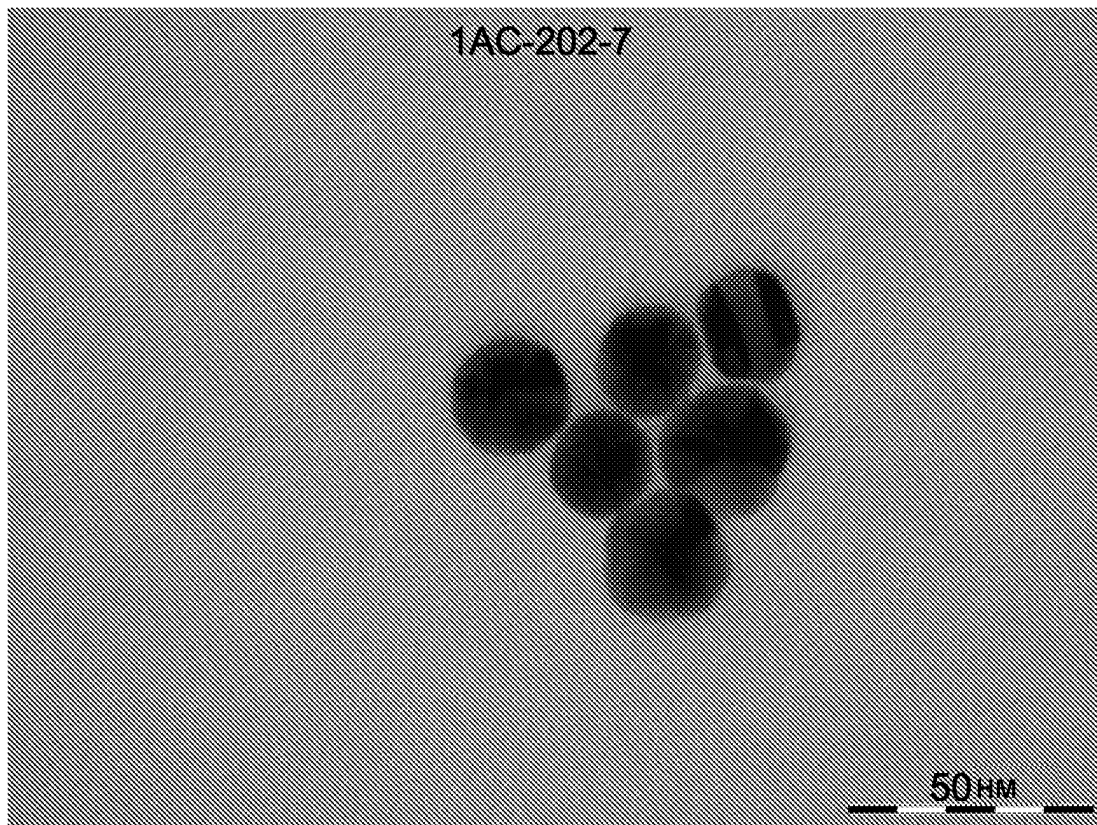
ФИГ. 30b

GB-020

2.26% пропускание

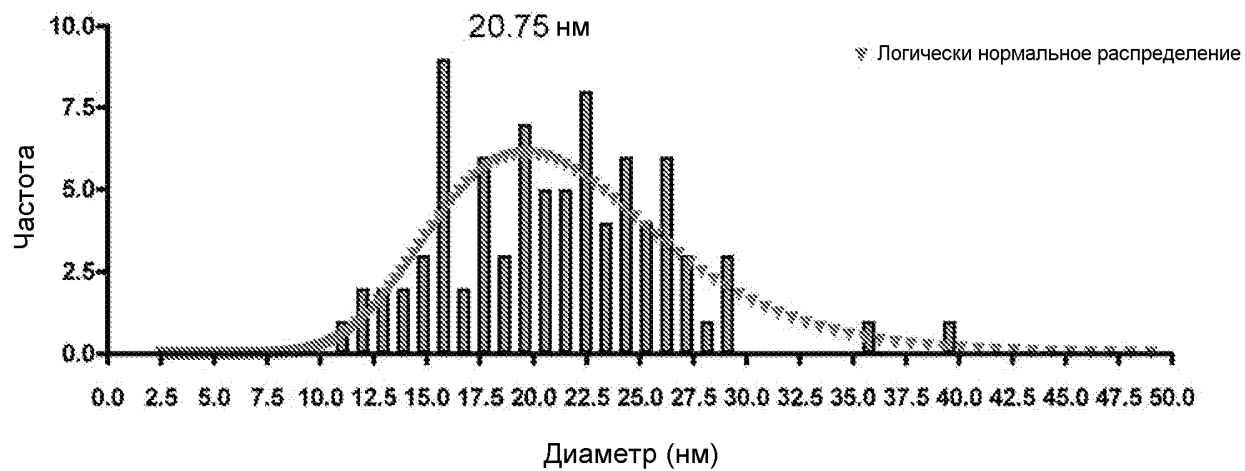


ФИГ. 30с



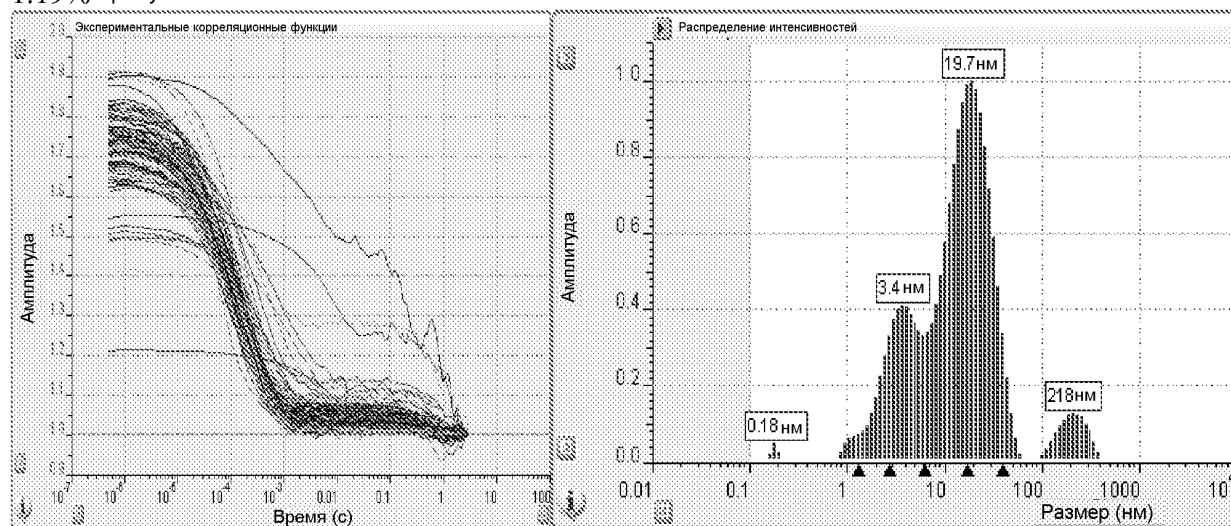
ФИГ. 31a

1AC-202-7 Распределение размеров частиц по ТЭМ

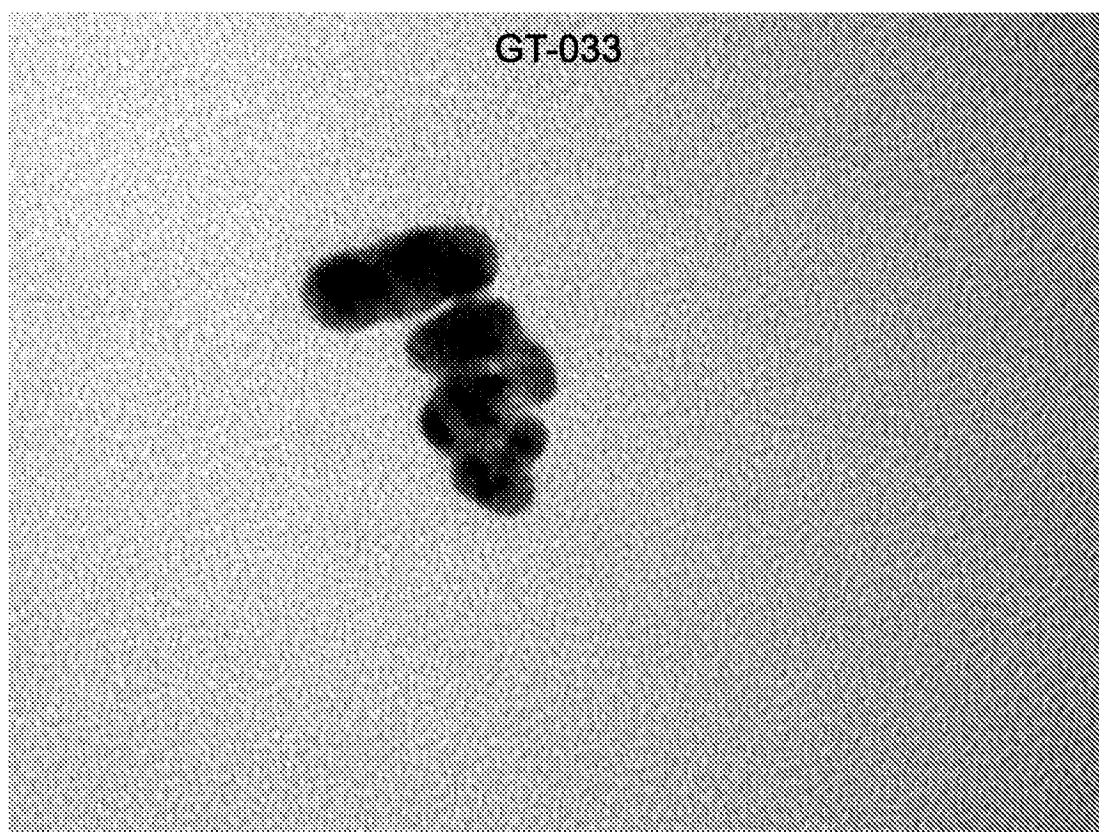


ФИГ. 31b

Gold 1AC-202-7
1.19% пропускание

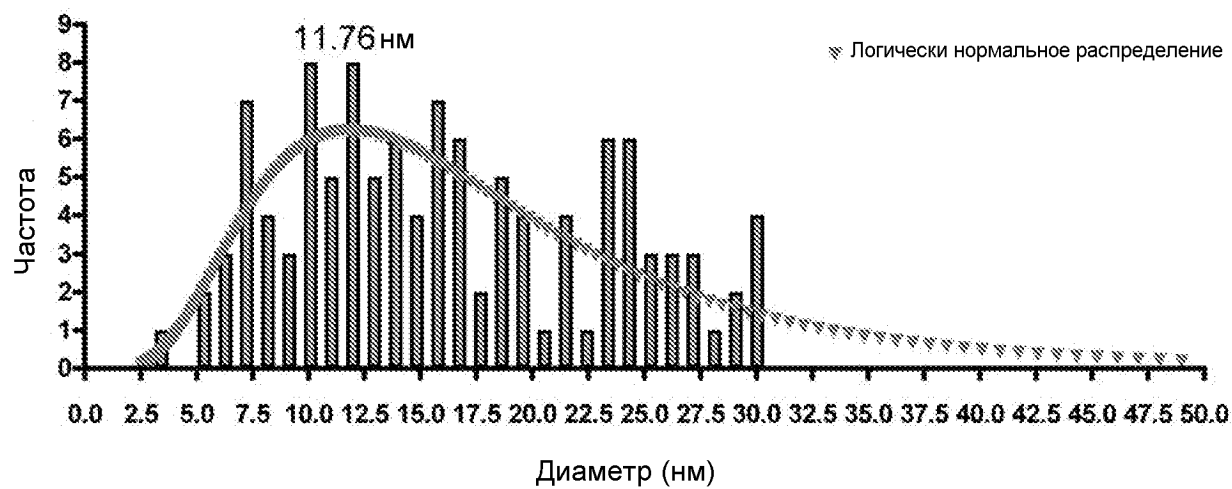


ФИГ. 31c



ФИГ. 32а

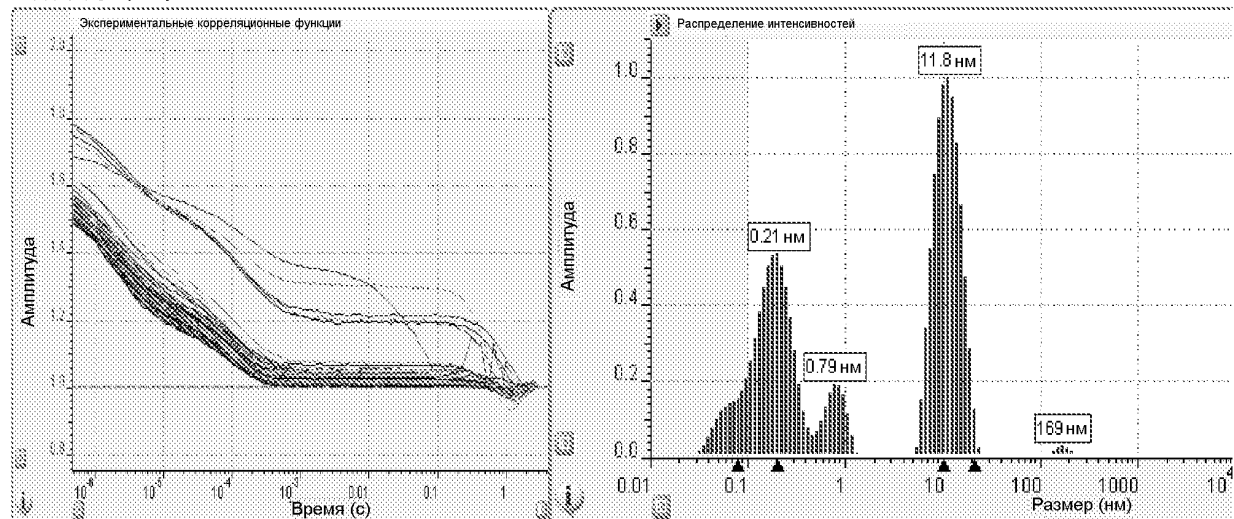
GT-033 Распределение размеров частиц по ТЭМ



ФИГ. 32b

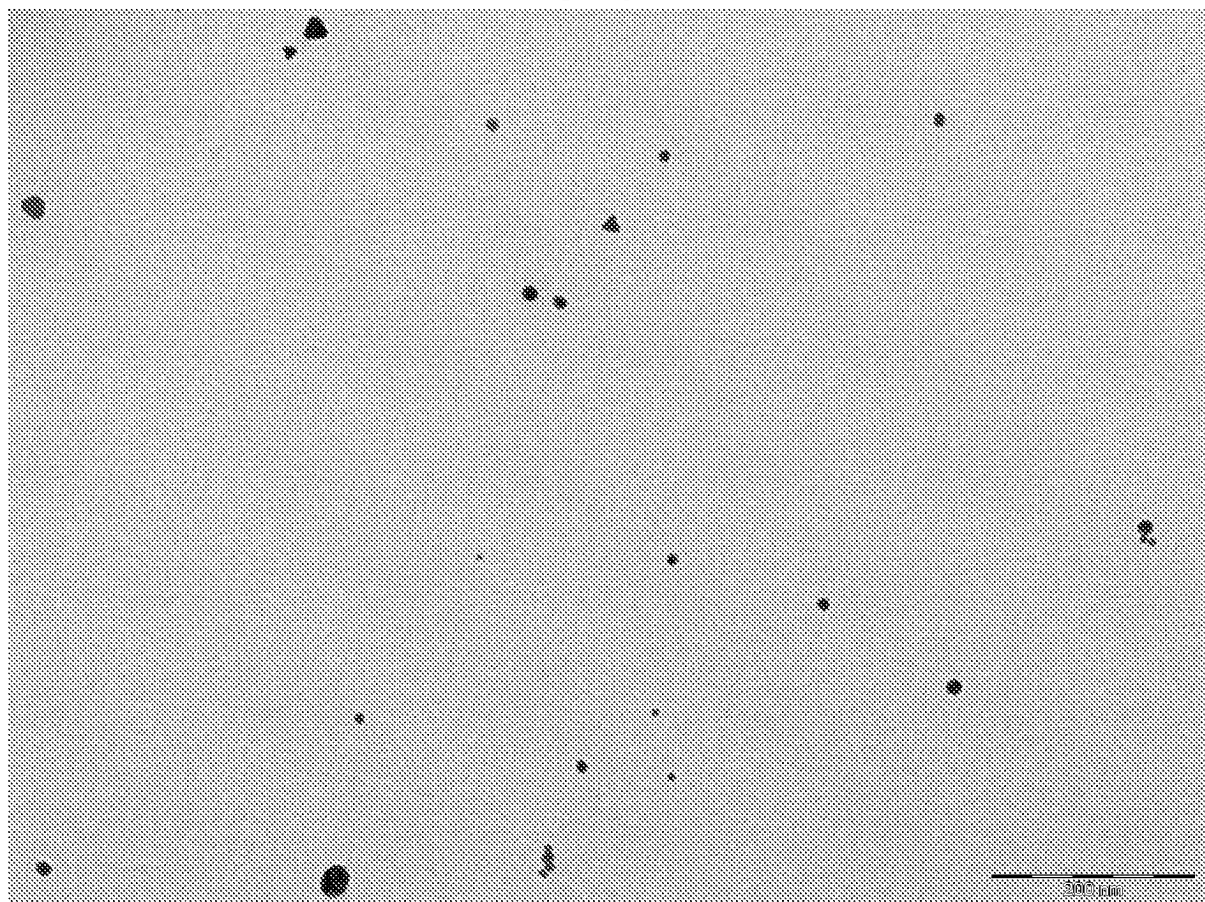
Au GT-033

16.53% пропускание



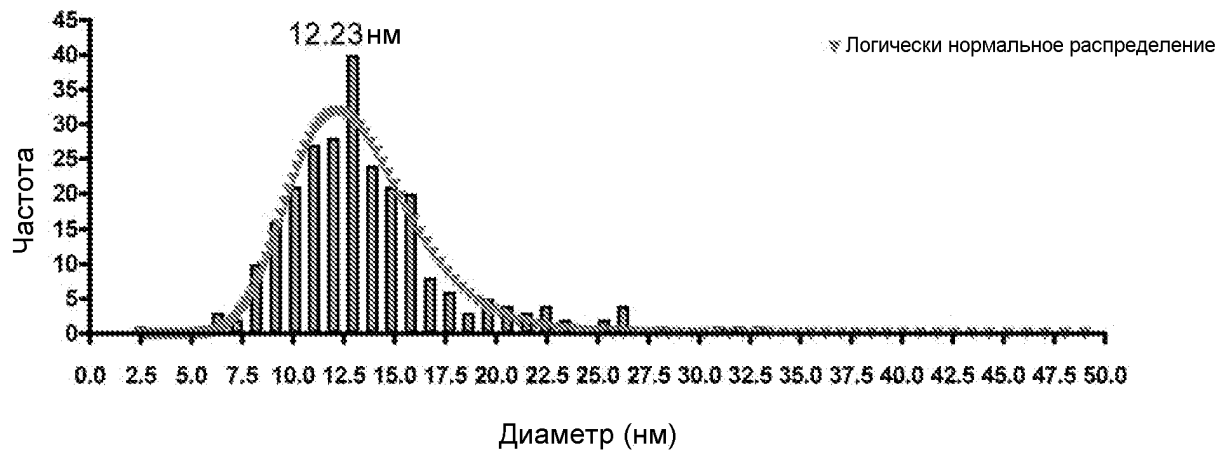
ФИГ. 32с

АС-261-1



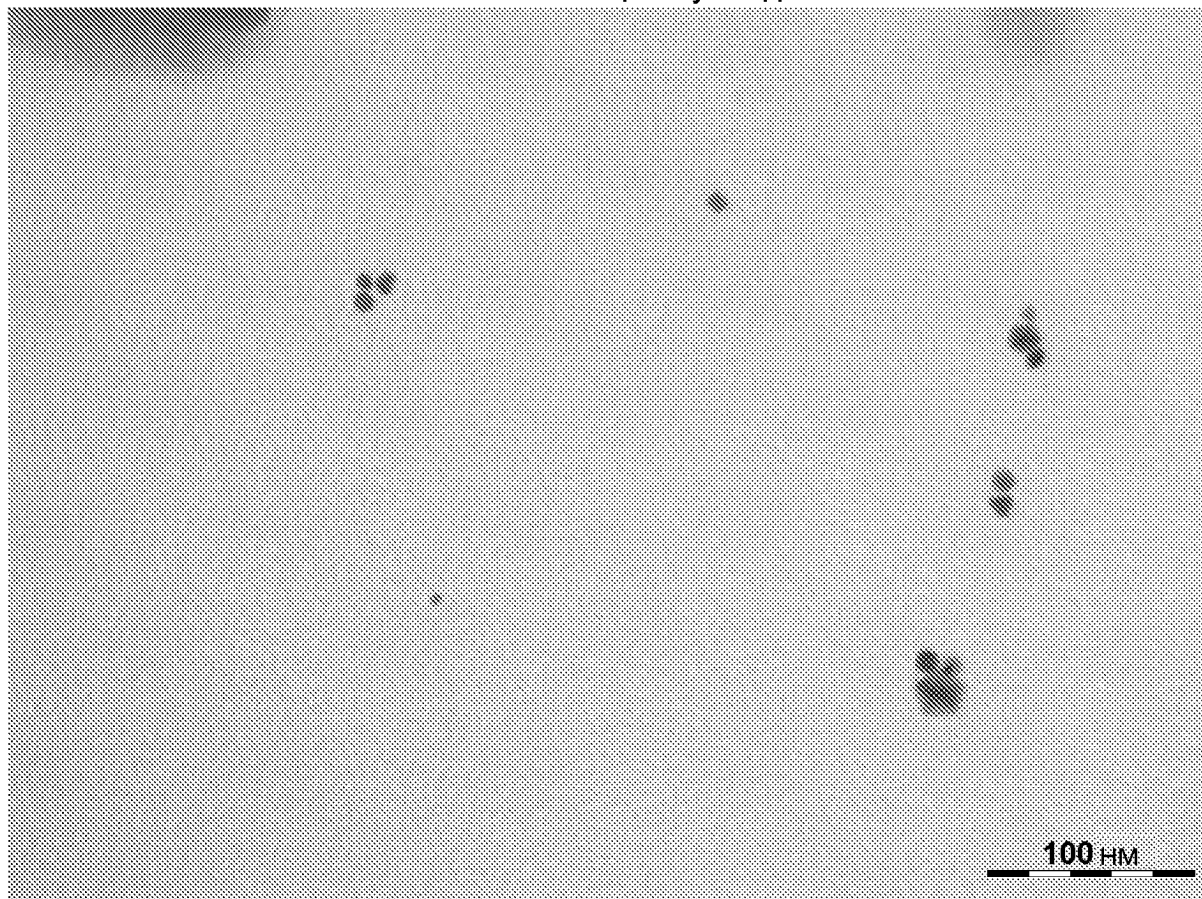
ФИГ. 33а

1AC-261-1 Распределение размеров частиц по ТЭМ



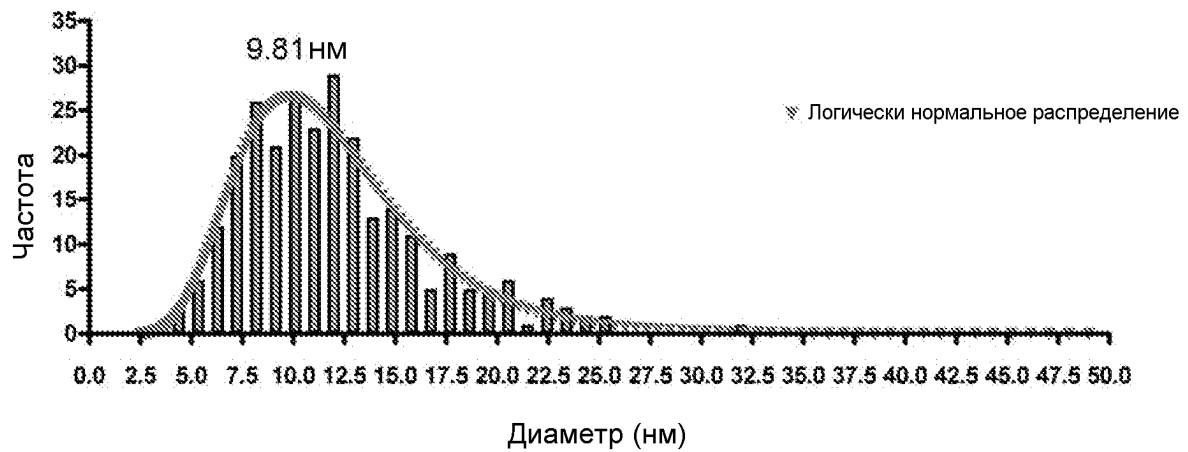
ФИГ. 33b

GB-154 20 Гц синусоида



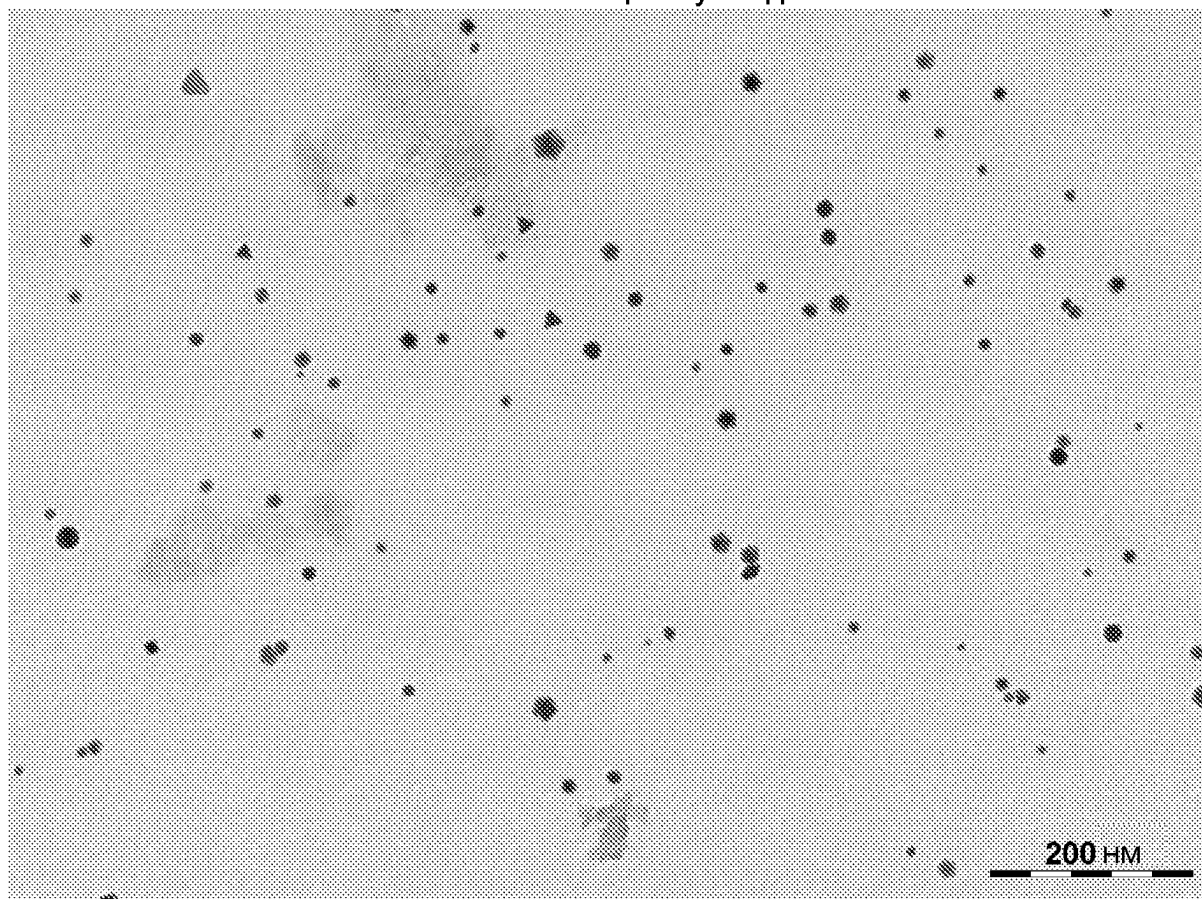
ФИГ. 34a

GB-154 Распределение размеров частиц по ТЭМ



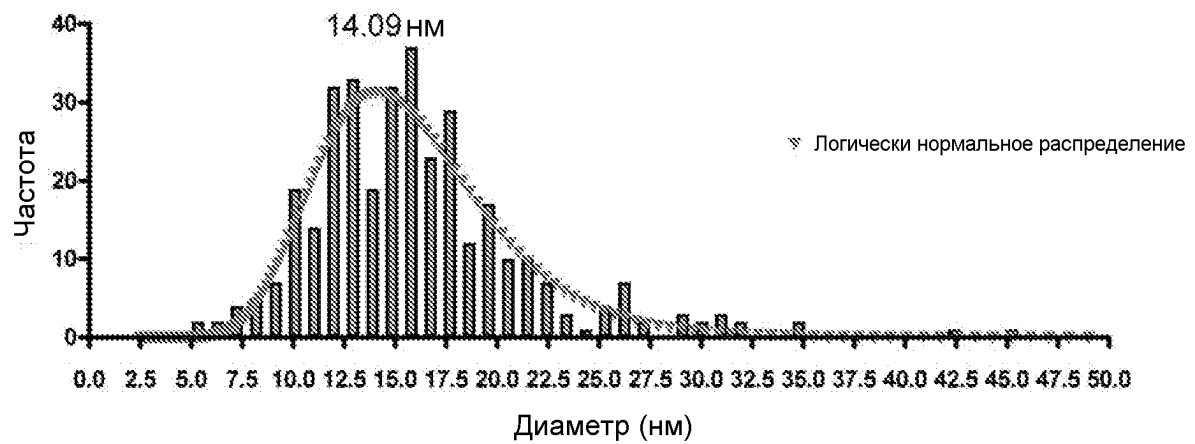
ФИГ. 34b

GB-157 40 Гц синусоида



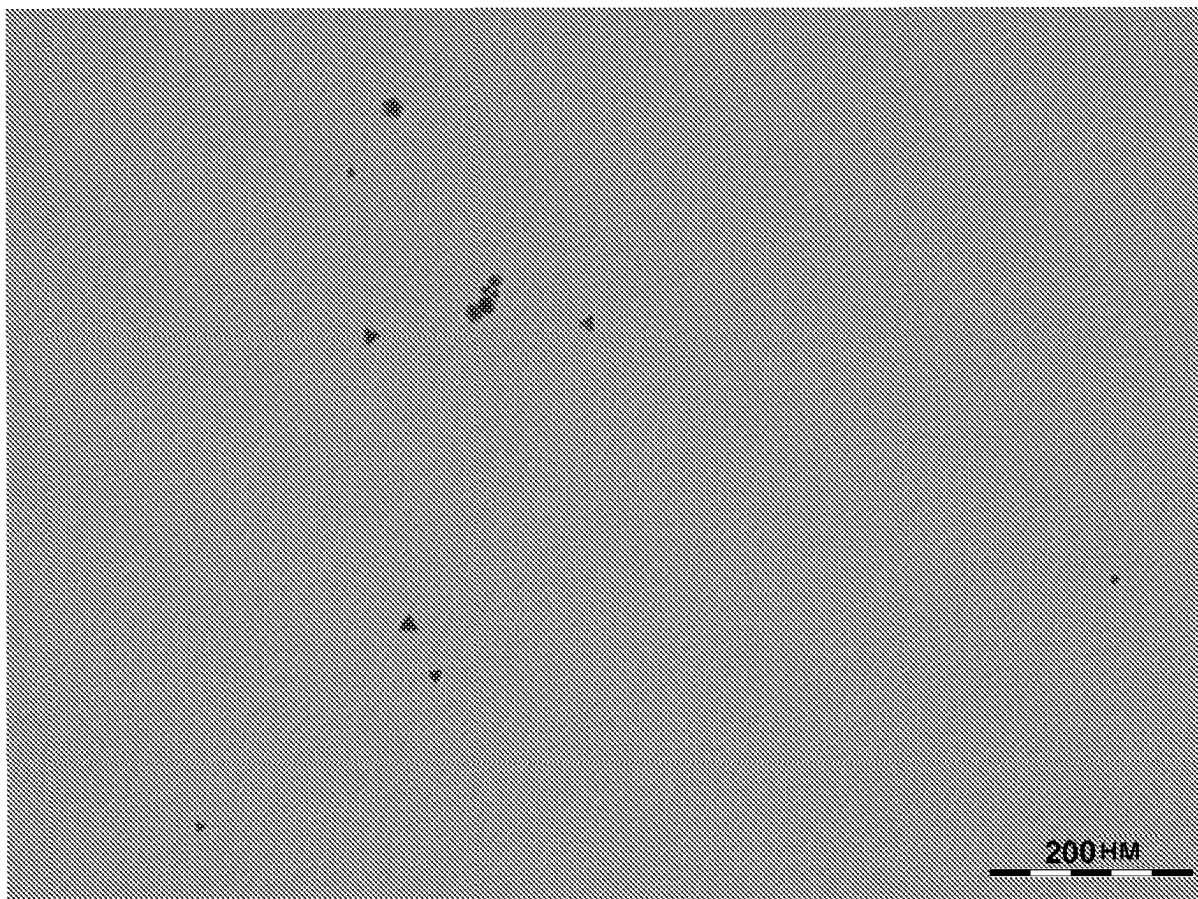
ФИГ. 35a

GB-157 Распределение размеров частиц по ТЭМ



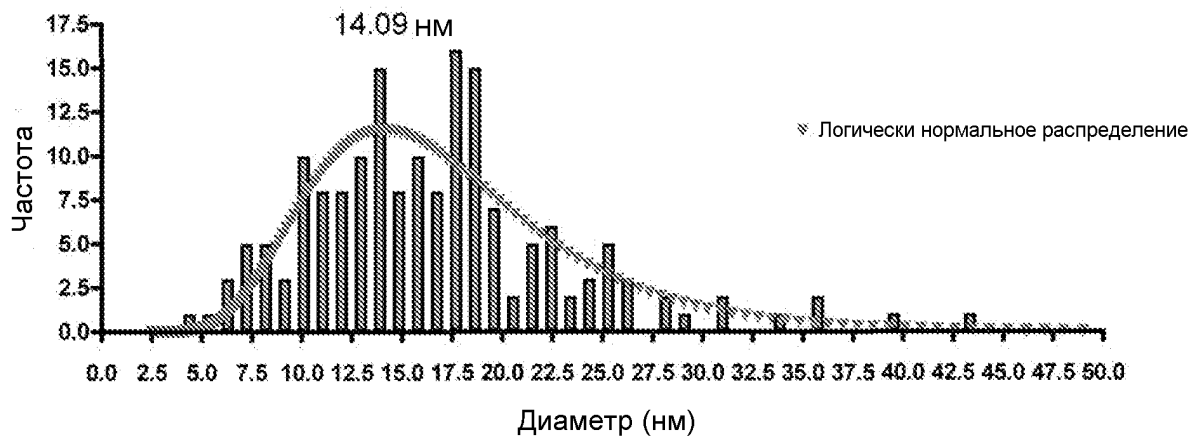
ФИГ. 35b

GB-159 60 Гц синусоида



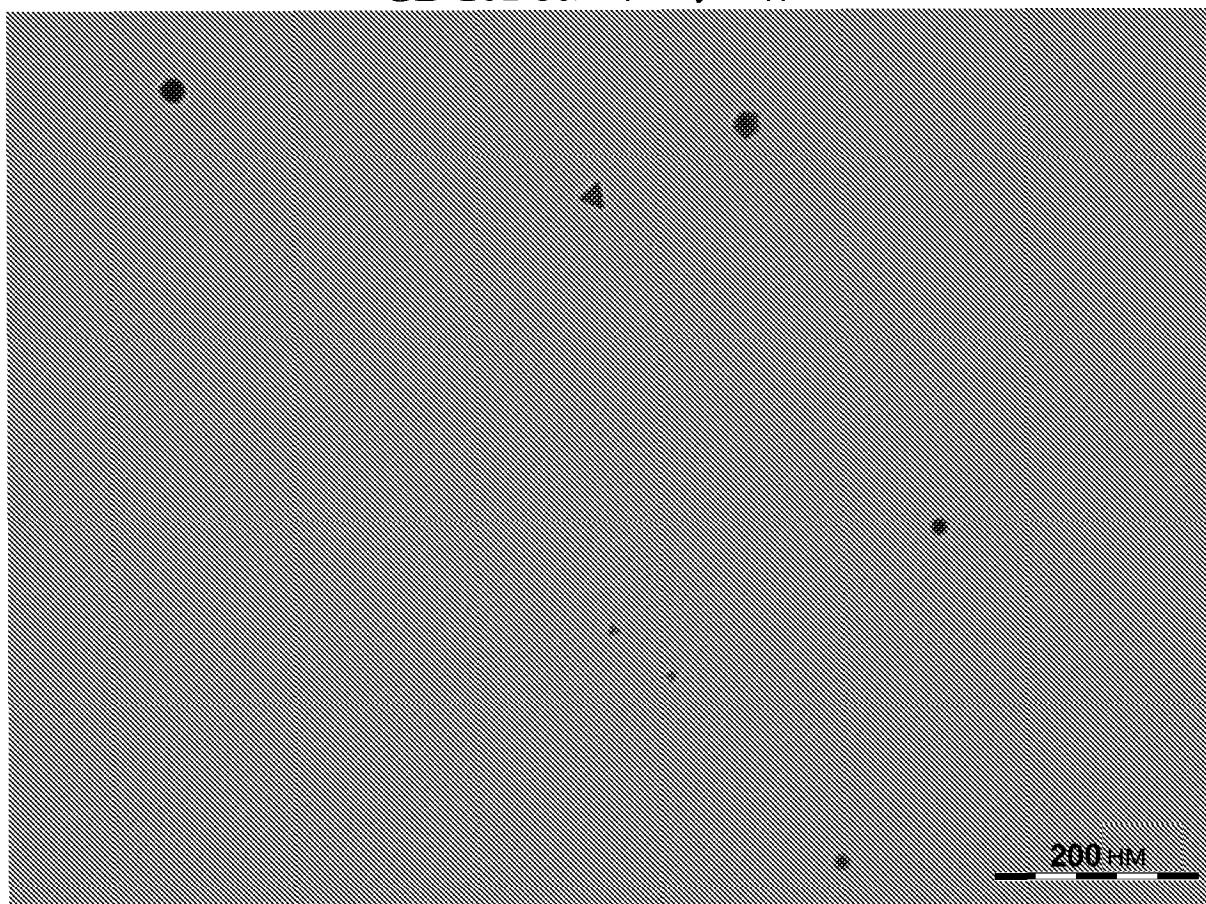
ФИГ. 36a

GB-159 Распределение размеров частиц по ТЭМ



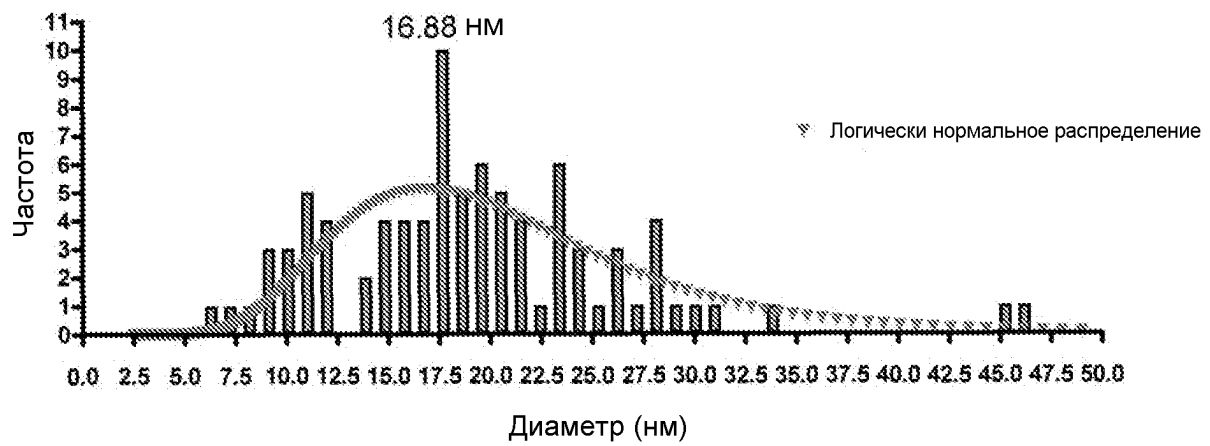
ФИГ. 36b

GB-161 80 Гц синусоида



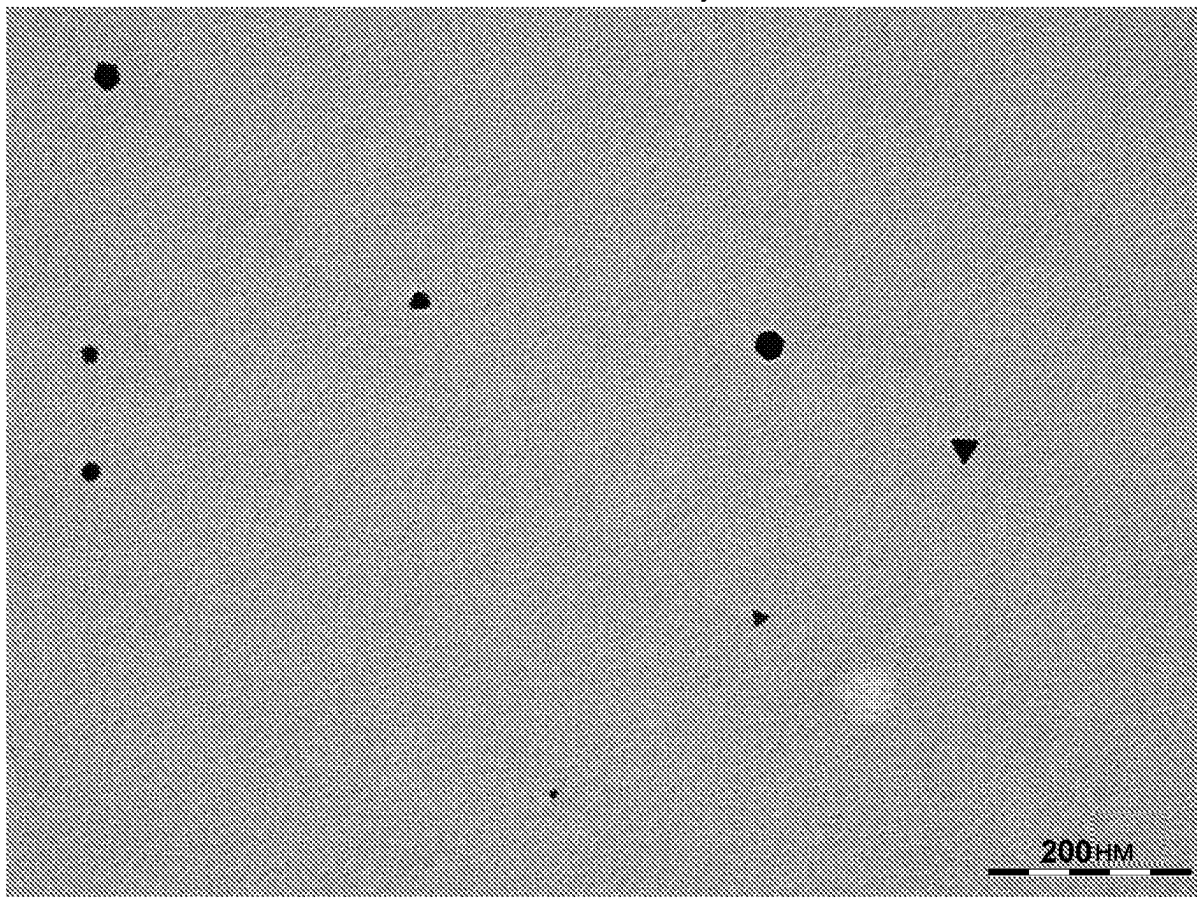
ФИГ. 37a

GB-161 Распределение размеров частиц по ТЭМ



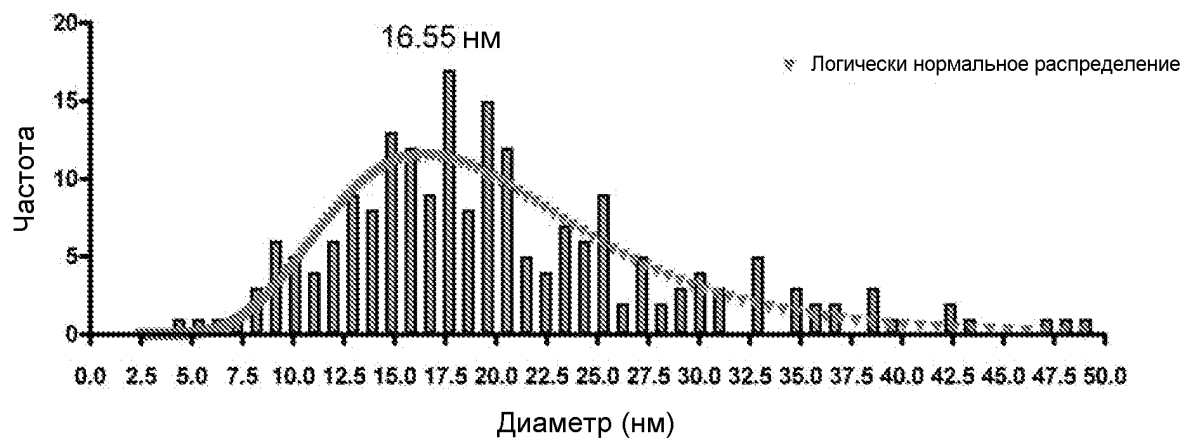
ФИГ. 37b

GB-173 100 Гц синусоида



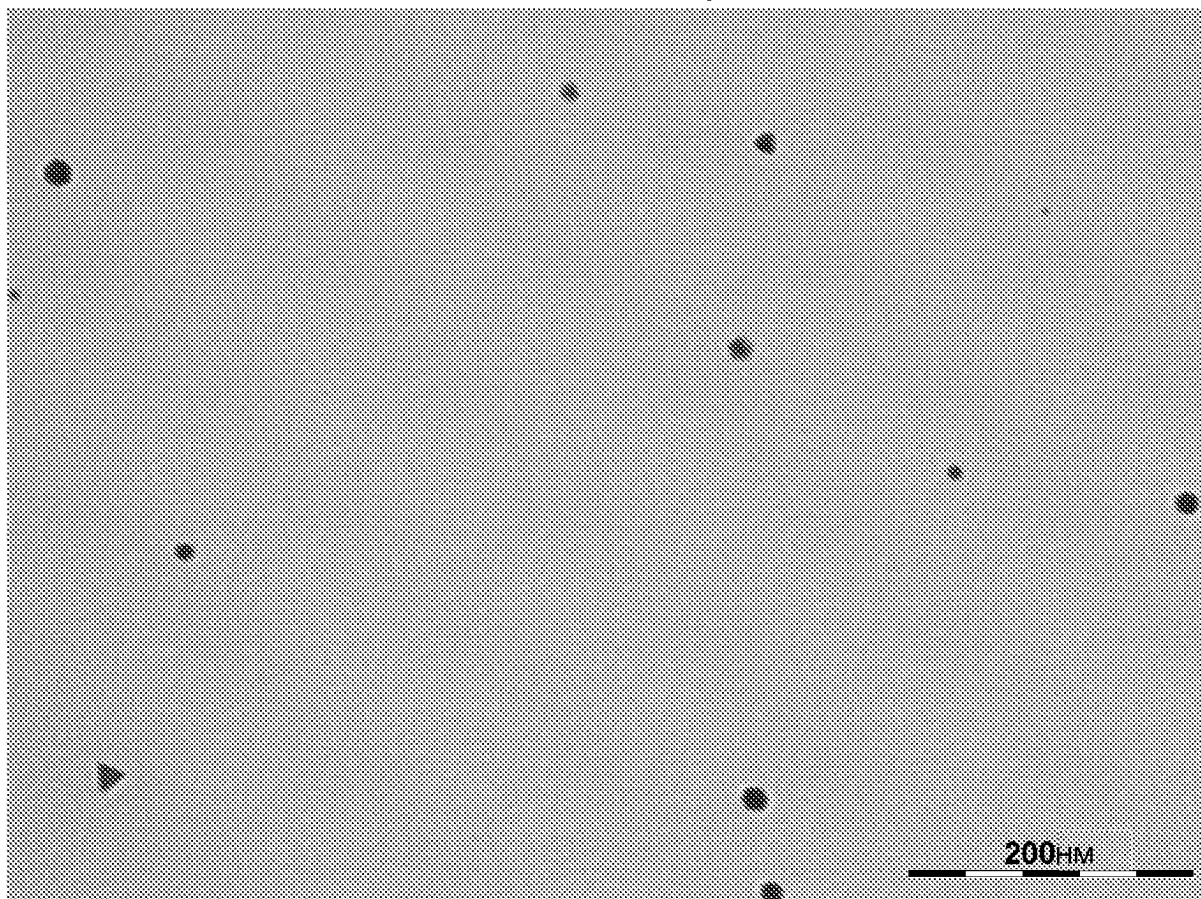
ФИГ. 38a

GB-173 Распределение размеров частиц по ТЭМ



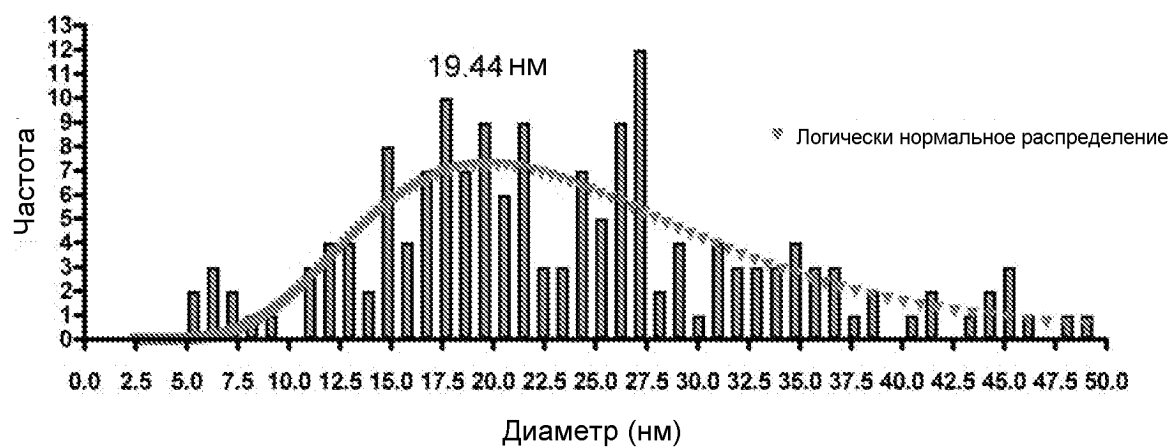
ФИГ. 38b

GB-156 300 Гц синусоида

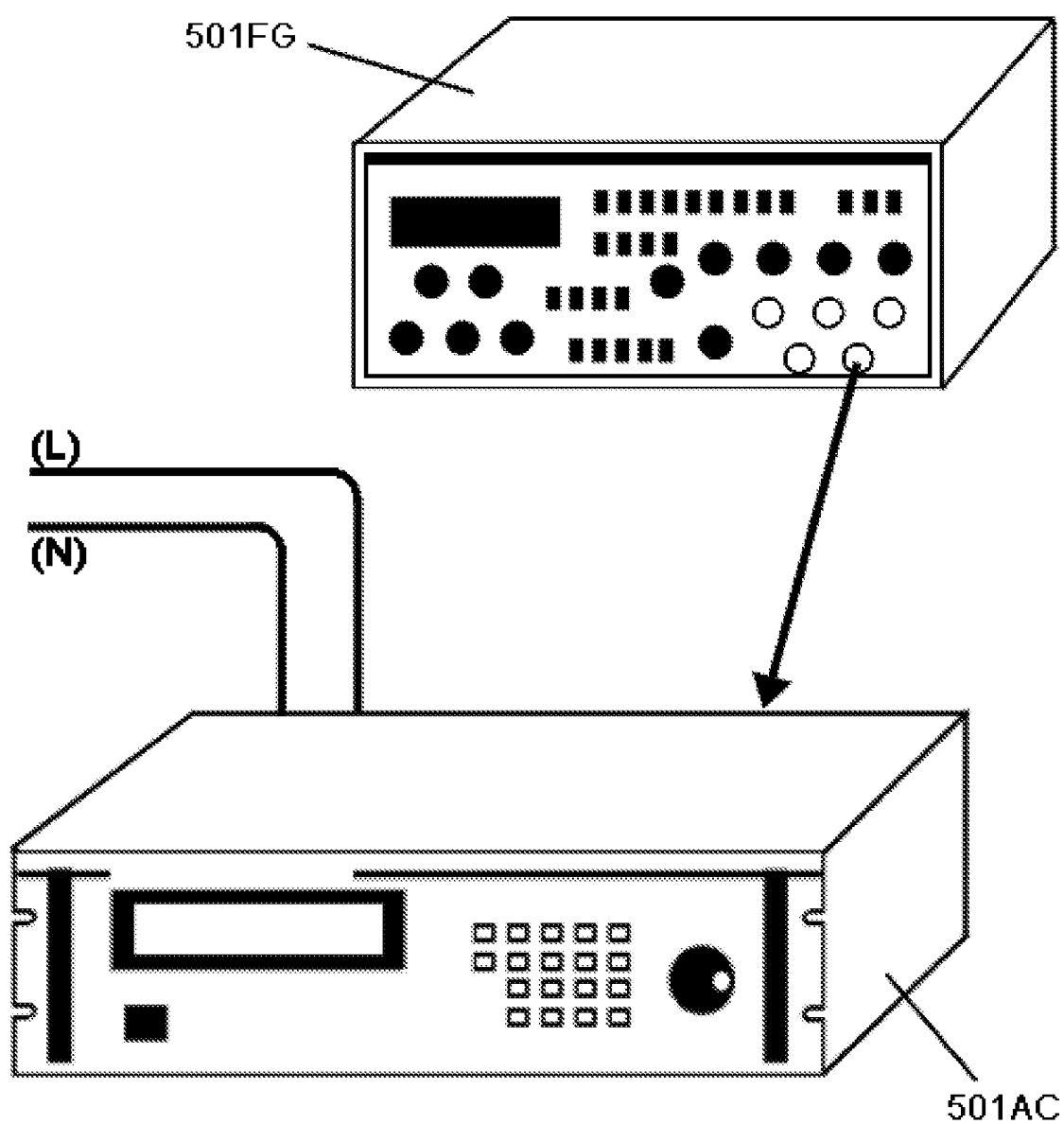


ФИГ. 39a

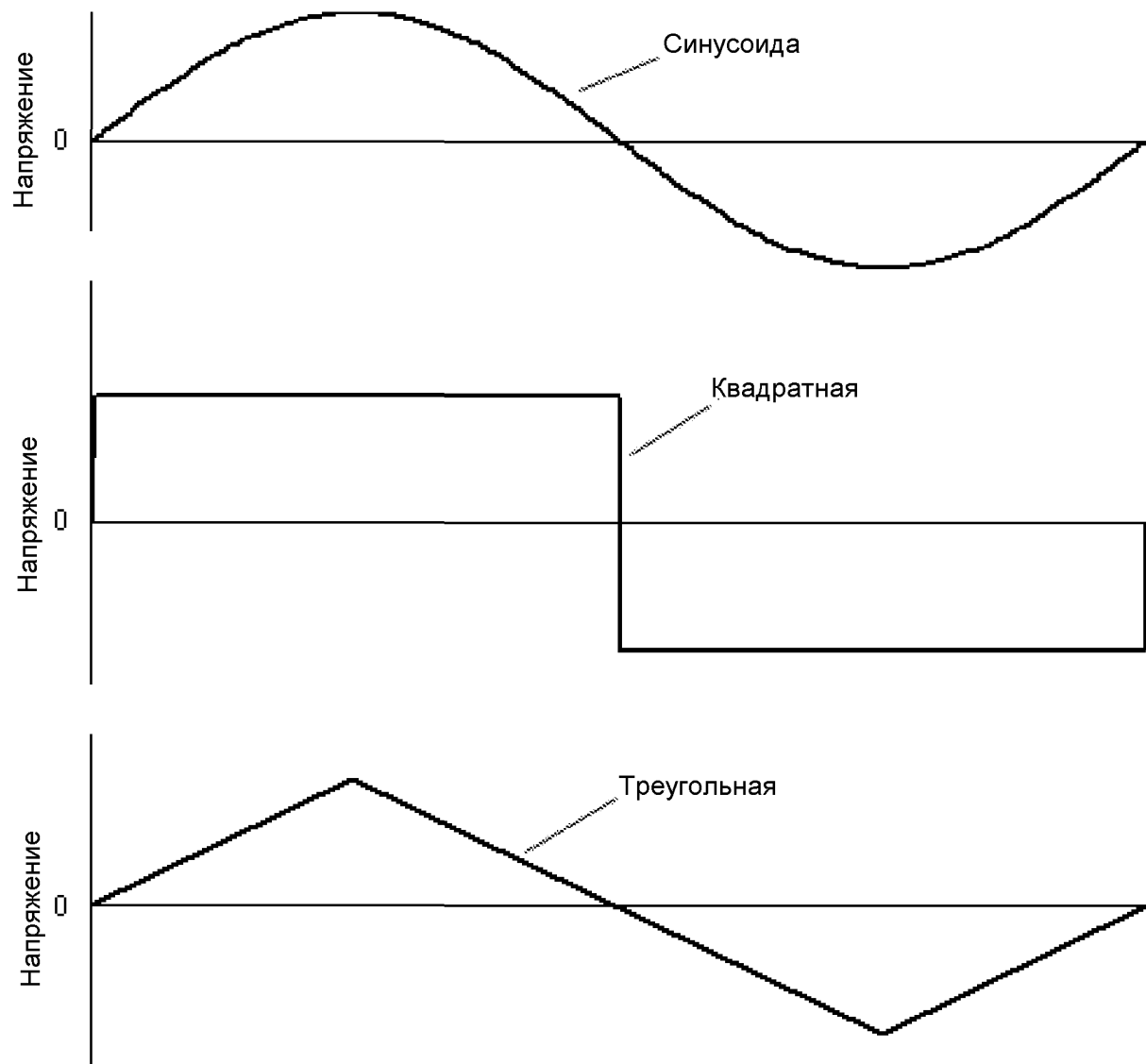
GB-156 Распределение размеров частиц по ТЭМ



ФИГ. 39b

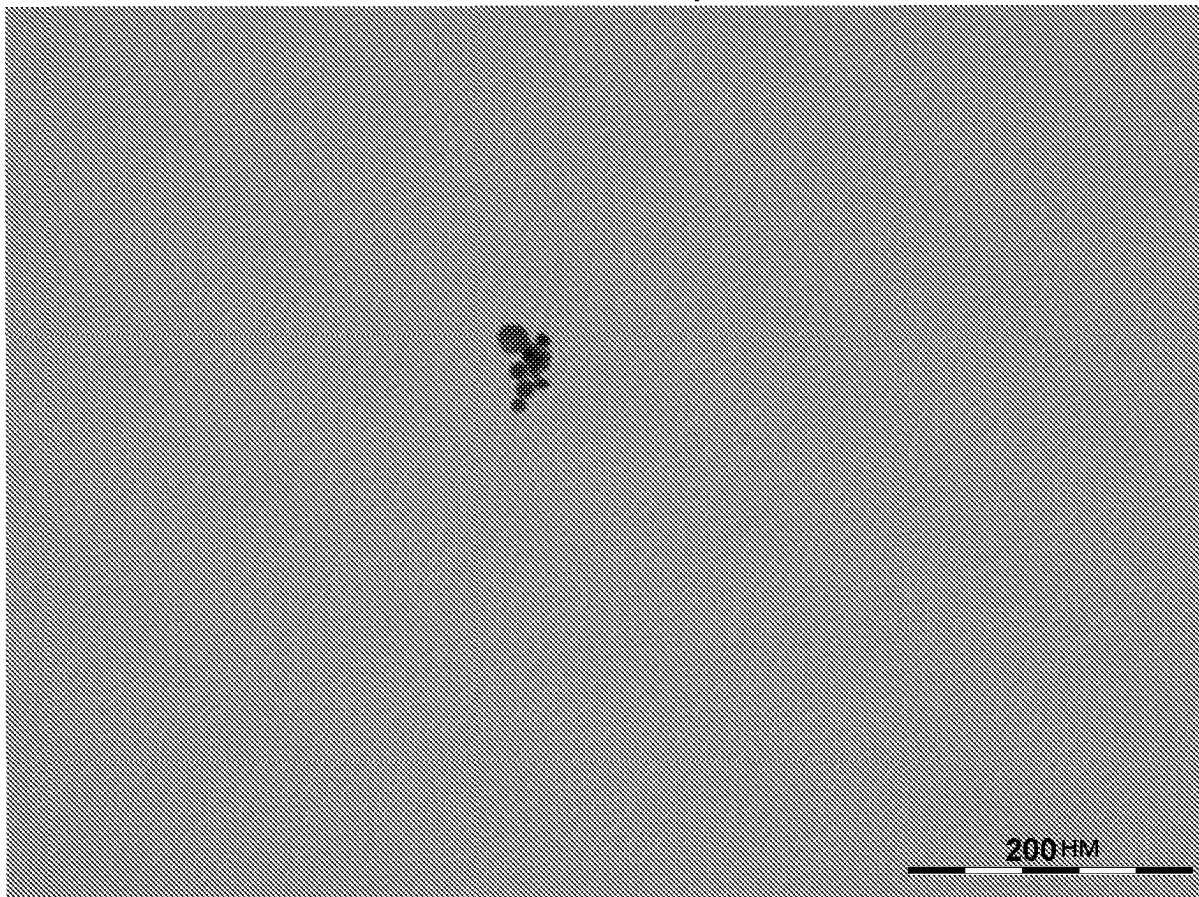


ФИГ. 40



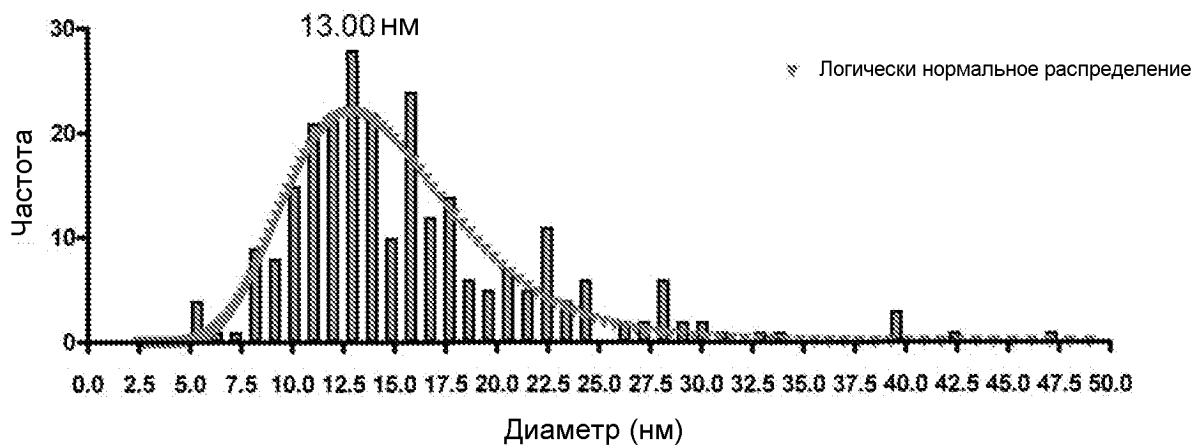
ФИГ. 41

GB-166 60 Гц синусоида



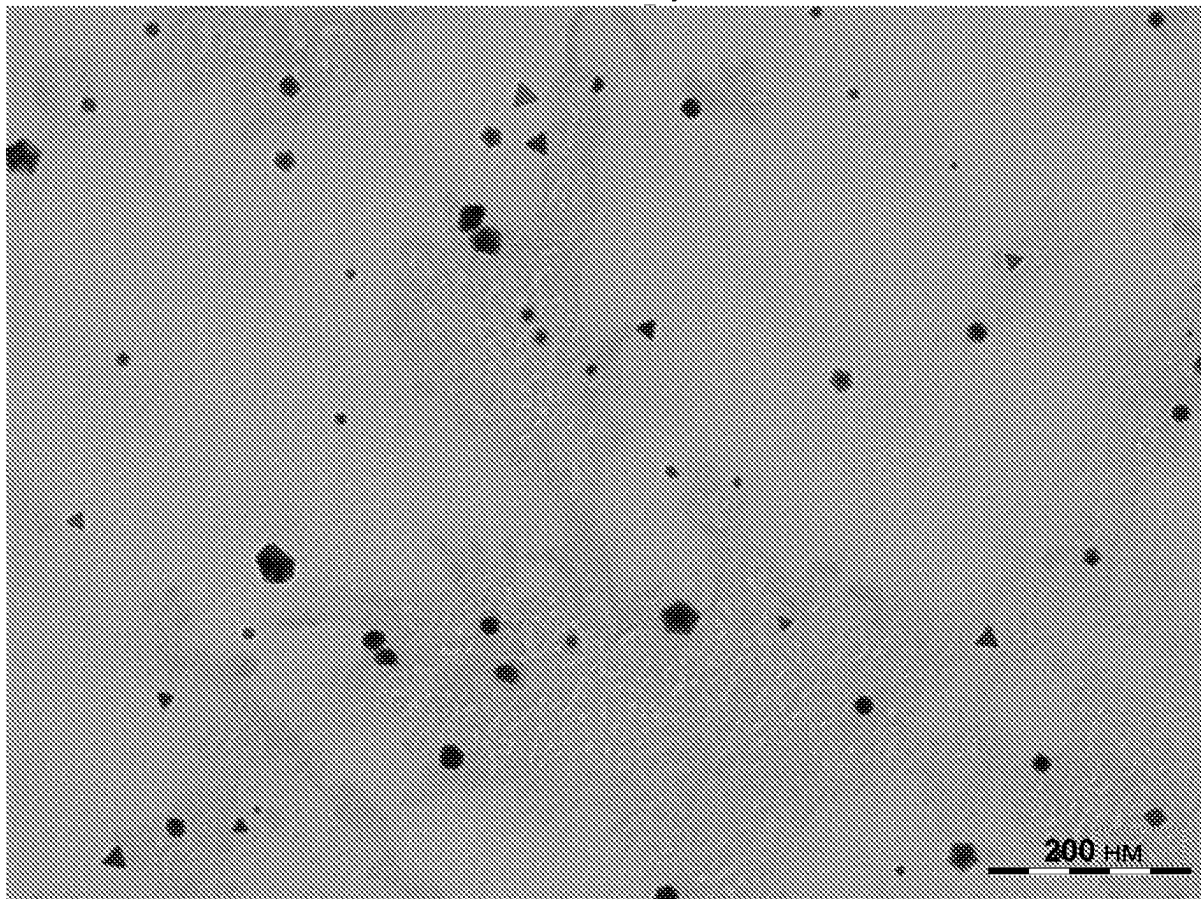
ФИГ. 42а

GB-166 Распределение размеров частиц по ТЭМ



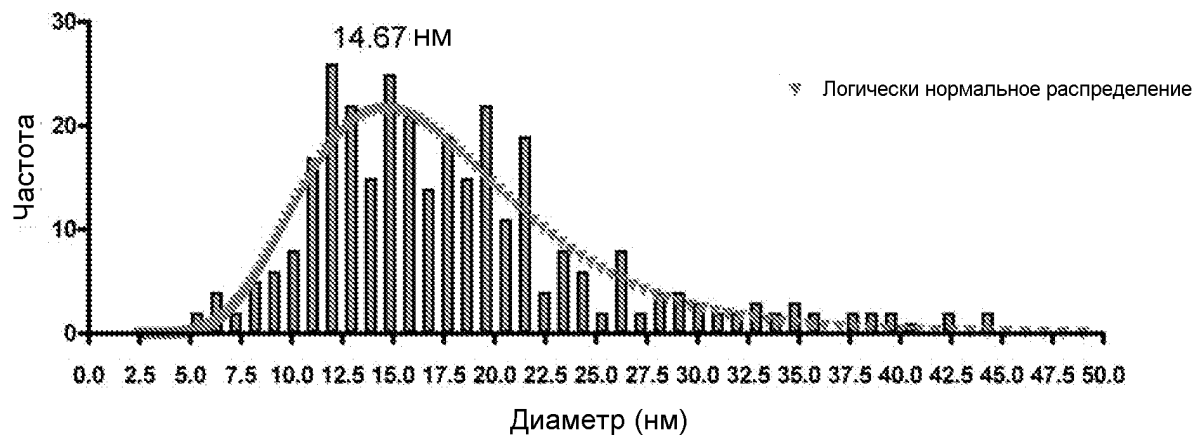
ФИГ. 42б

GB-165 60 Гц синусоида



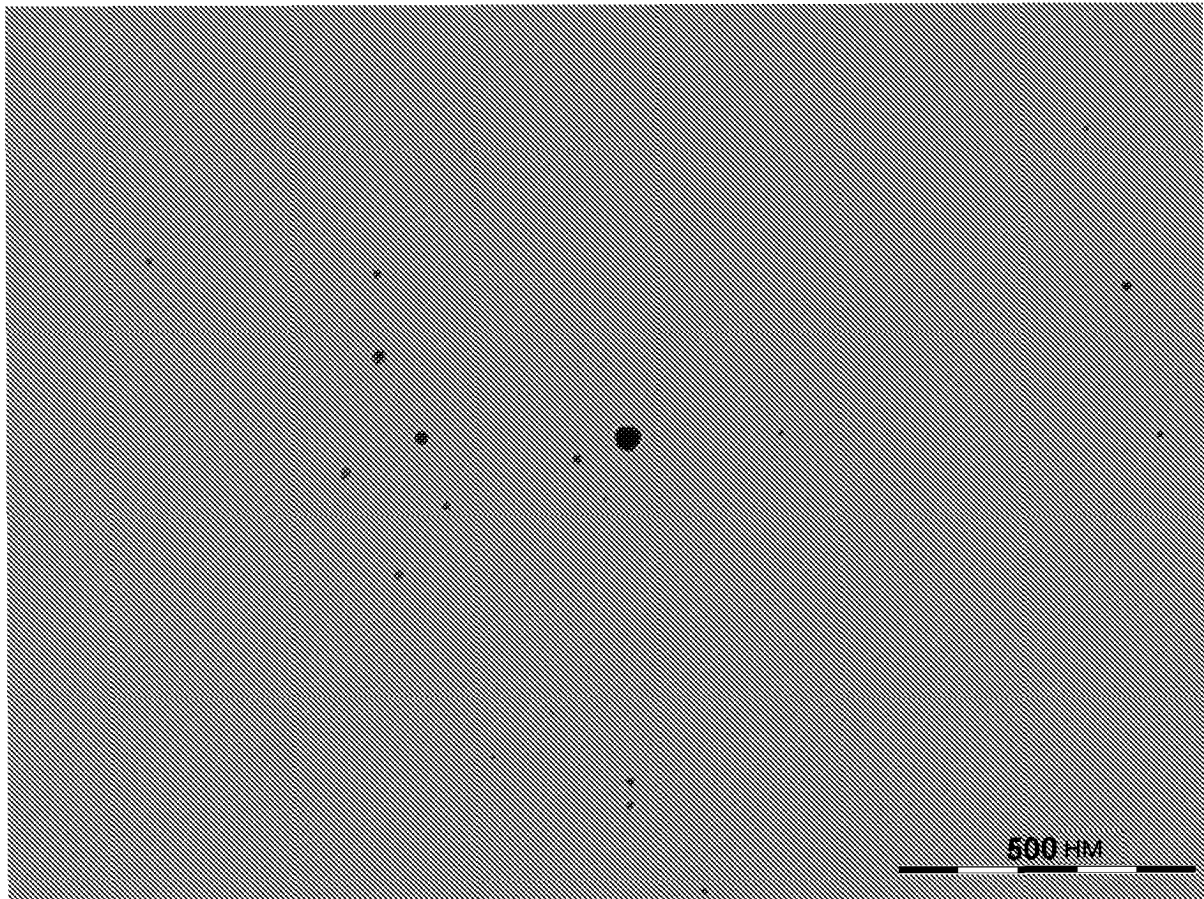
ФИГ. 43а

GB-165 Распределение размеров частиц по ТЭМ



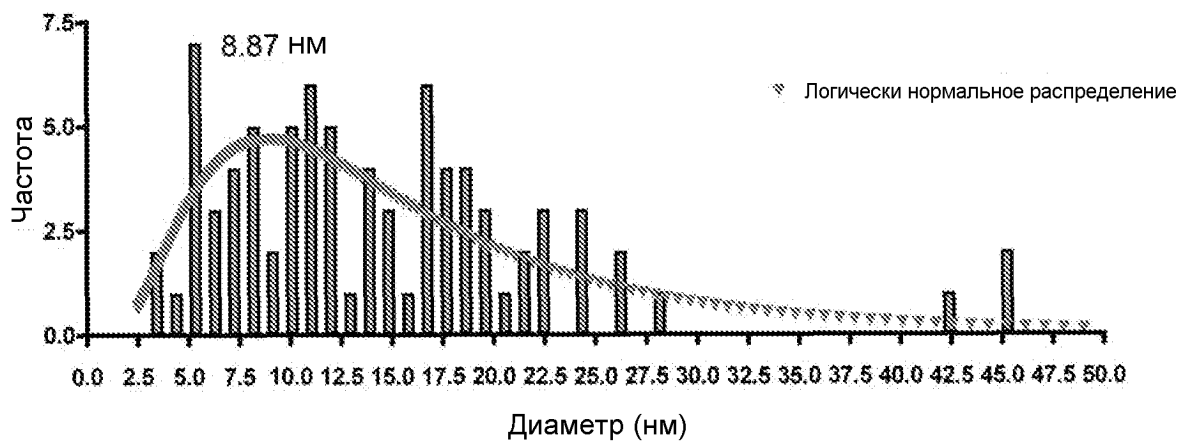
ФИГ. 43б

GB-162 60 Гц Треугольная волна

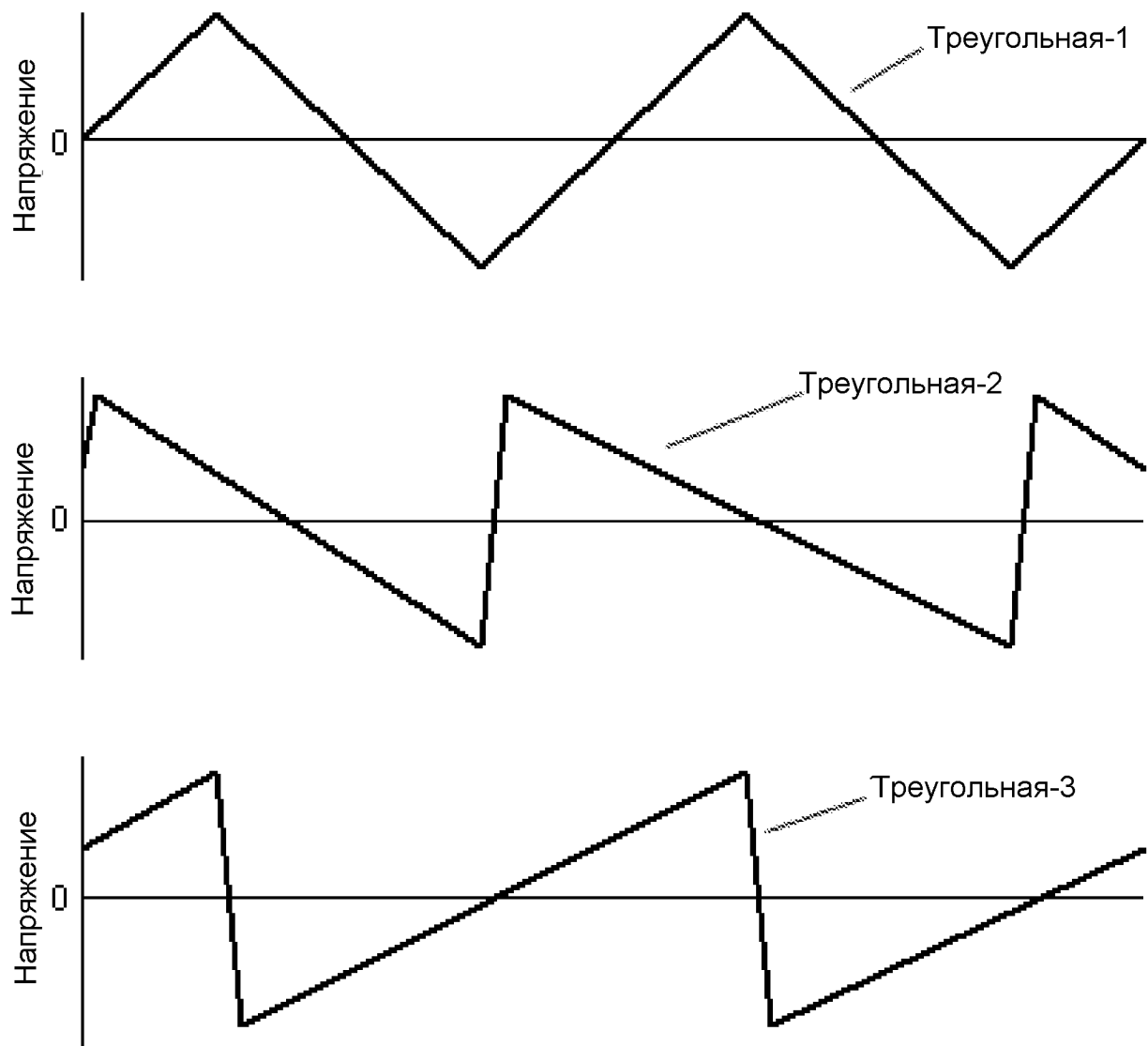


ФИГ. 44а

GB-162 Распределение размеров частиц по ТЭМ

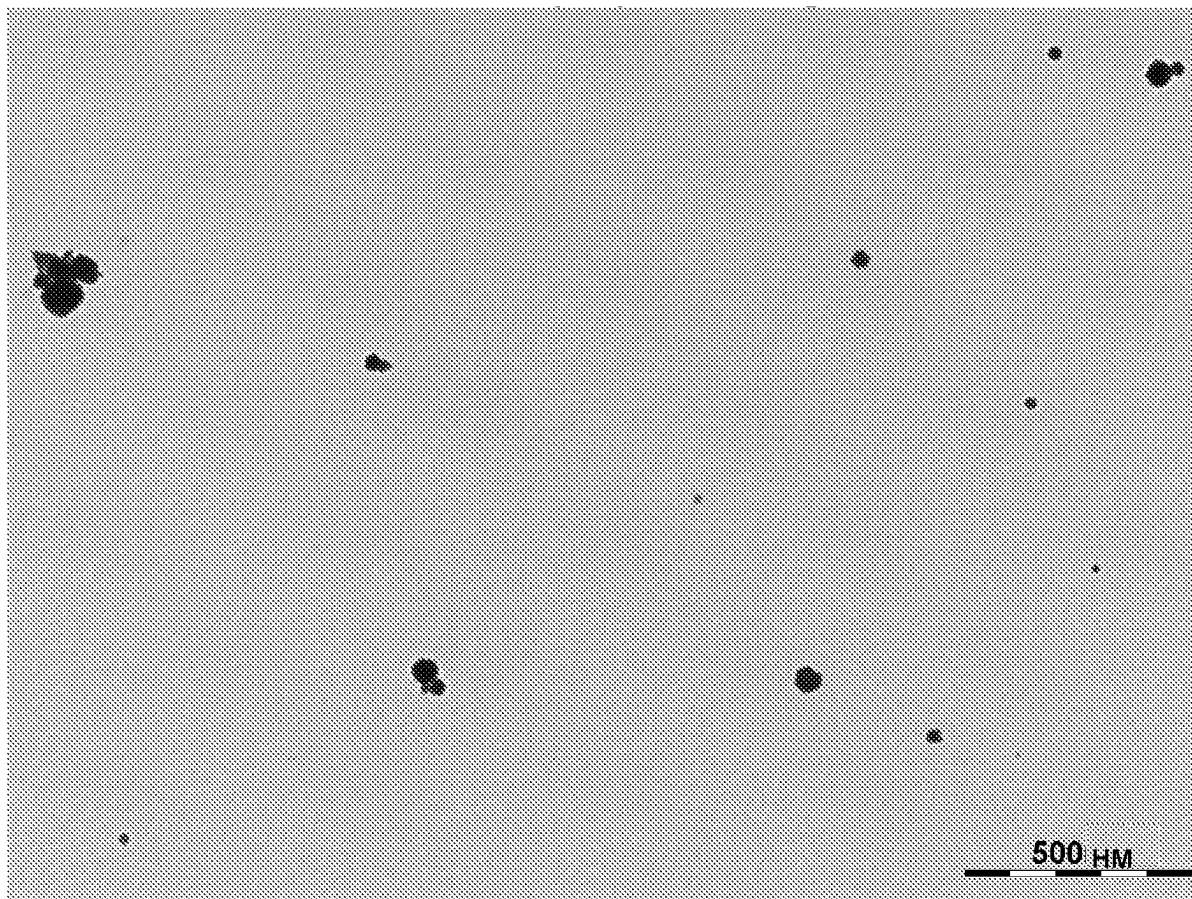


ФИГ. 44б



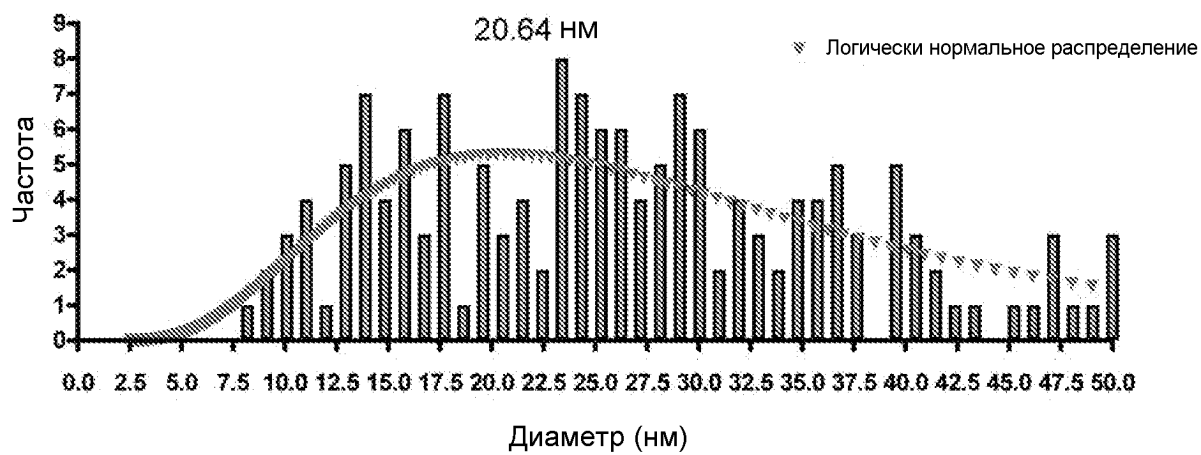
ФИГ. 45

GB-163 Треугольная волна с максимальным коэффициентом заполнения



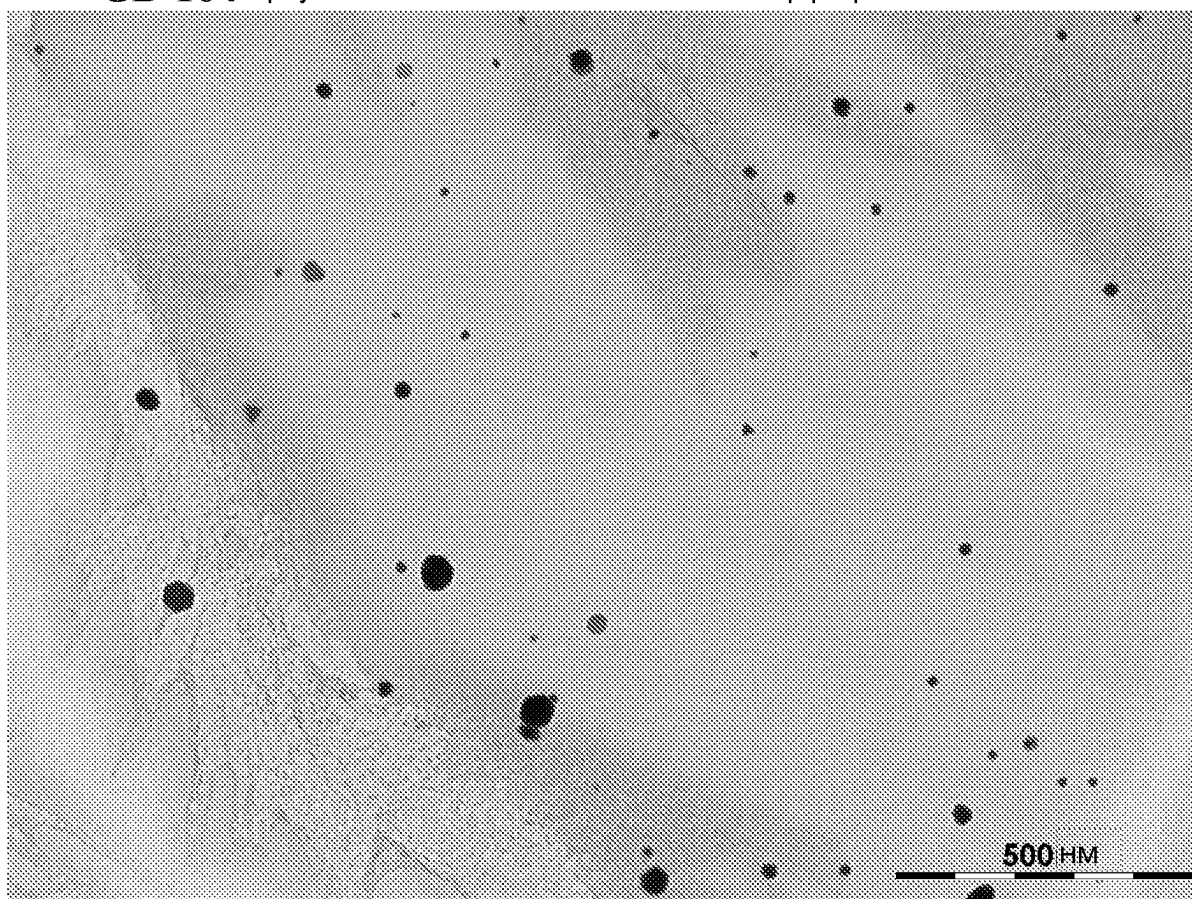
ФИГ. 46а

GB-163 Распределение размеров частиц по ТЭМ



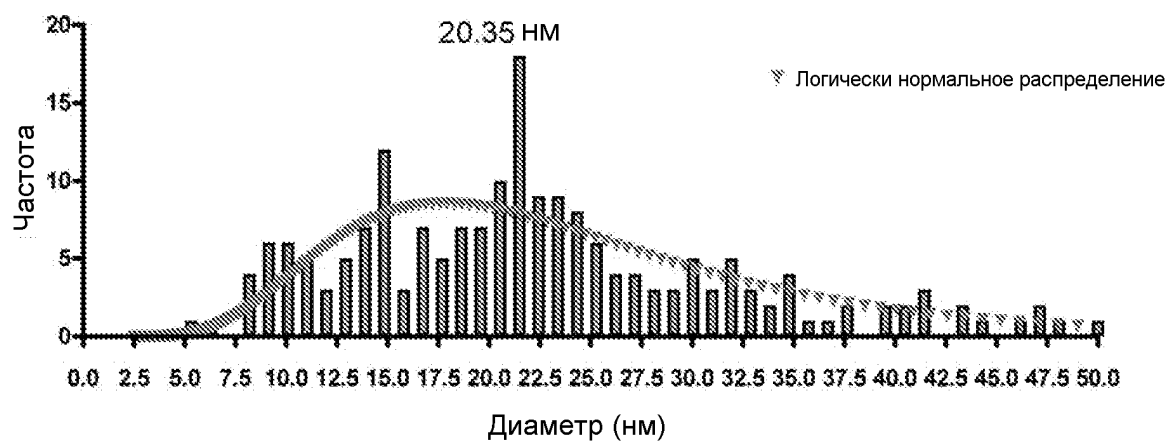
ФИГ. 46b

GB-164 Треугольная волна с минимальным коэффициентом заполнения

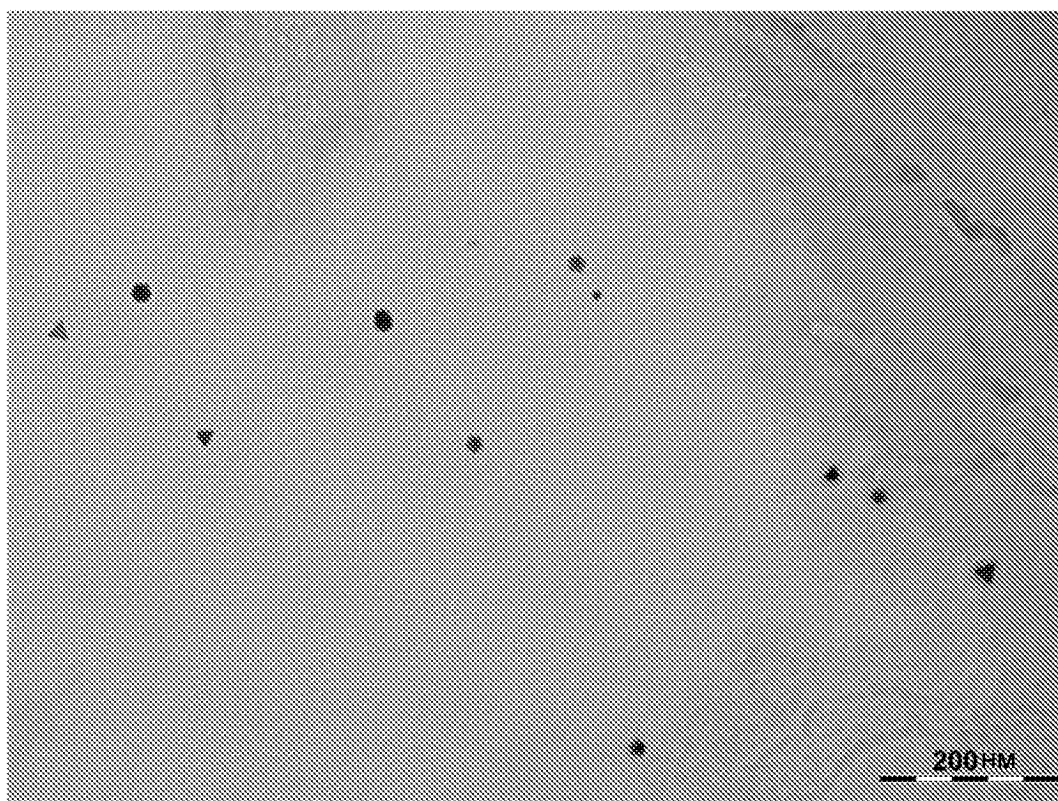


ФИГ. 47a

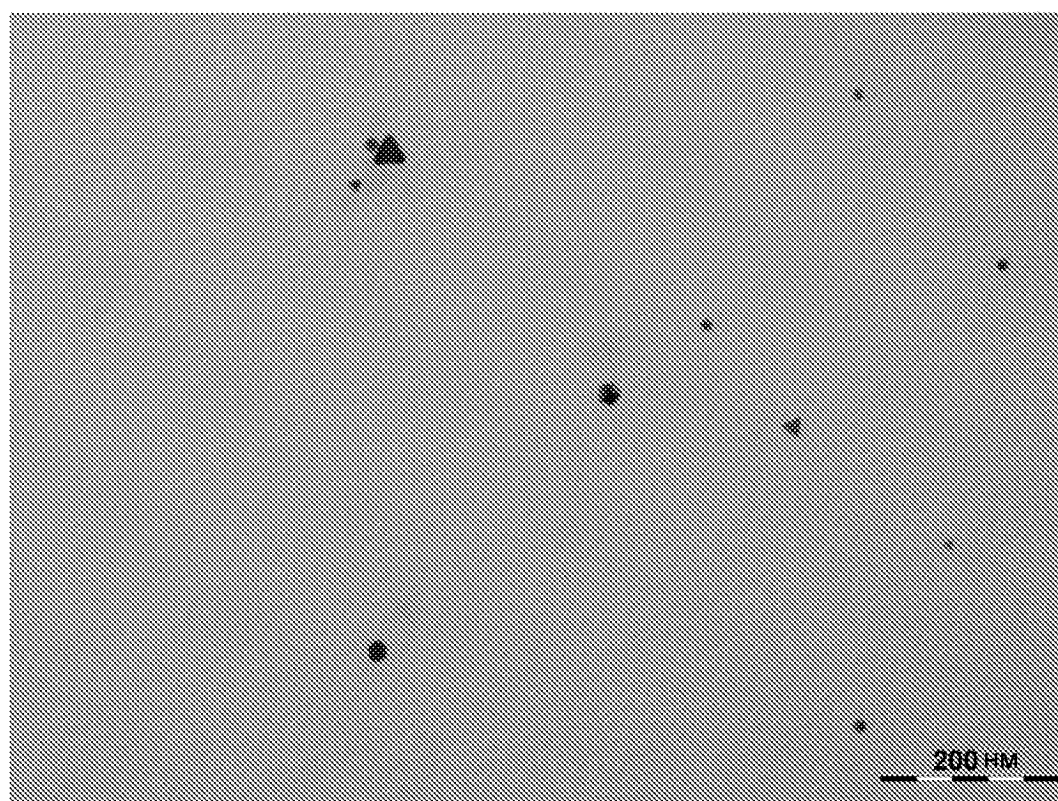
GB-164 Распределение размеров частиц по ТЭМ



ФИГ. 47b



a1

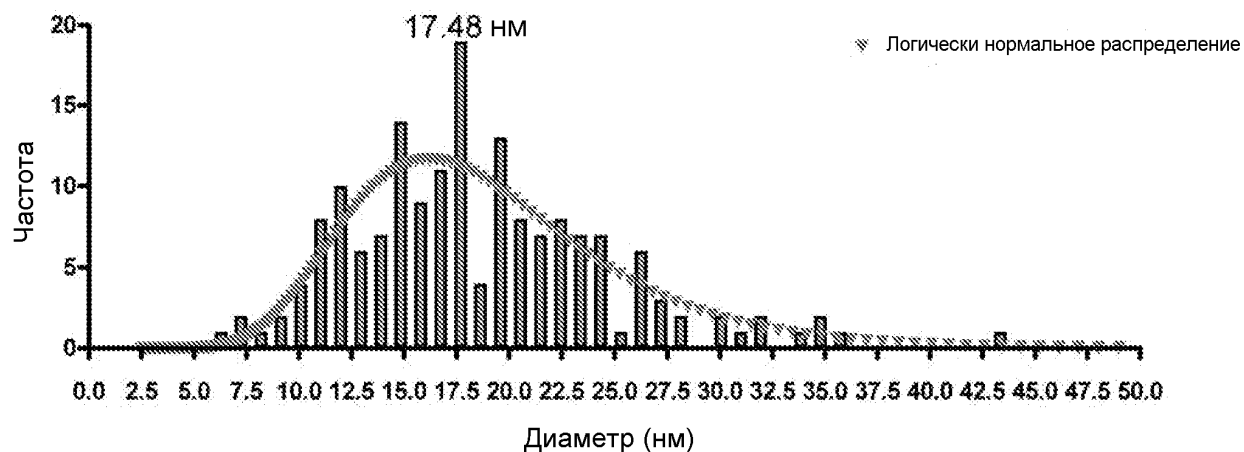


a2

GB-134

ФИГ. **48**

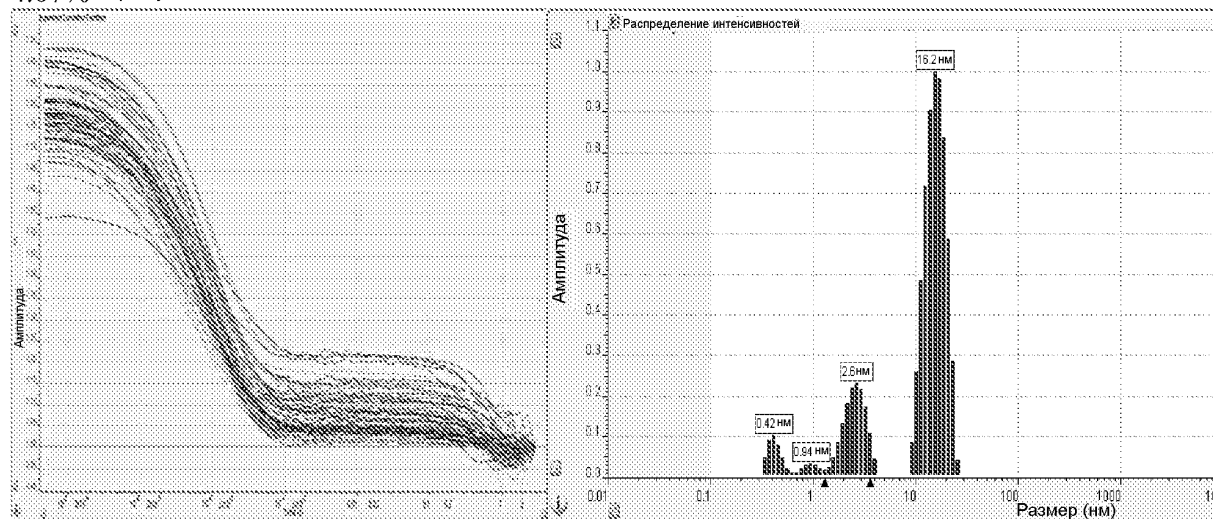
GB-134 Распределение размеров частиц по ТЭМ



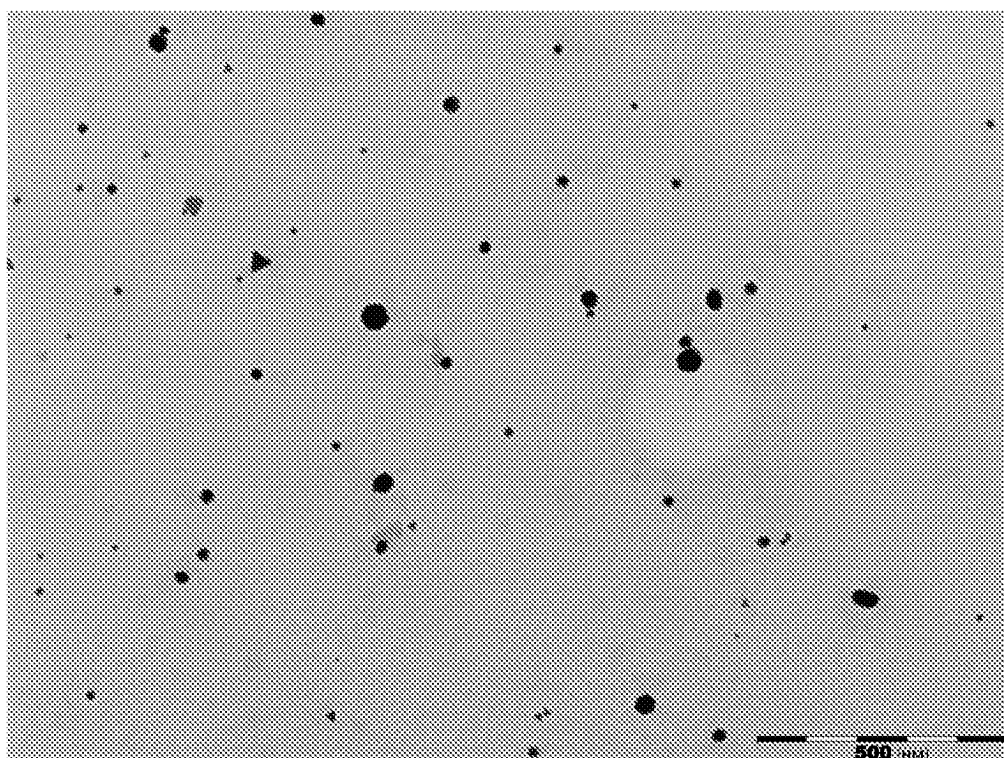
ФИГ. 48b

Gold GB-134

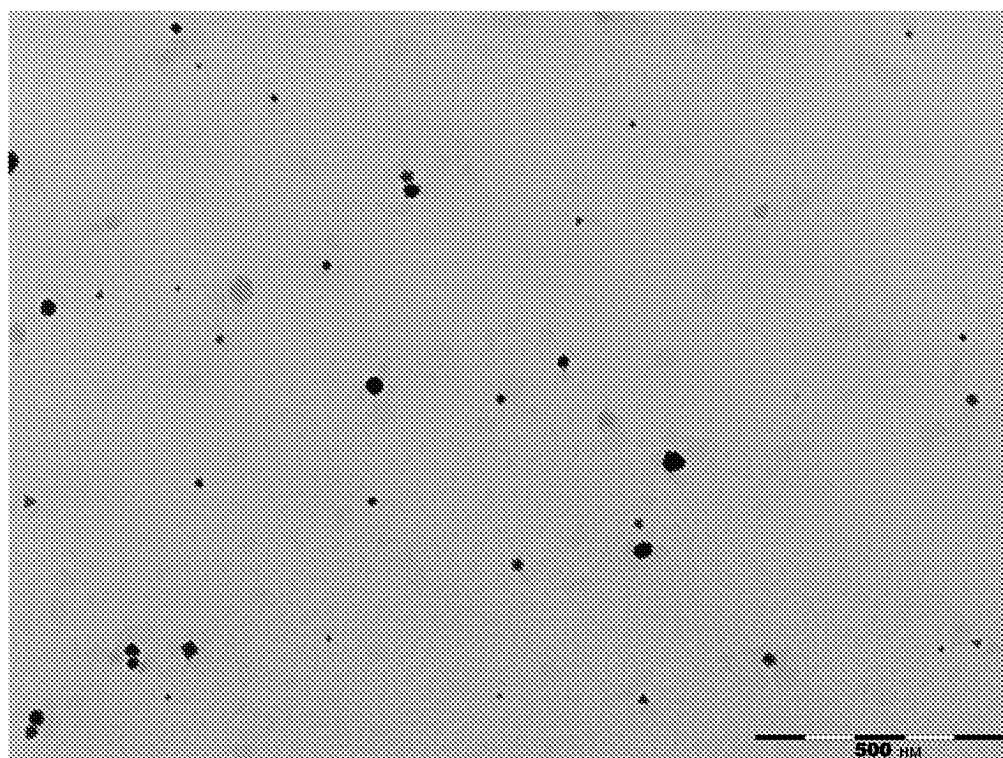
4.07% пропускание



ФИГ. 48с



a1

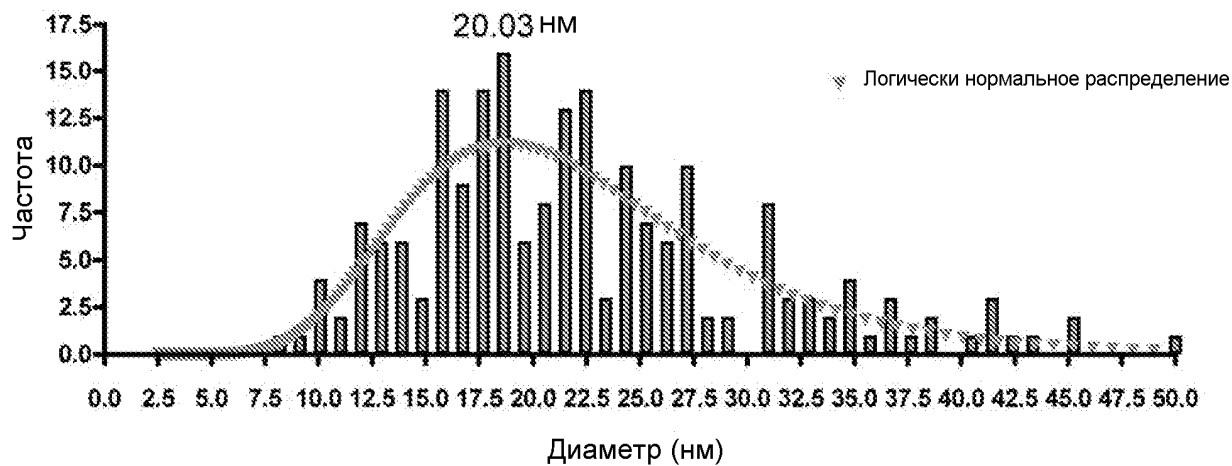


a2

GB-098

ФИГ. 49

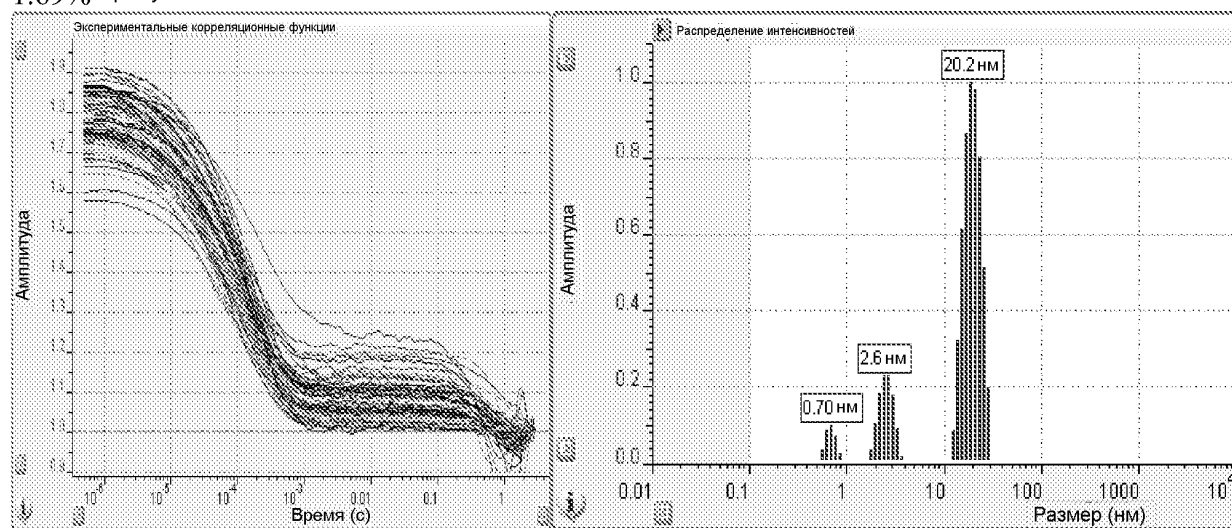
GB-098 Распределение размеров частиц по ТЭМ



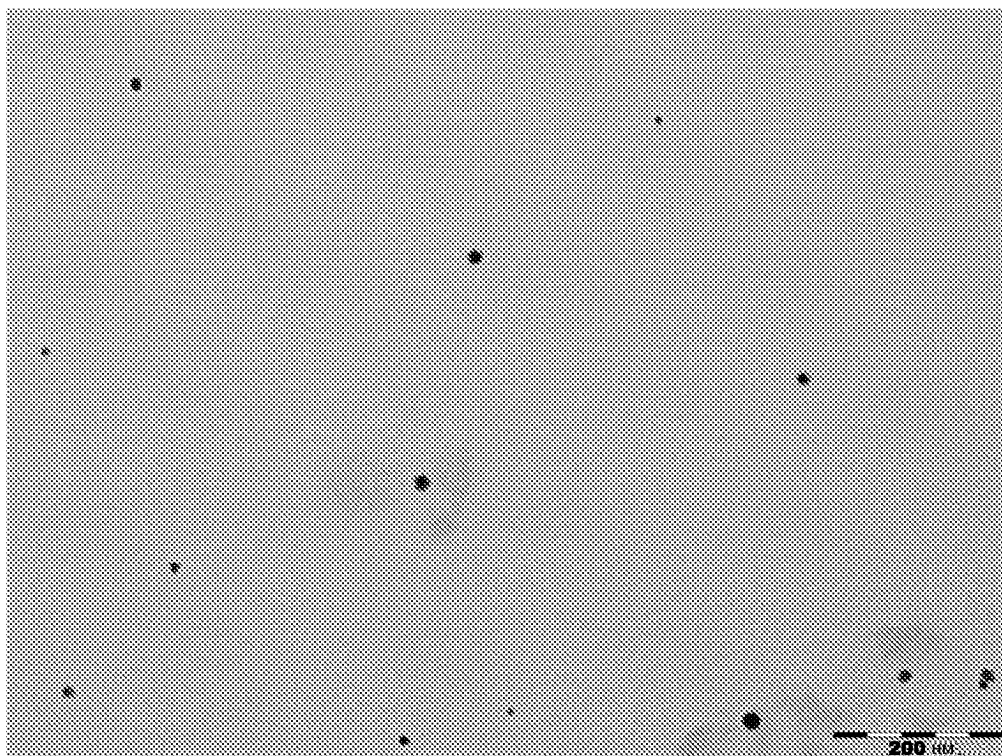
ФИГ. 49b

Gold GB-098

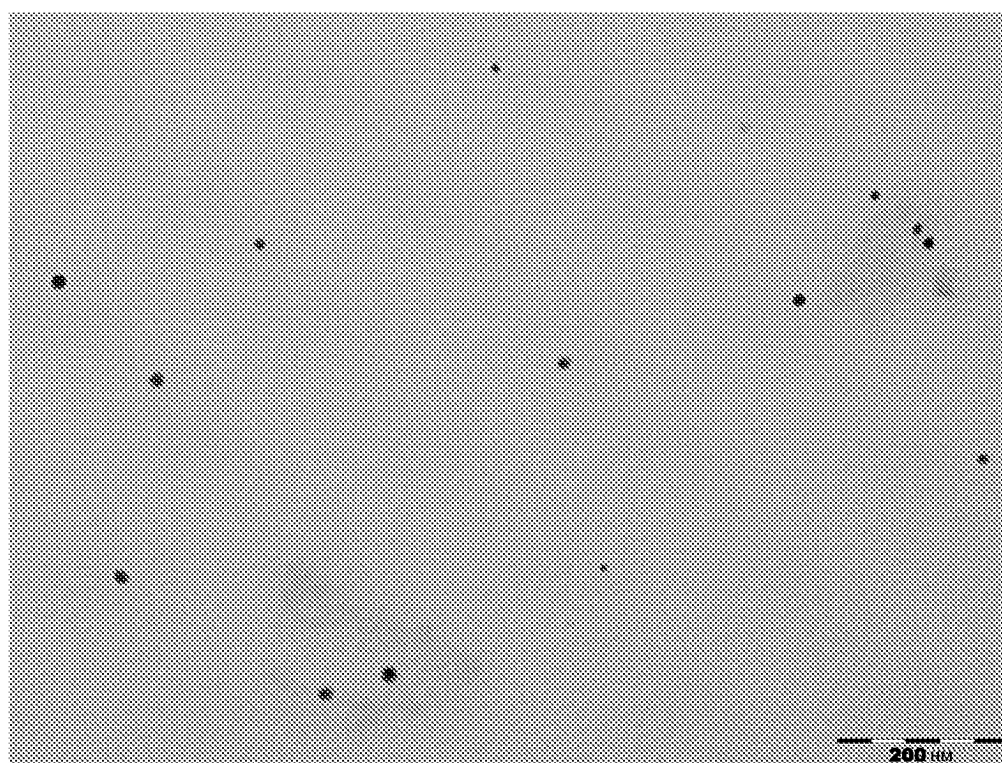
1.69% пропускание



ФИГ. 49с



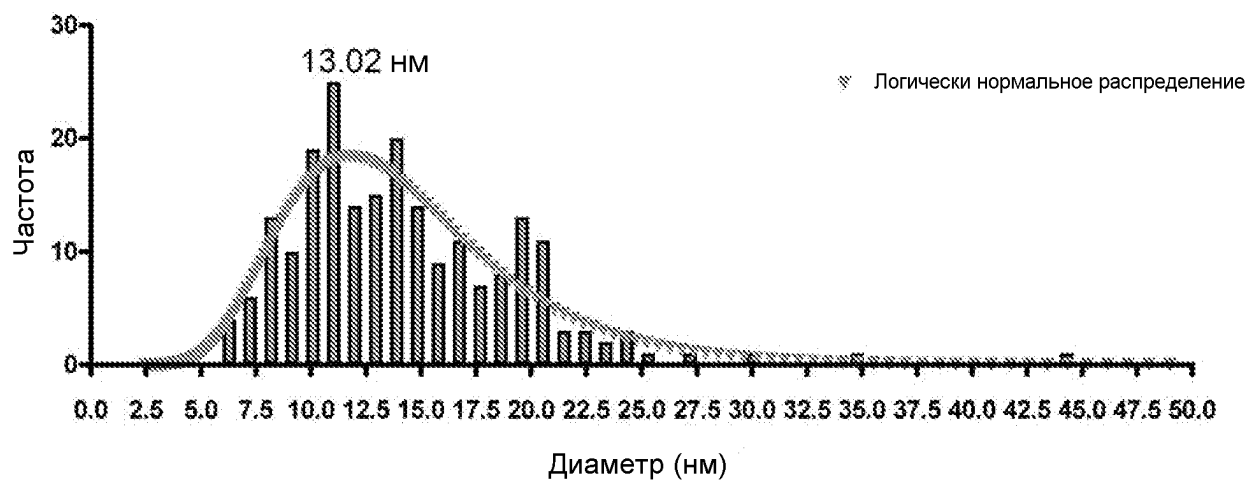
a1



a2

GB-113

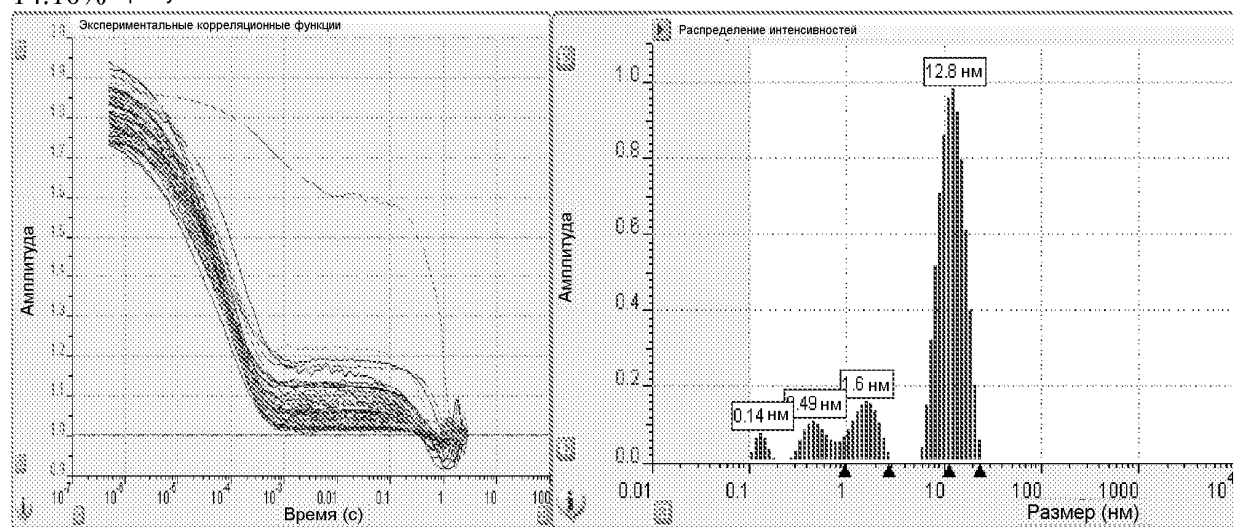
ФИГ. **50**

GB-113 Распределение размеров частиц по ТЭМ

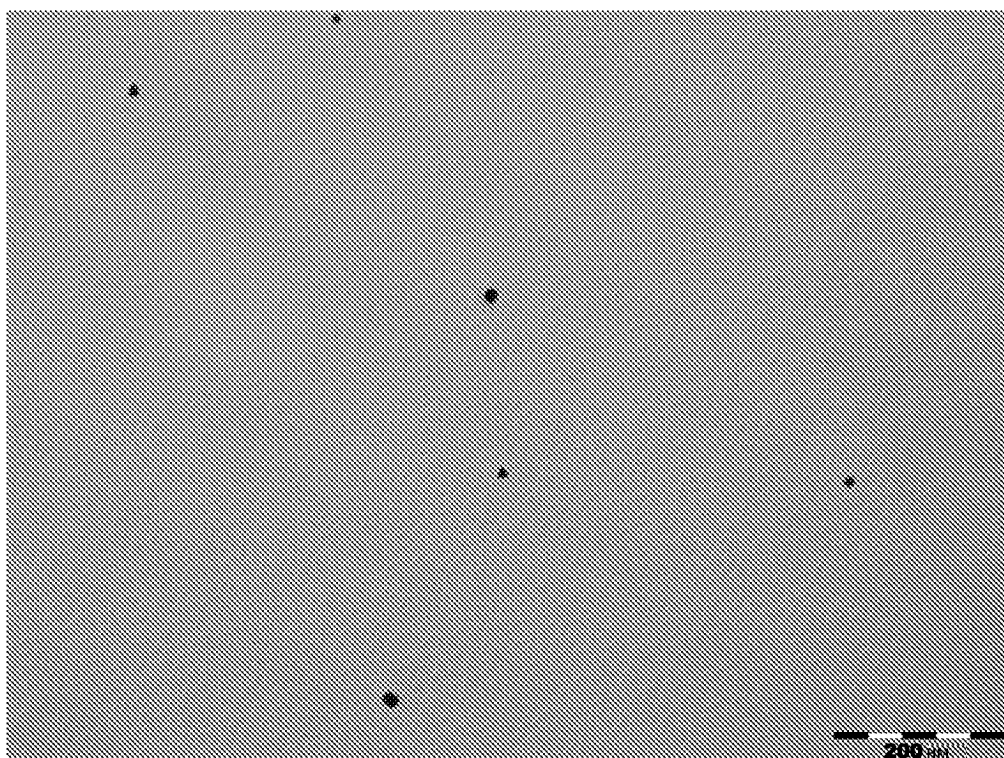
ФИГ. 50b

Gold GB-113

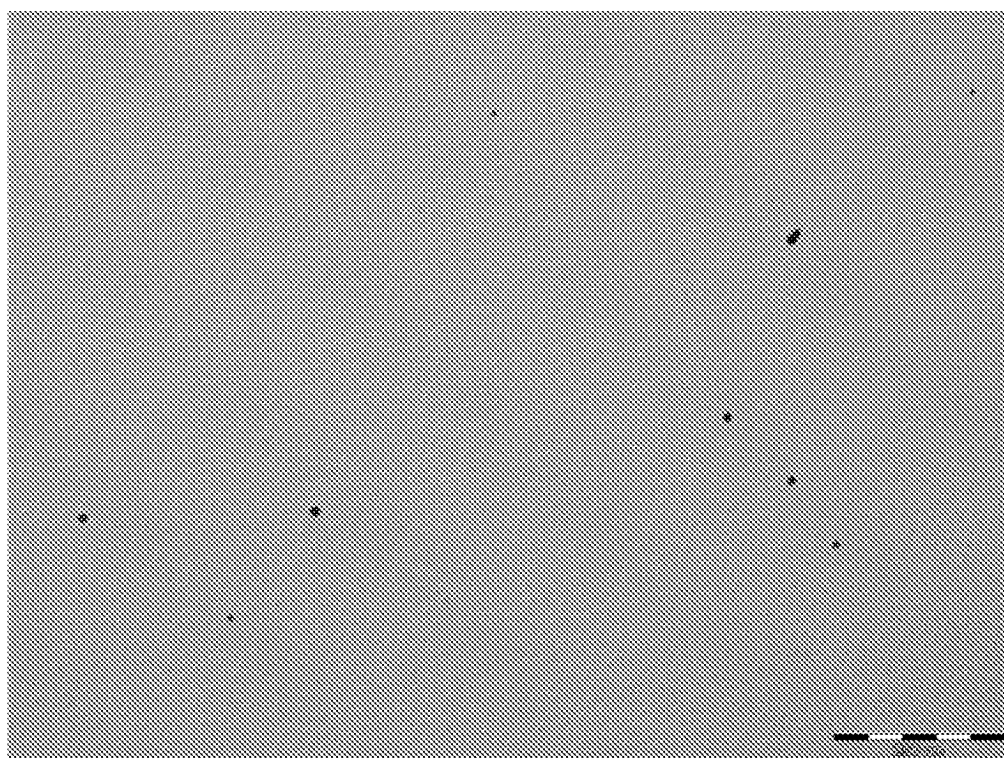
14.10% пропускание



ФИГ. 50c



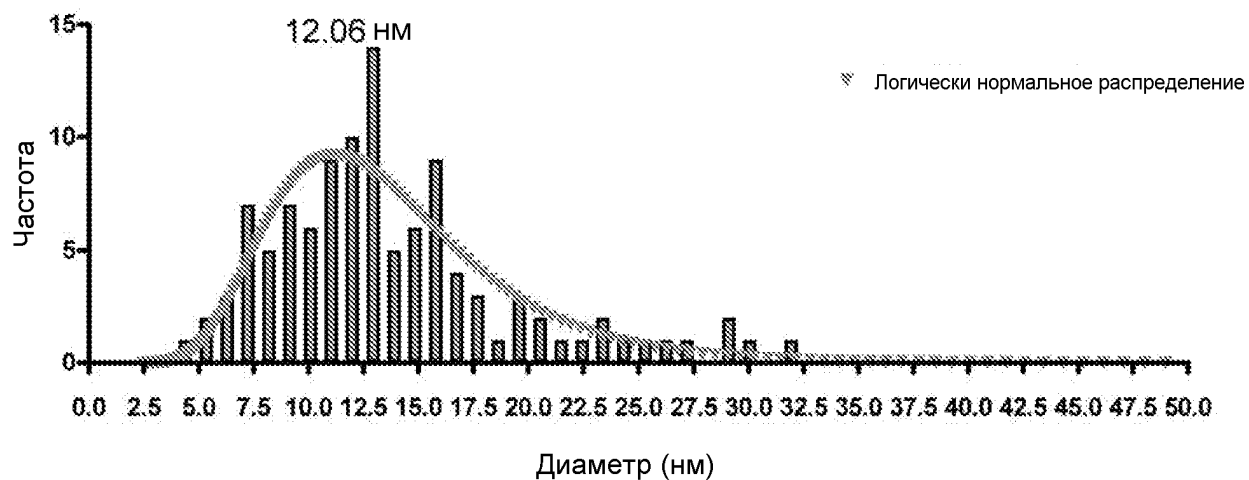
a1



a2

GB-118

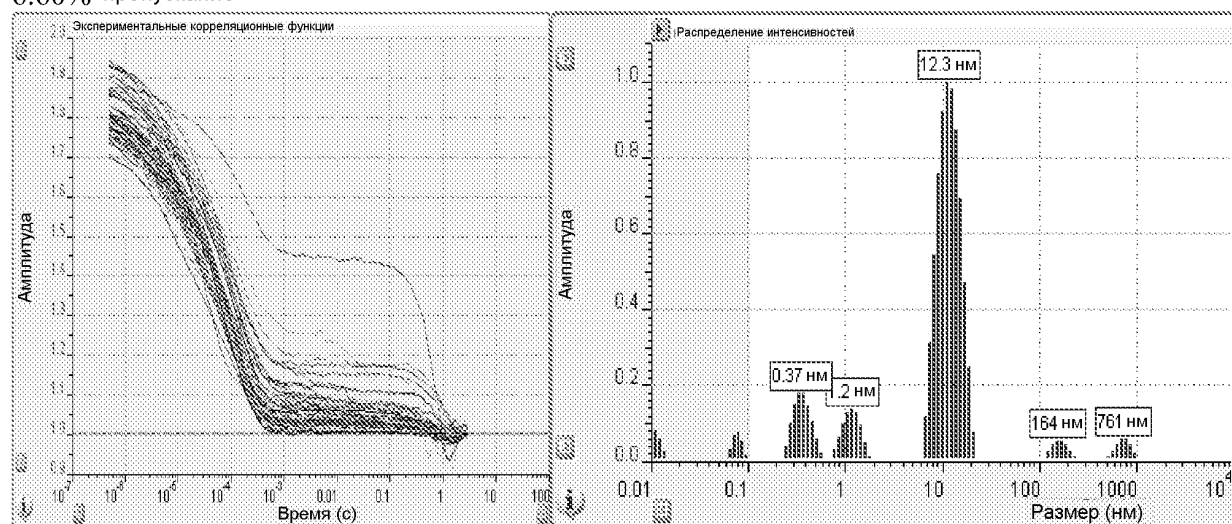
ФИГ. 51

GB-118 Распределение размеров частиц по ТЭМ

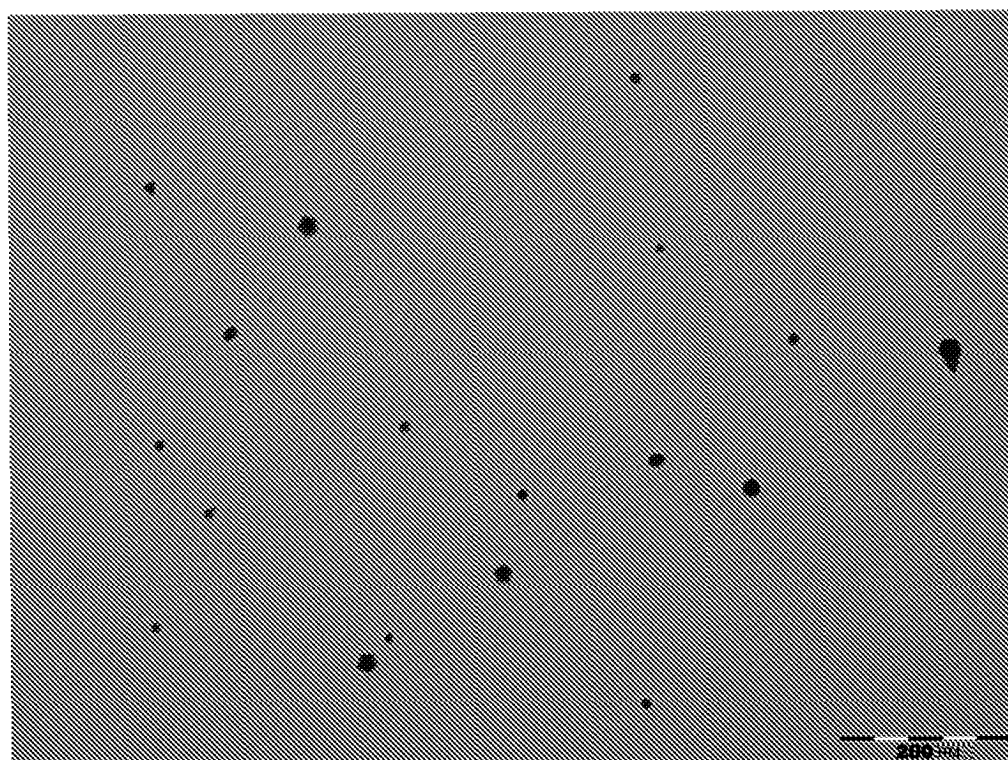
ФИГ. 51b

Gold GB-118

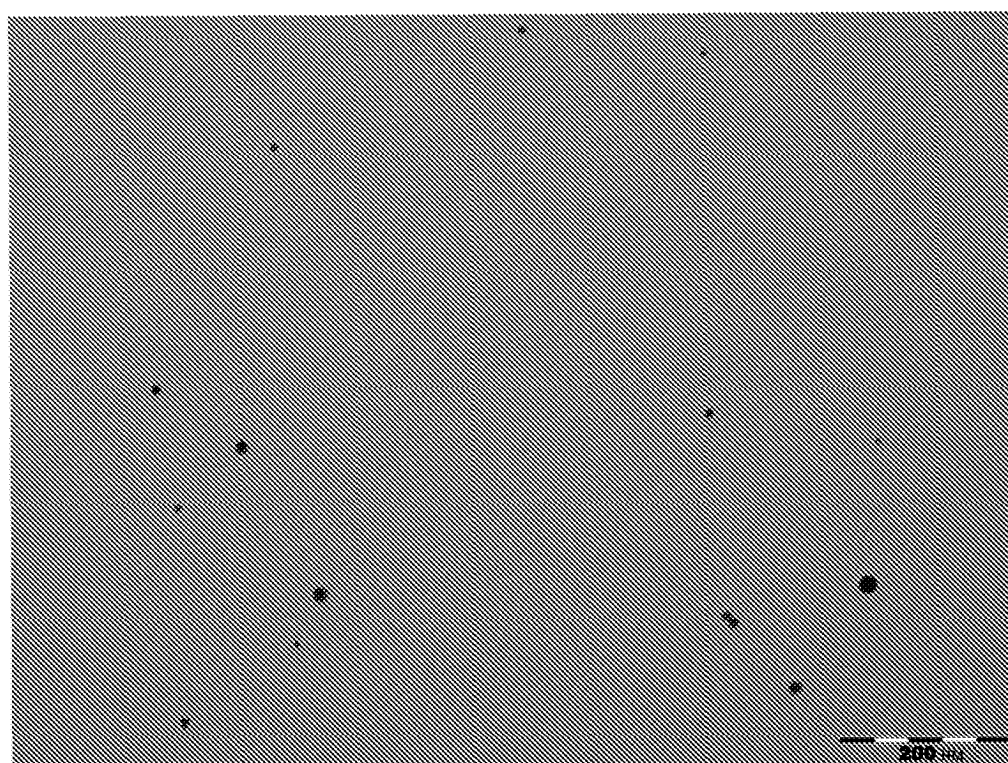
6.60% пропускание



ФИГ. 51с



a1

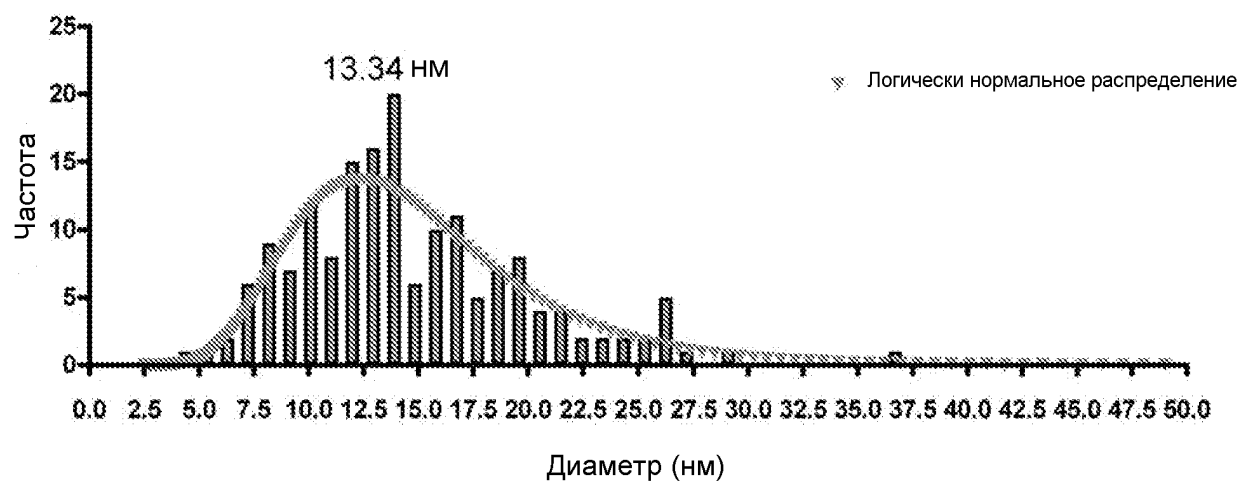


a2

GB-120

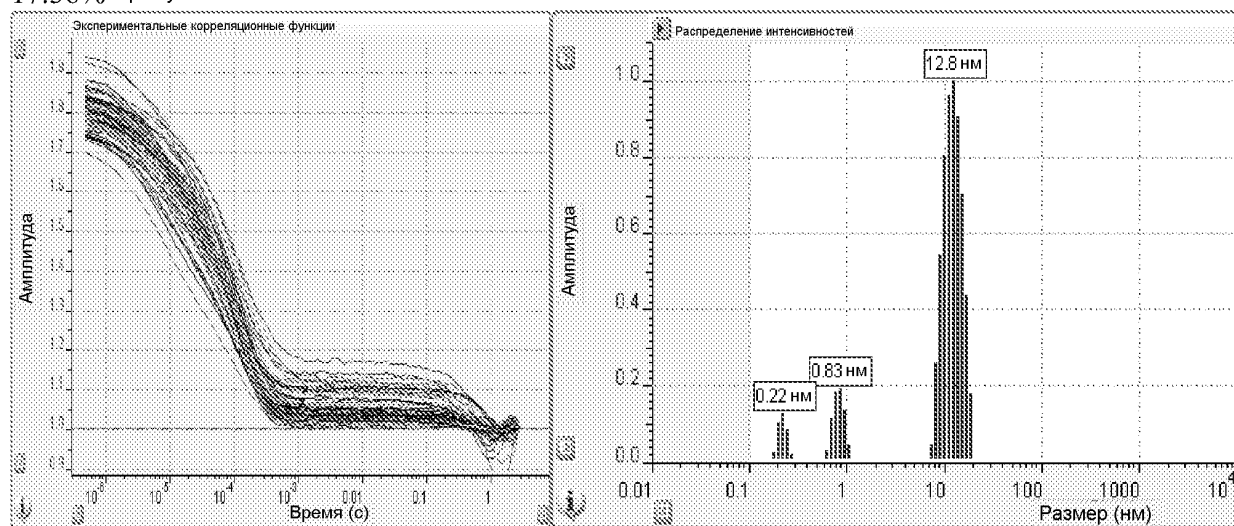
ФИГ. 52

GB-120 Распределение размеров частиц по ТЭМ

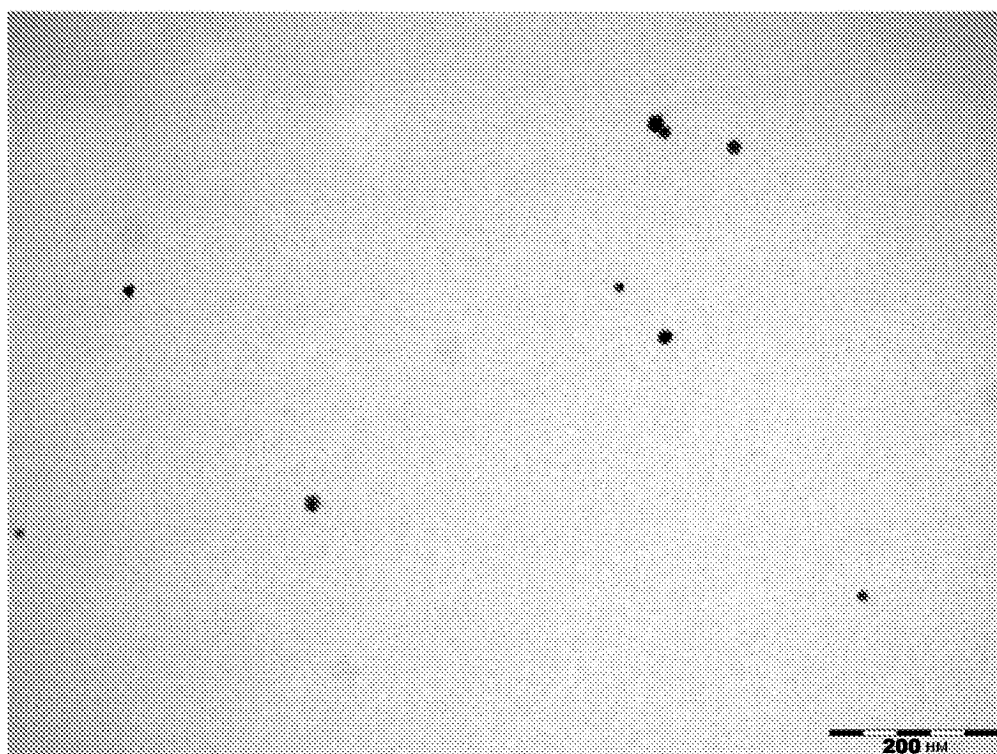


ФИГ. 52b

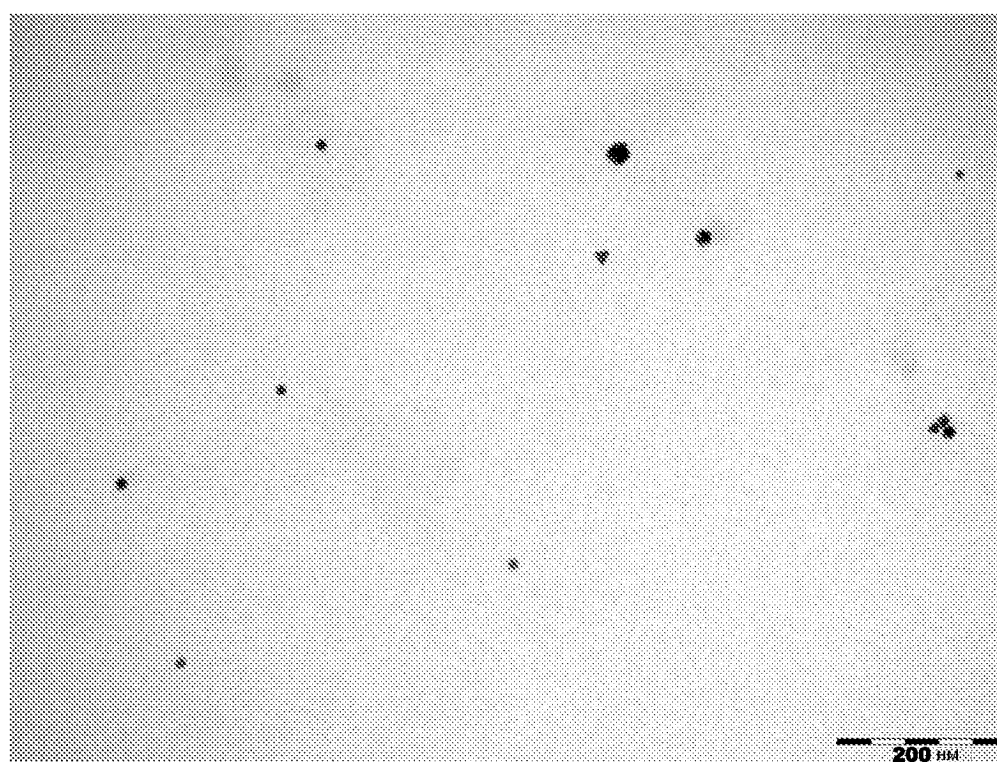
Gold GB-120
17.36% пропускание



ФИГ. 52c



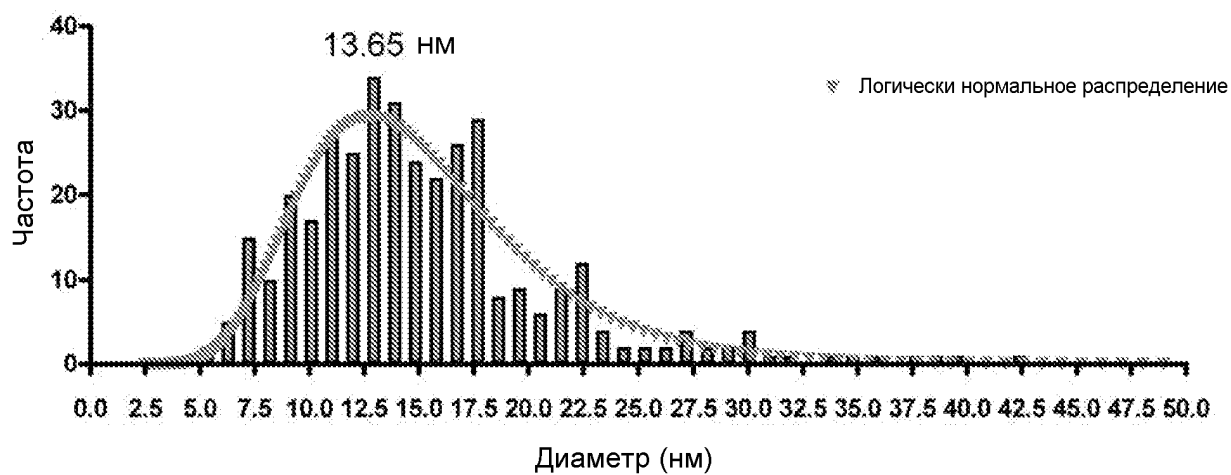
a1



a2

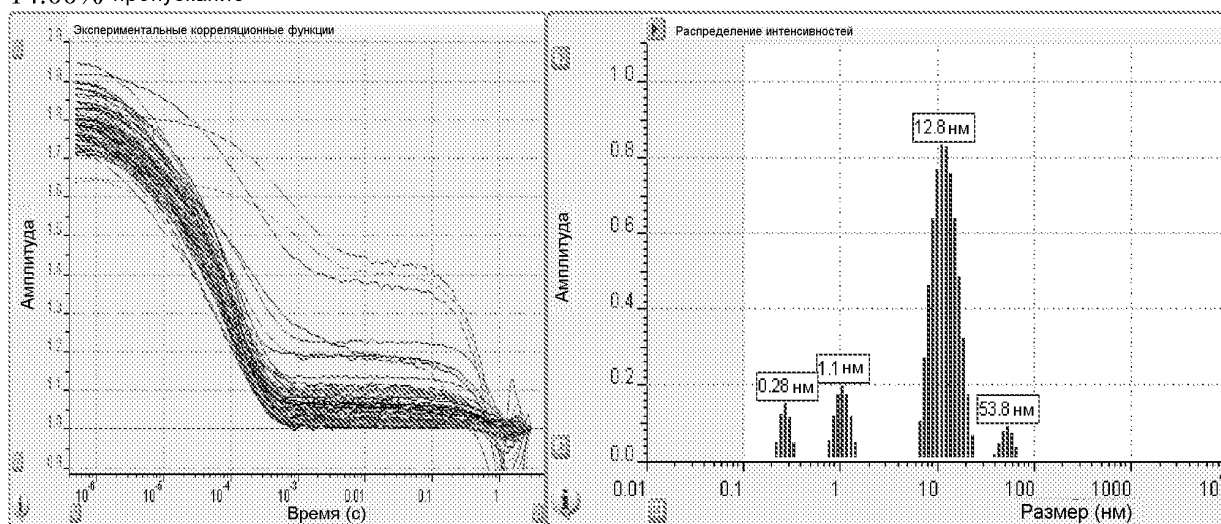
GB-123

ФИГ. 53

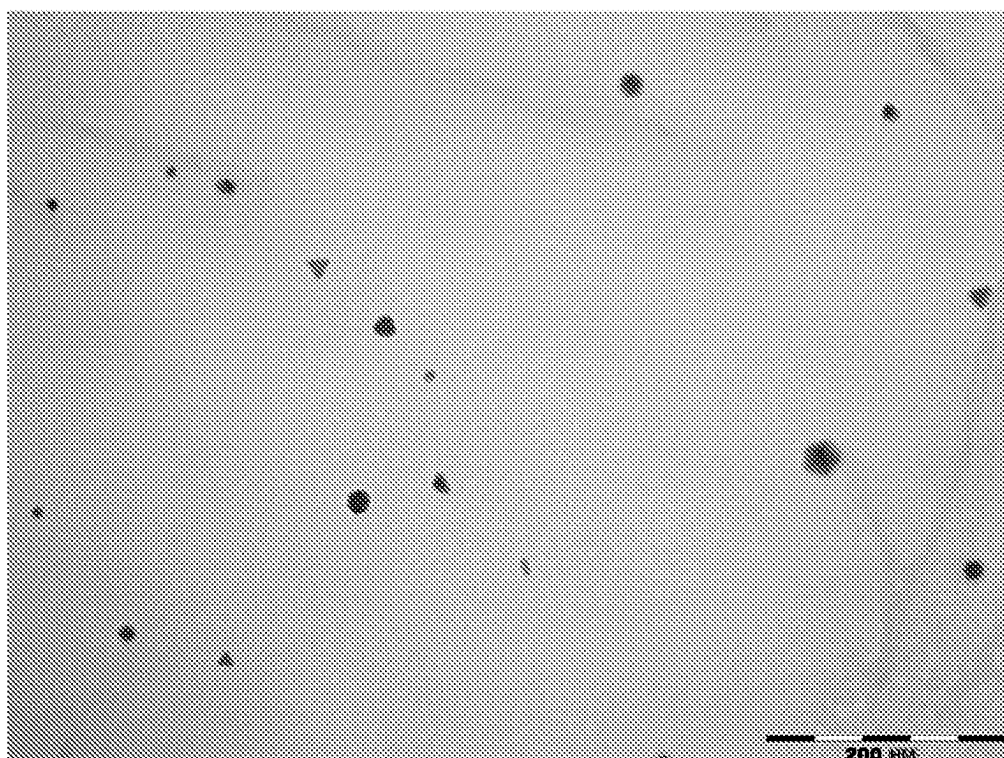
GB-123 Распределение размеров частиц по ТЭМ

ФИГ. 53b

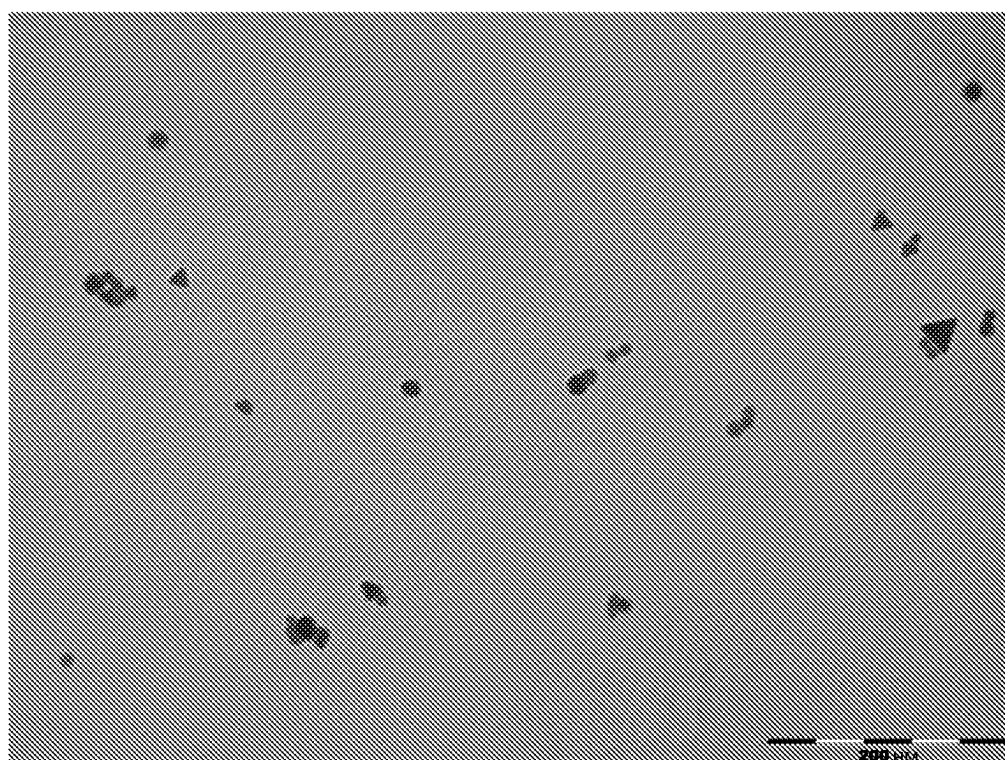
Gold GB-123
14.00% пропускание



ФИГ. 53c



a1

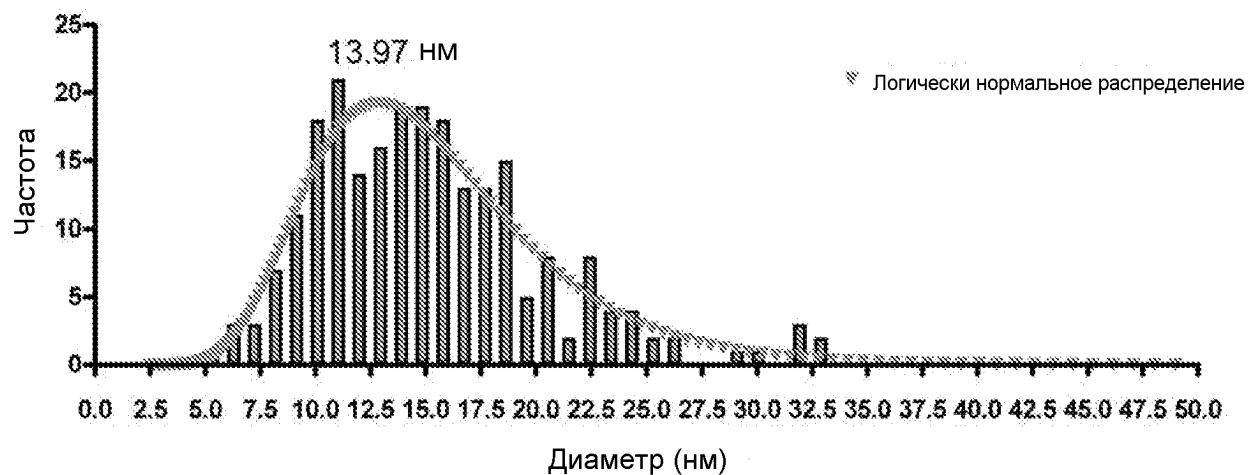


a2

GB-139

ФИГ. 54

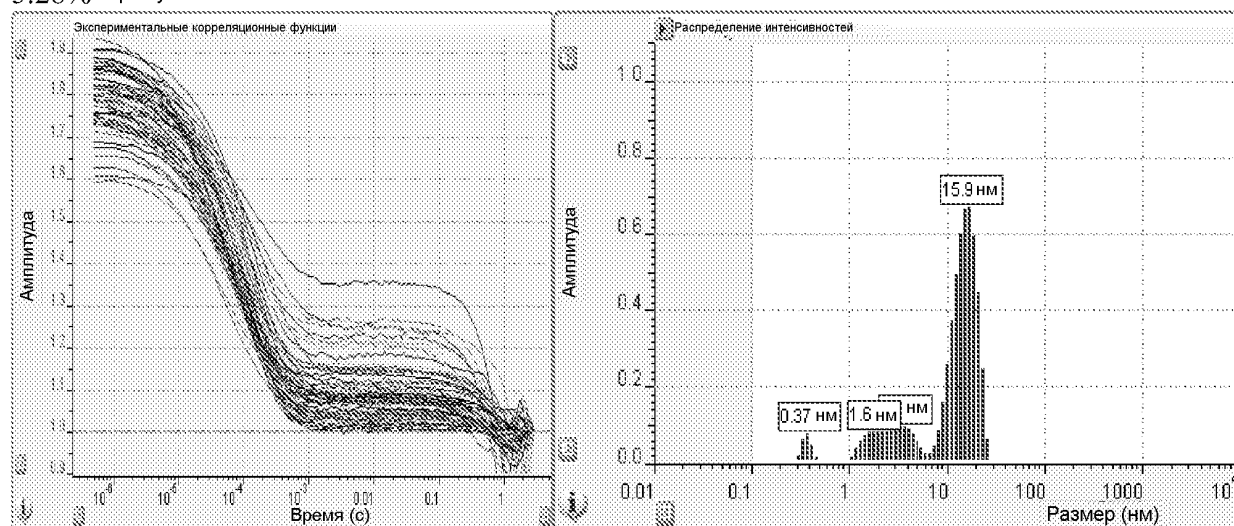
GB-139 Распределение размеров частиц по ТЭМ



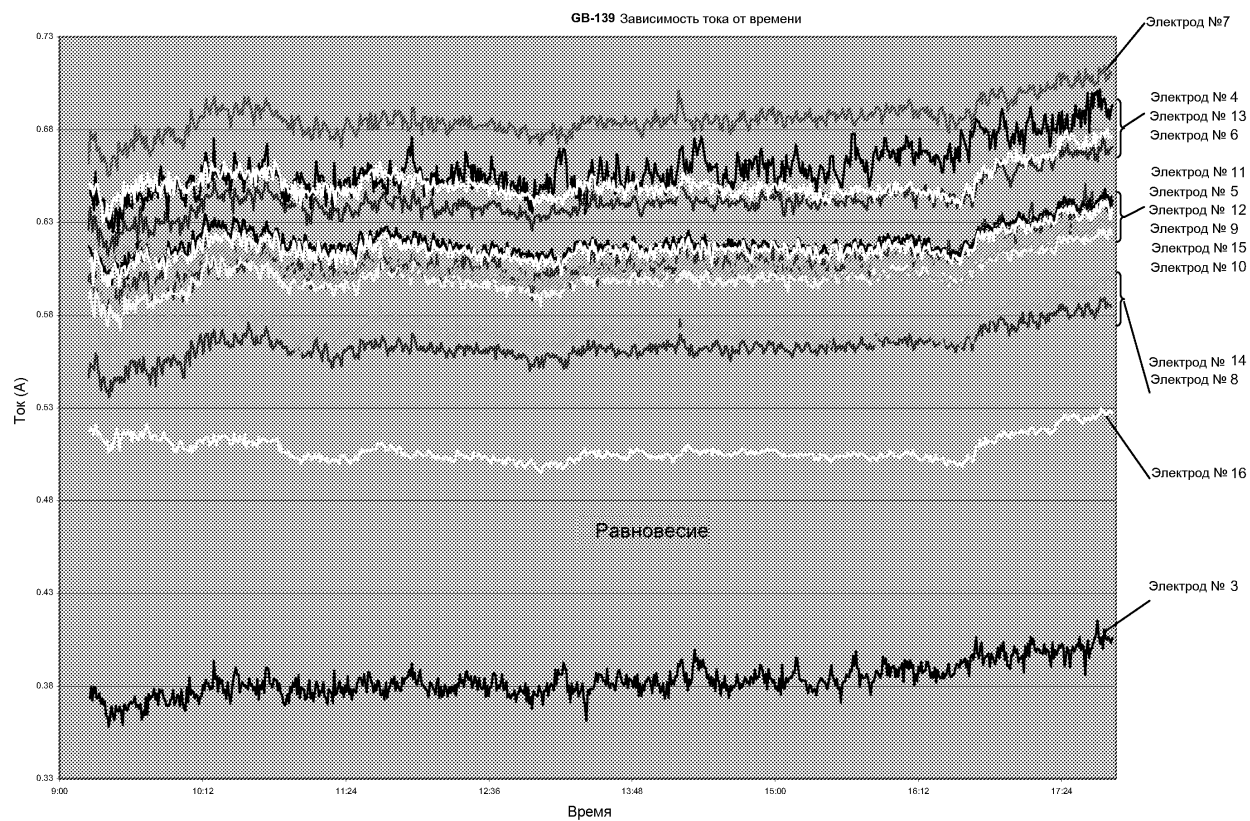
ФИГ. 54b

Gold GB-139

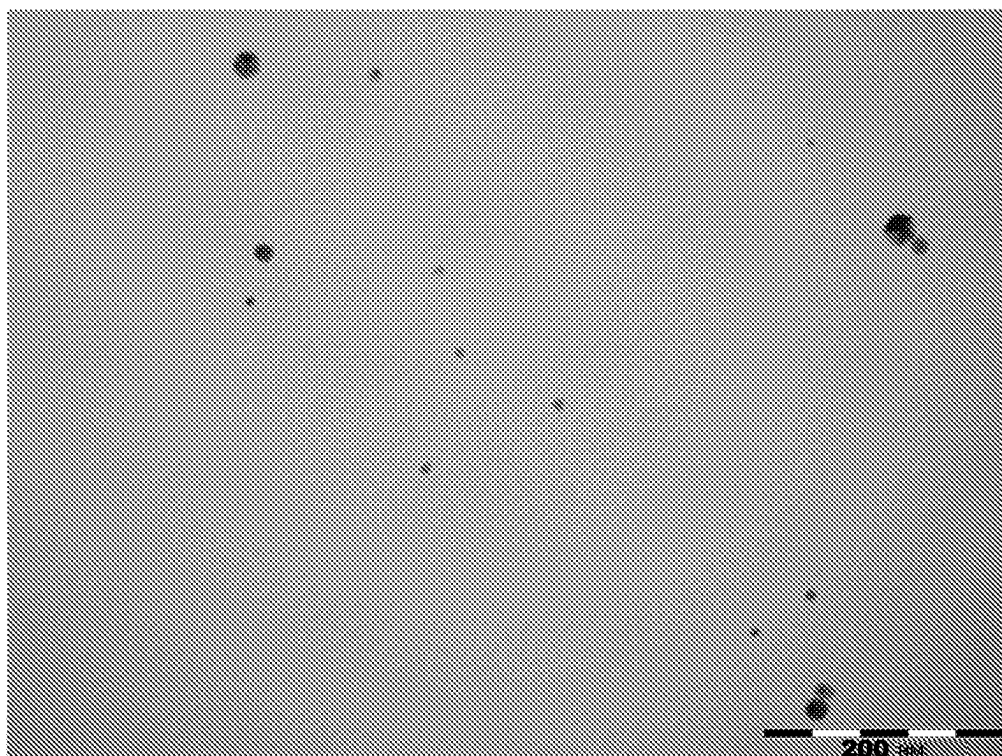
5.28% пропускание



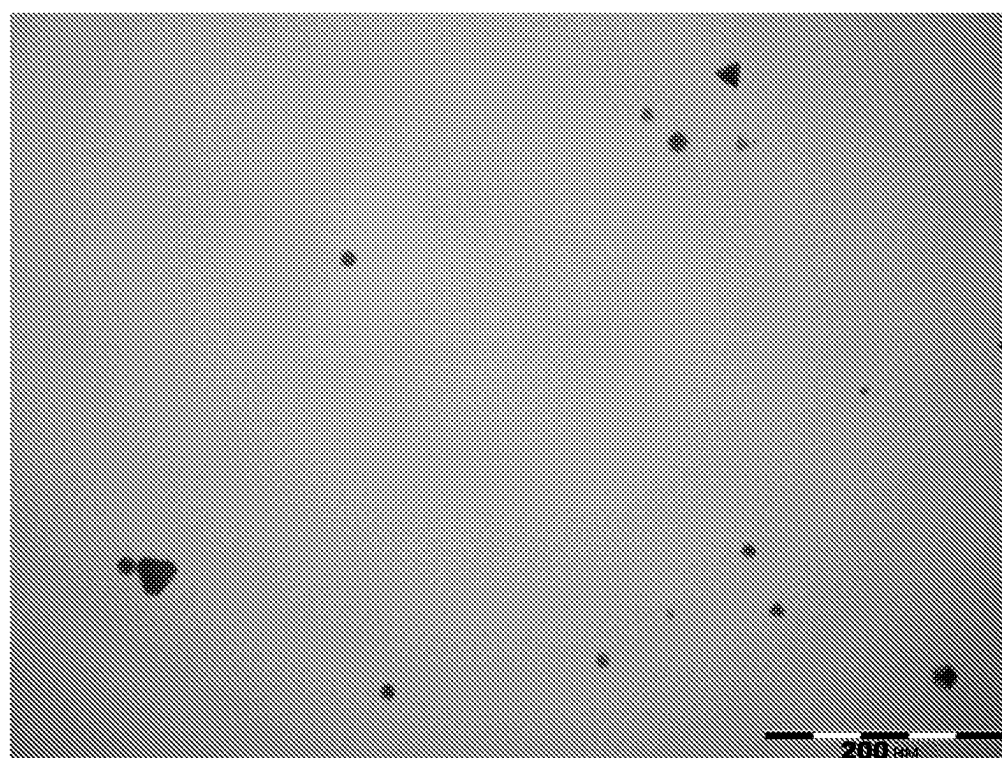
ФИГ. 54с



ФИГ. 54d



a1

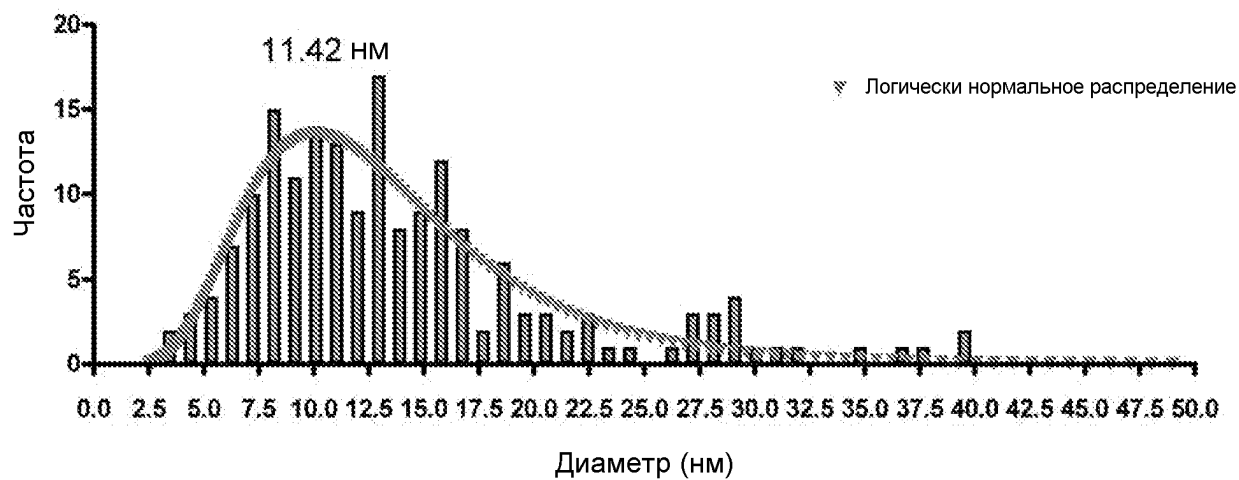


a2

GB-141

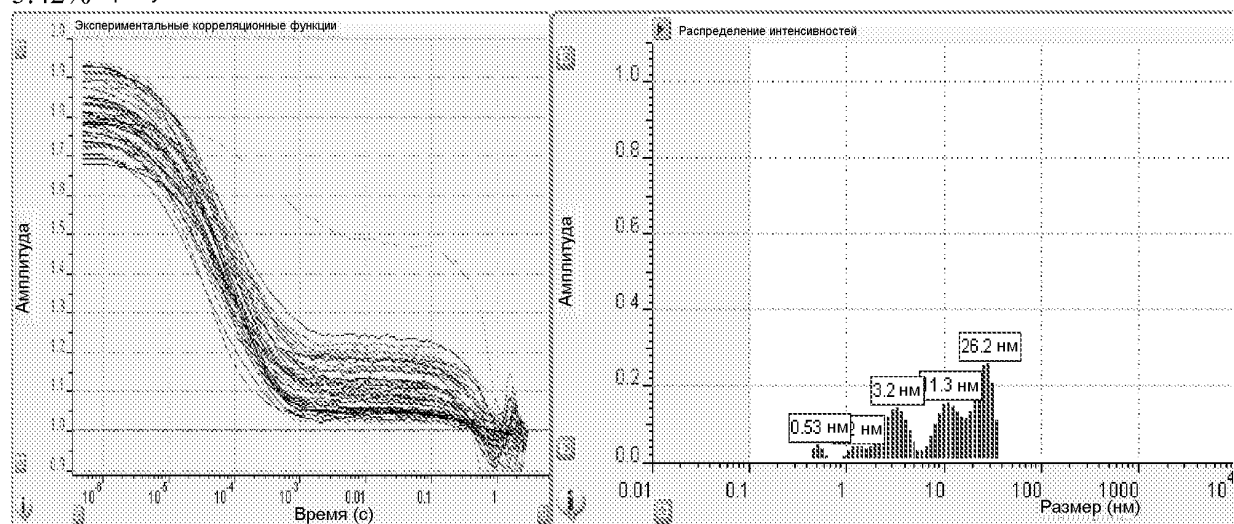
ФИГ. 55

GB-141 Распределение размеров частиц по ТЭМ



ФИГ. 55b

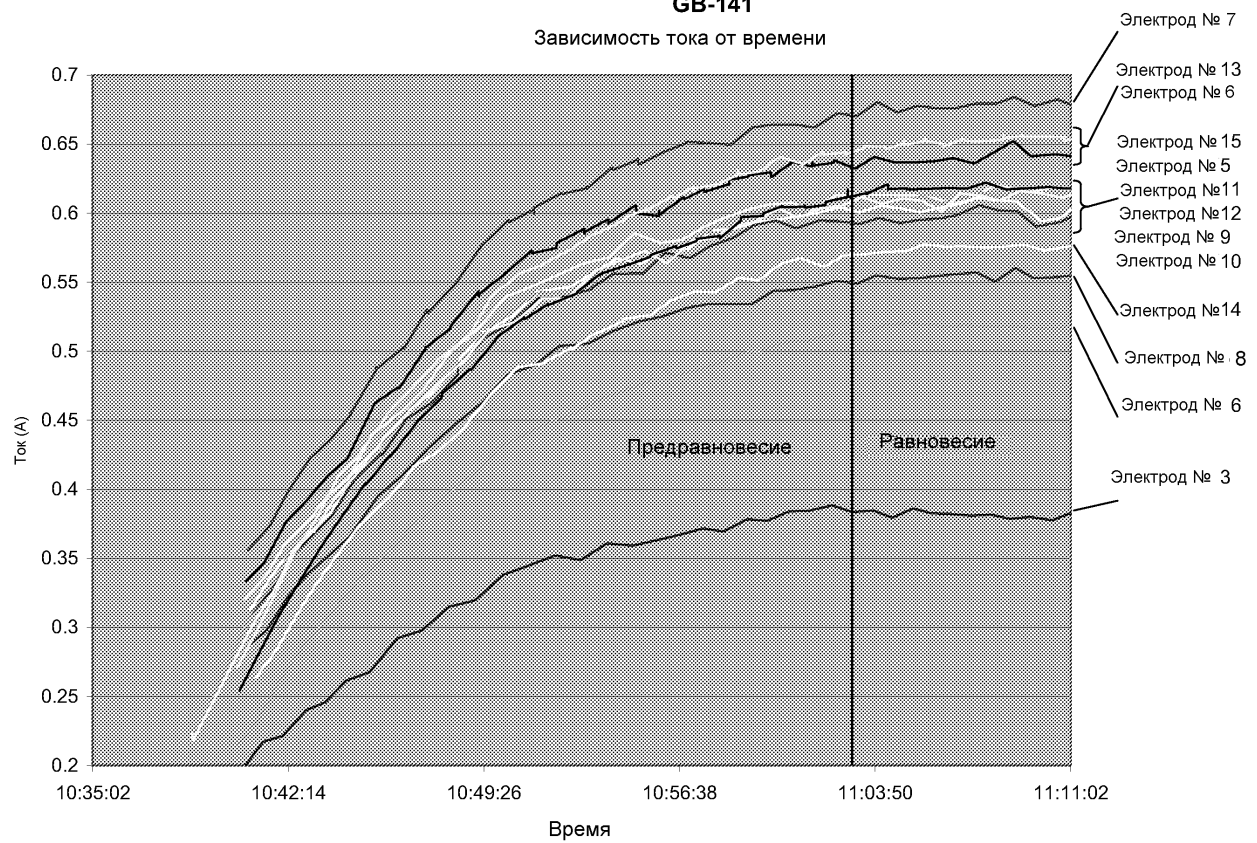
Gold GB-141
5.42% пропускание



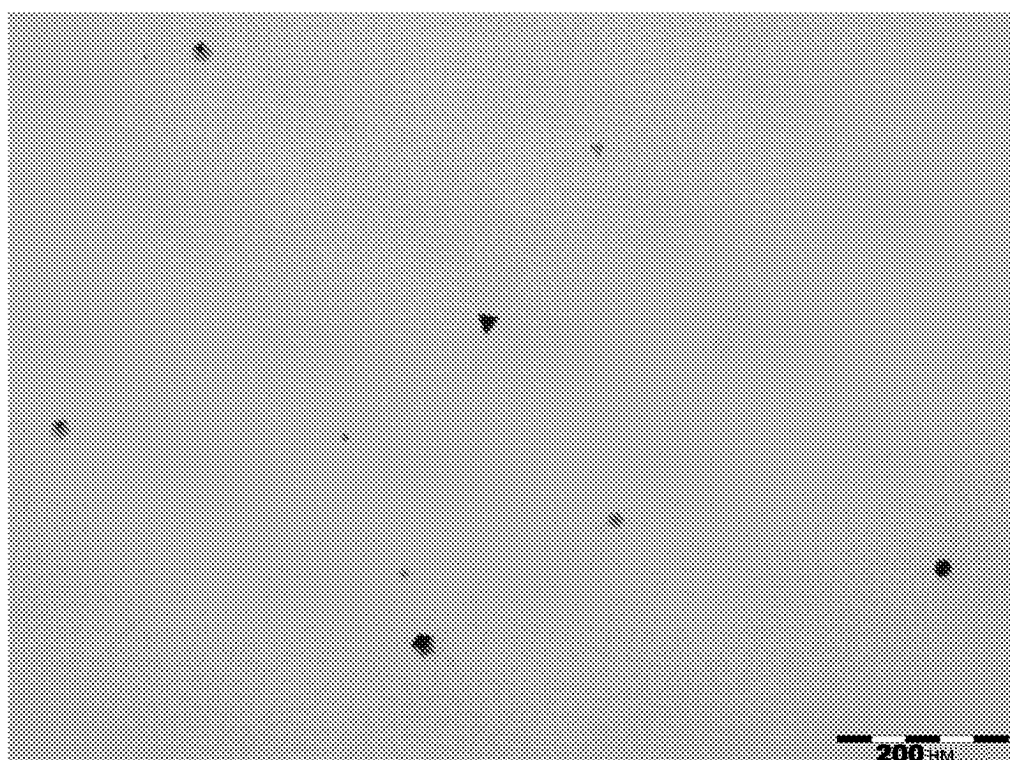
ФИГ. 55c

GB-141

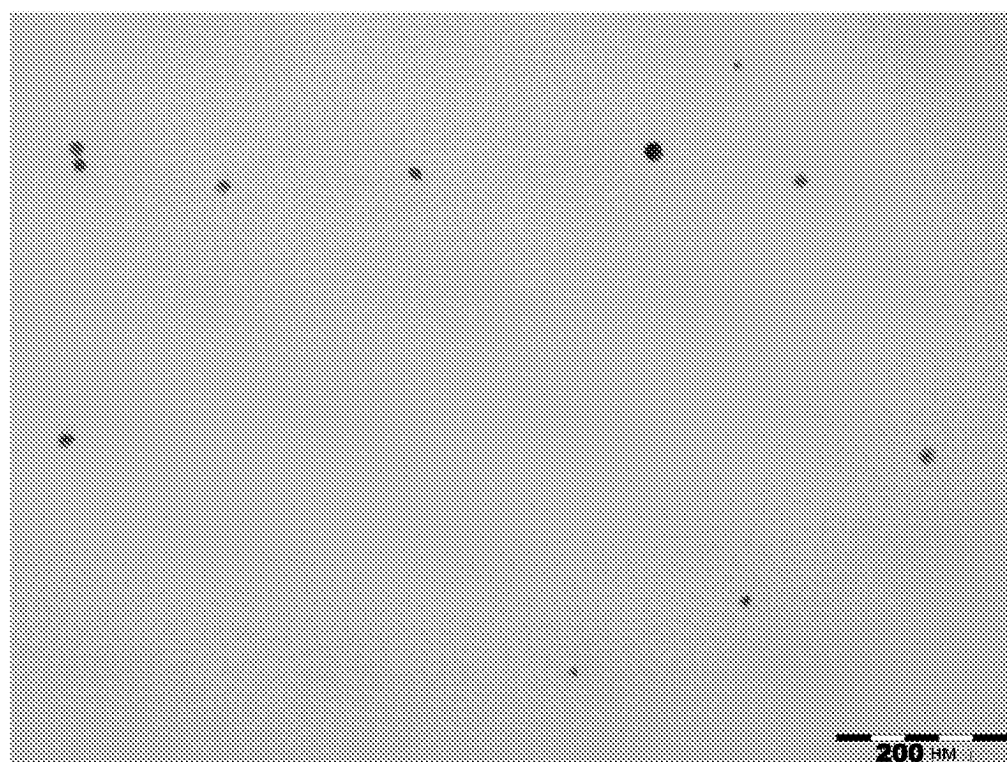
Зависимость тока от времени



ФИГ. 55d



a1

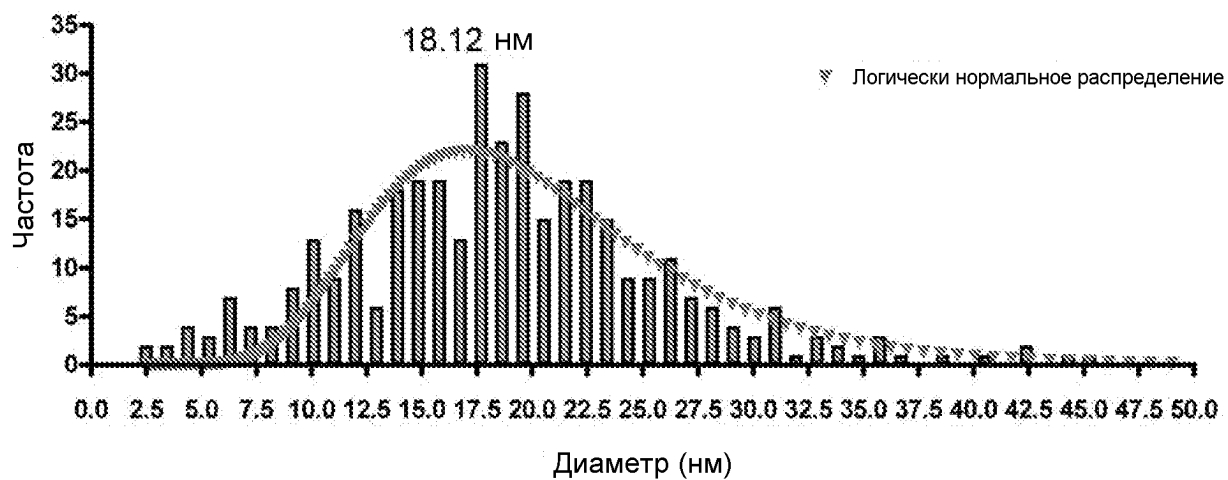


a2

GB-144

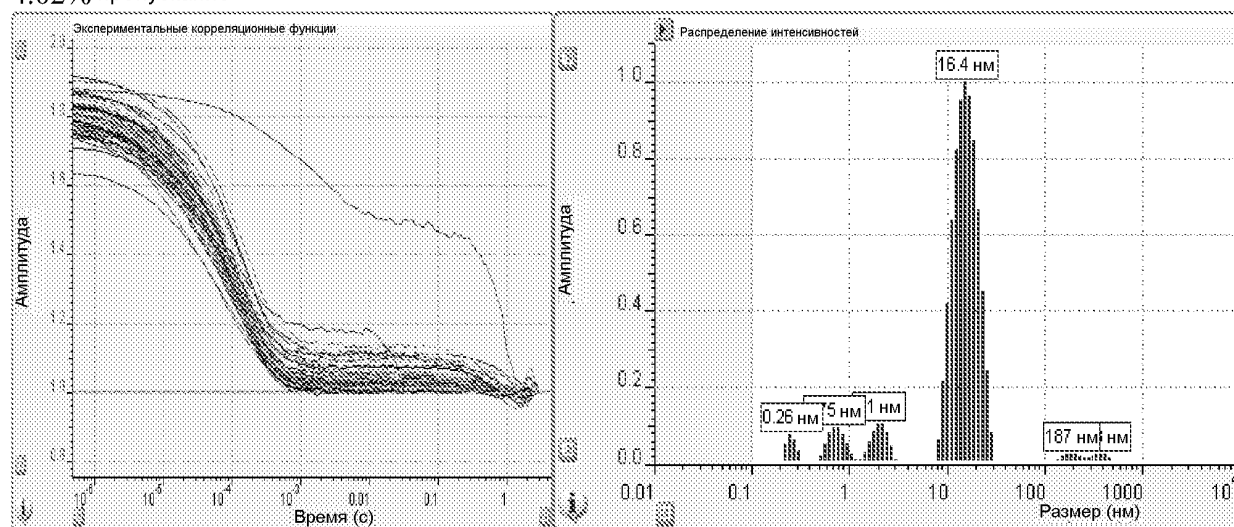
ФИГ. 56

GB-144 Распределение размеров частиц по ТЭМ



ФИГ. 56b

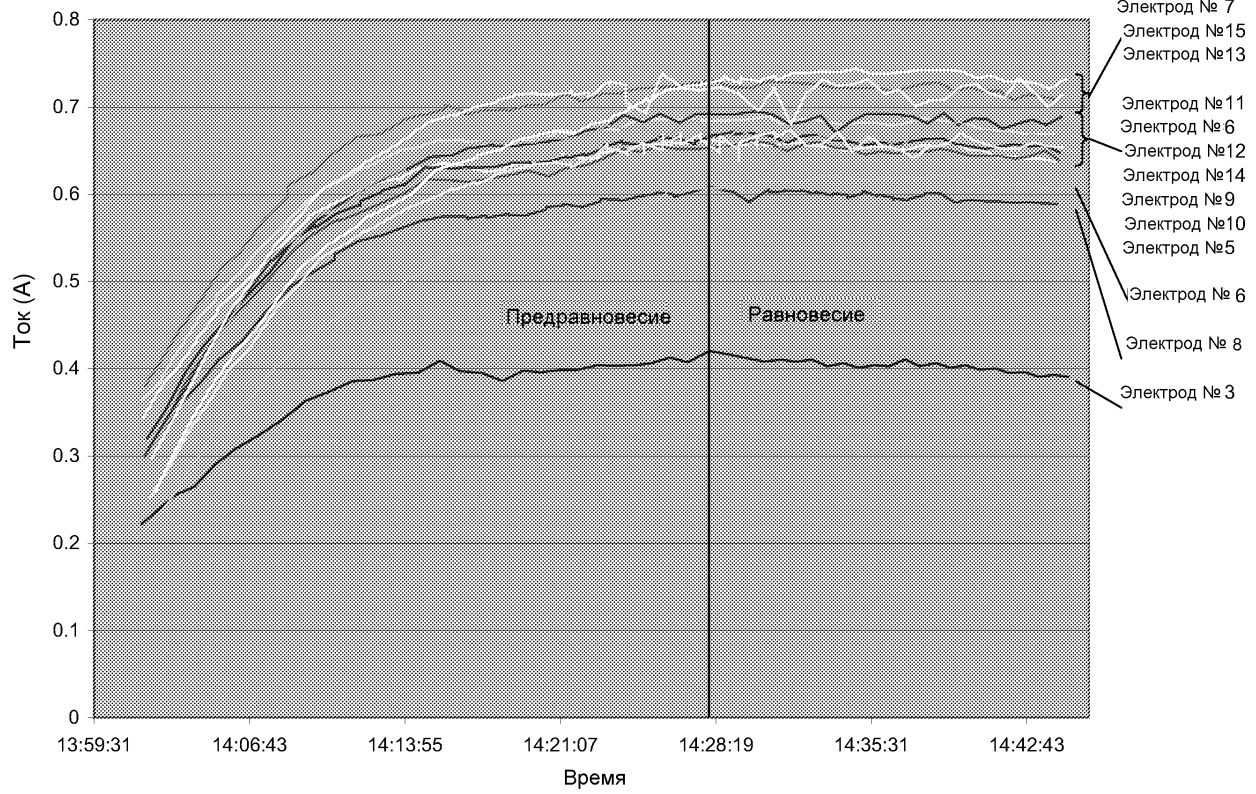
Gold GB-144
4.02% пропускание



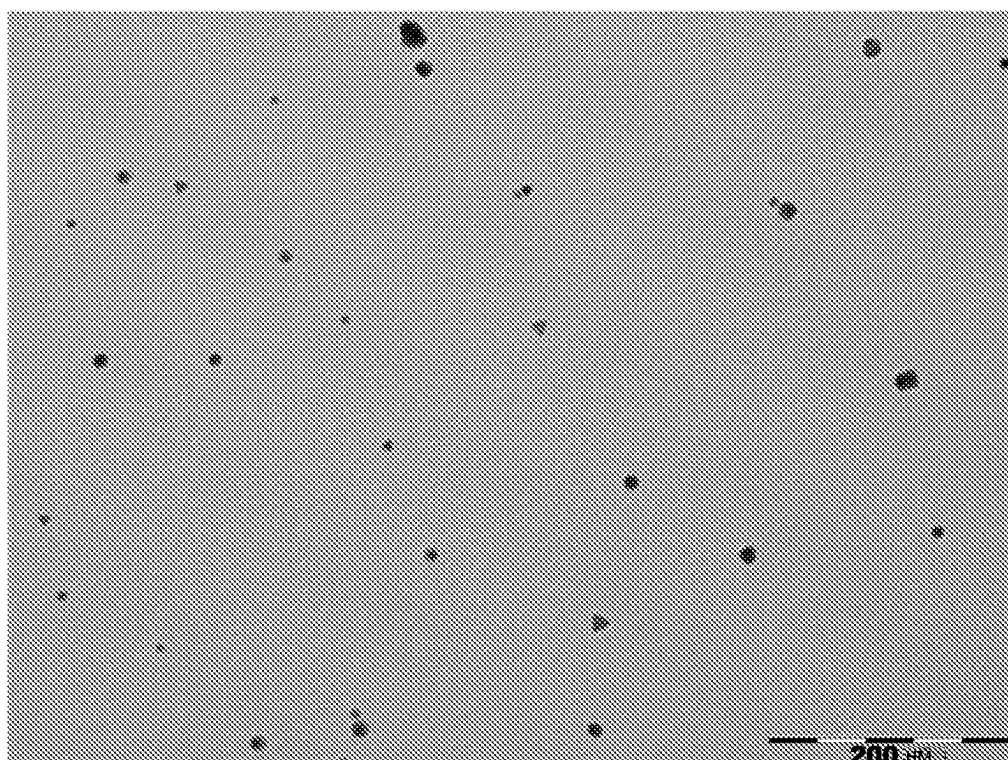
ФИГ. 56с

GB-144

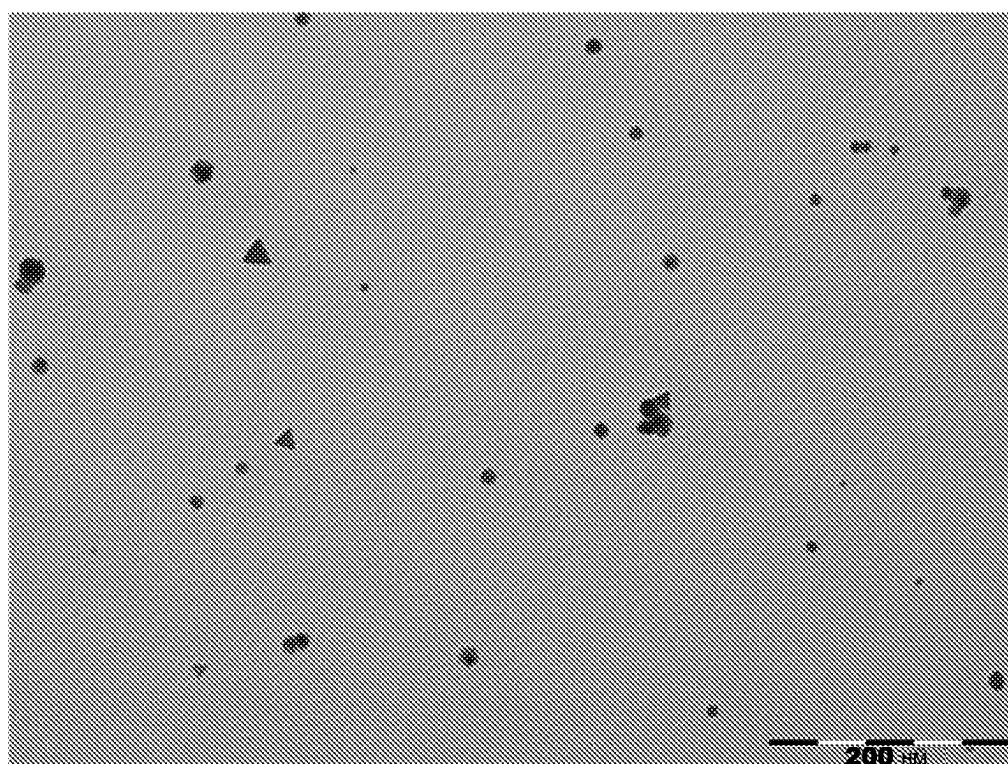
Зависимость тока от времени



ФИГ. 56d



a1

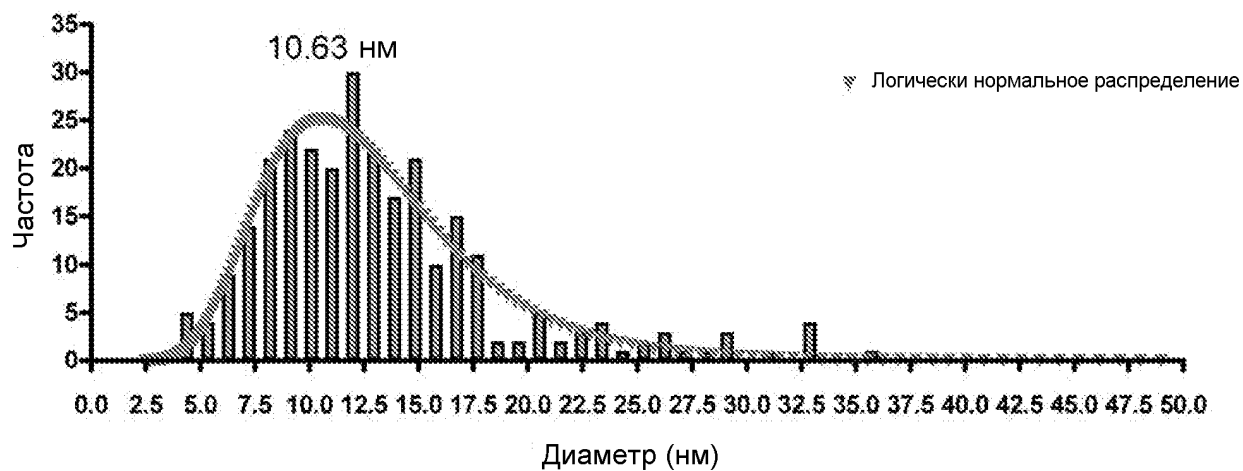


a2

GB-079

ФИГ. 57

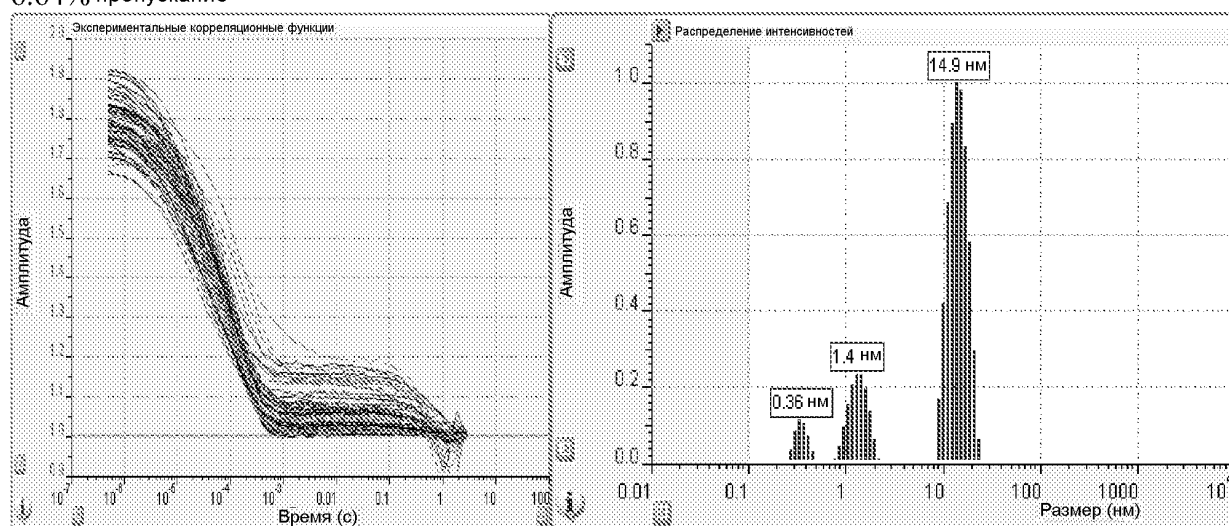
GB-079 Распределение размеров частиц по ТЭМ



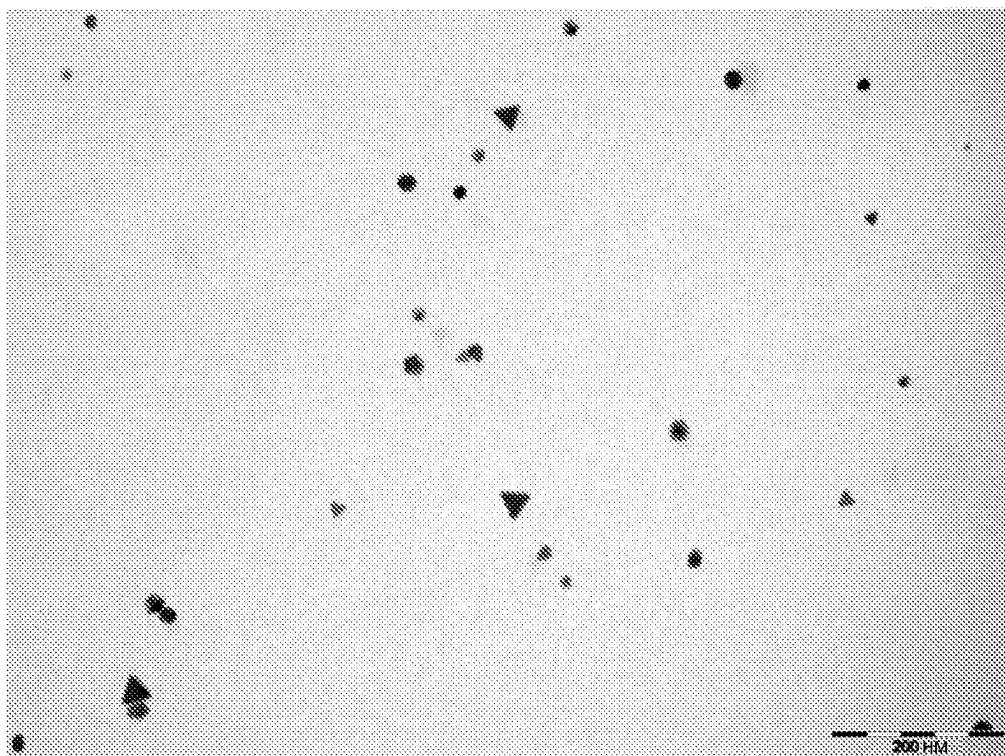
ФИГ. 57b

Gold GB-079

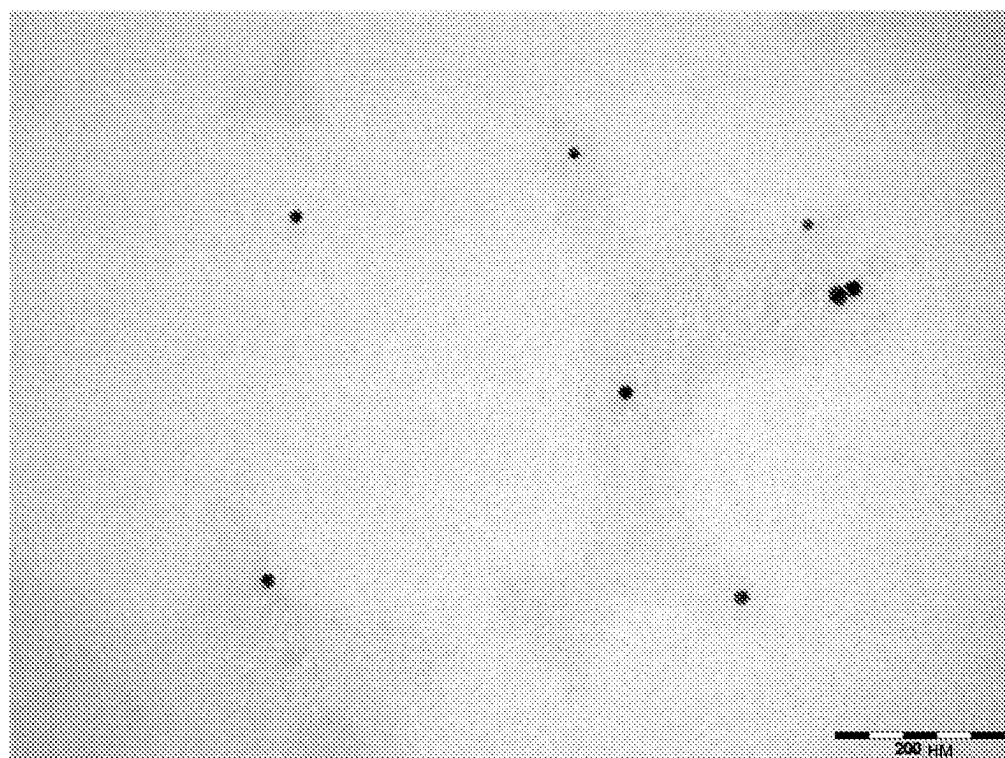
6.64% пропускание



ФИГ. 57c



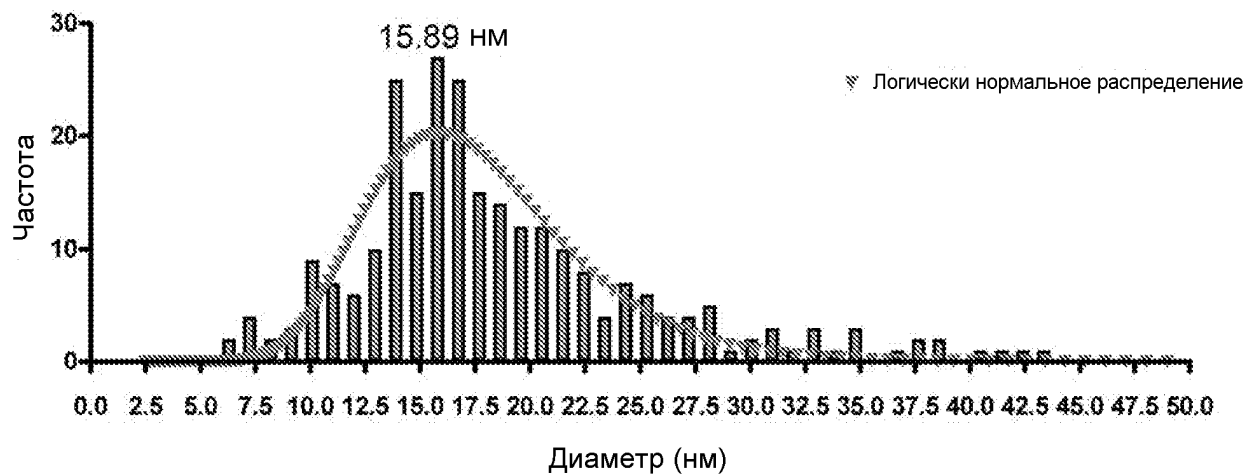
a1



a2

GB-089

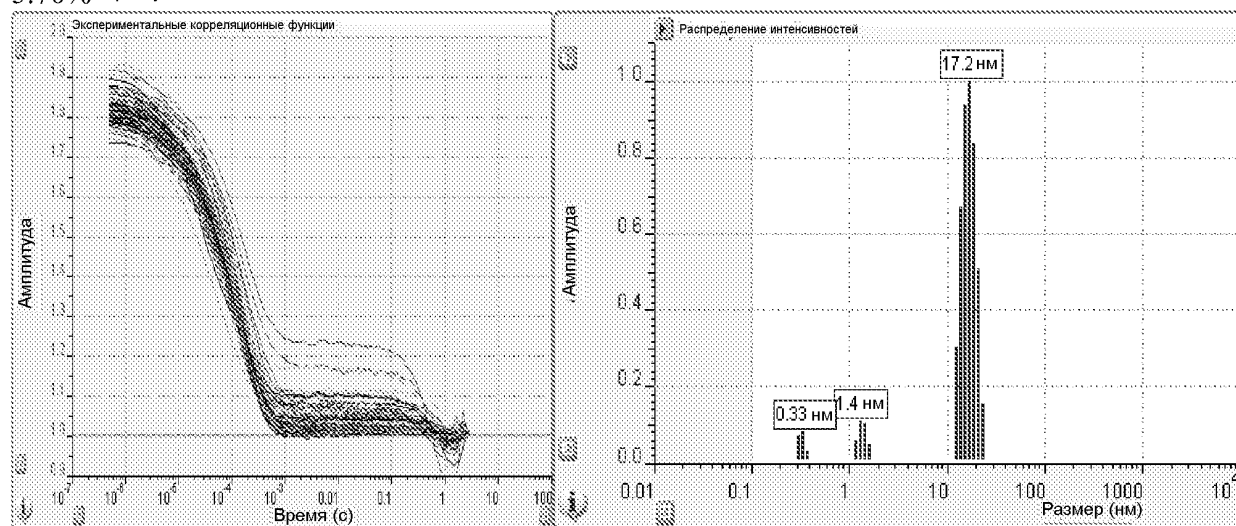
ФИГ. 58

GB-089 Распределение размеров частиц по ТЭМ

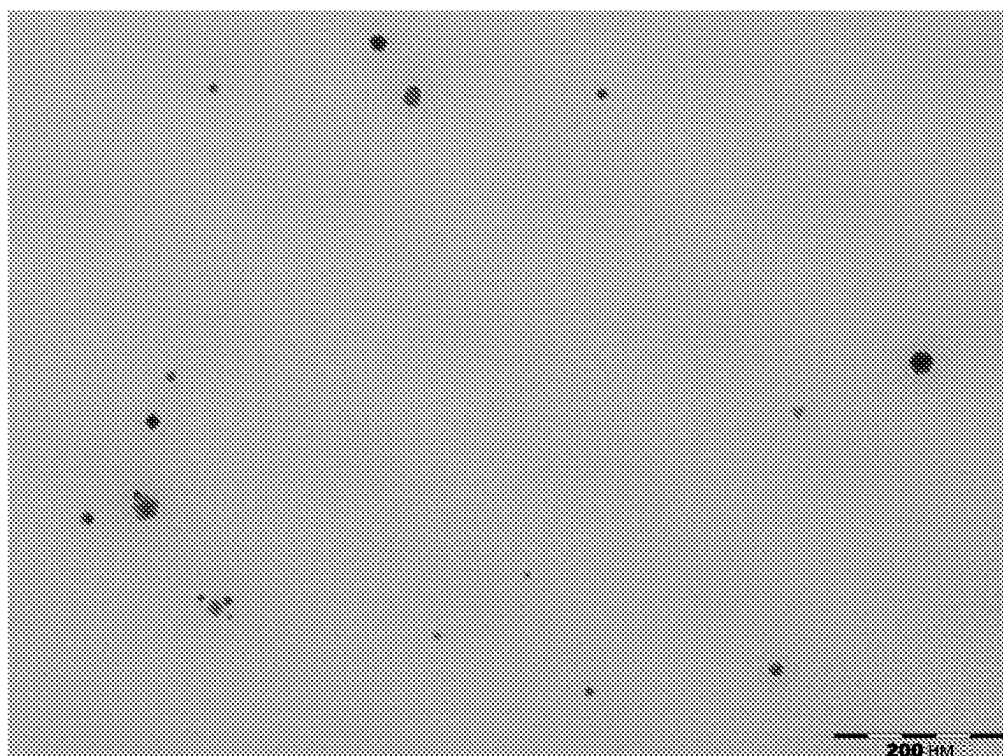
ФИГ. 58b

Gold GB-089

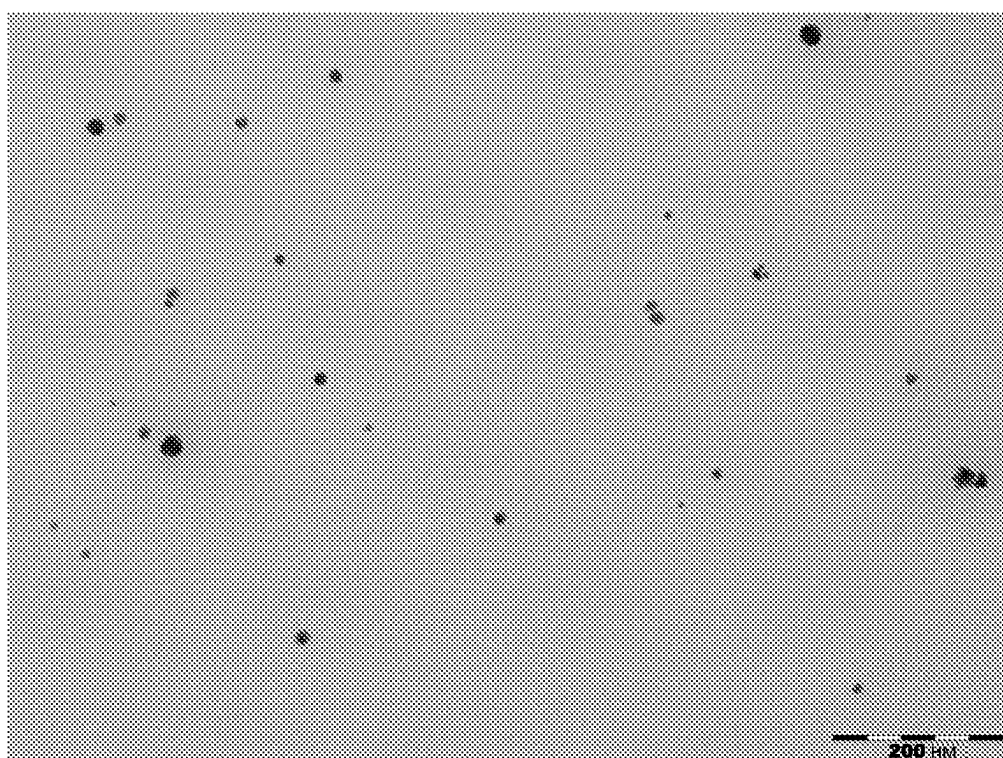
5.70% пропускание



ФИГ. 58с



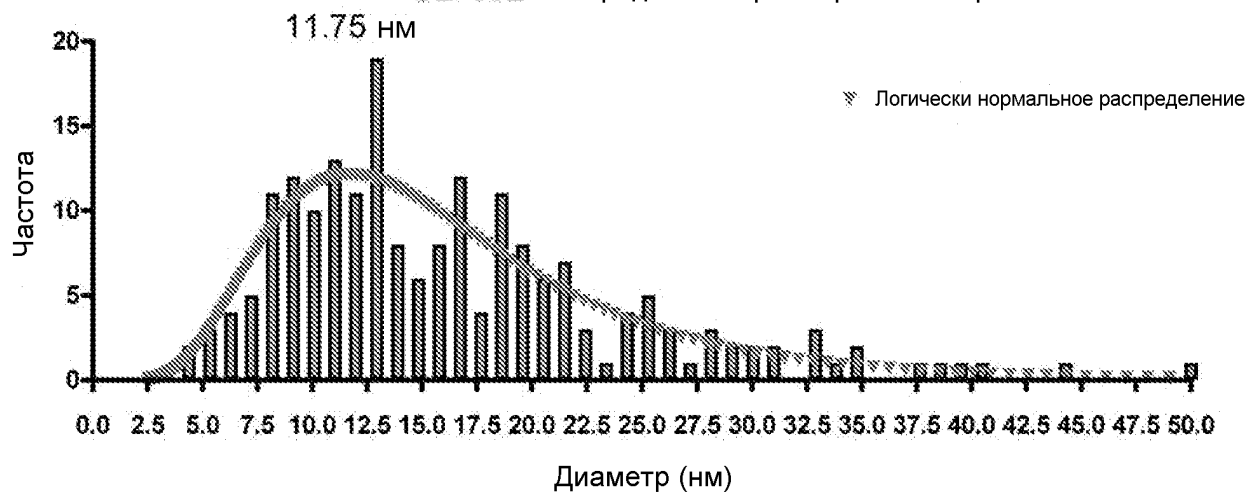
a1



a2

GB-062

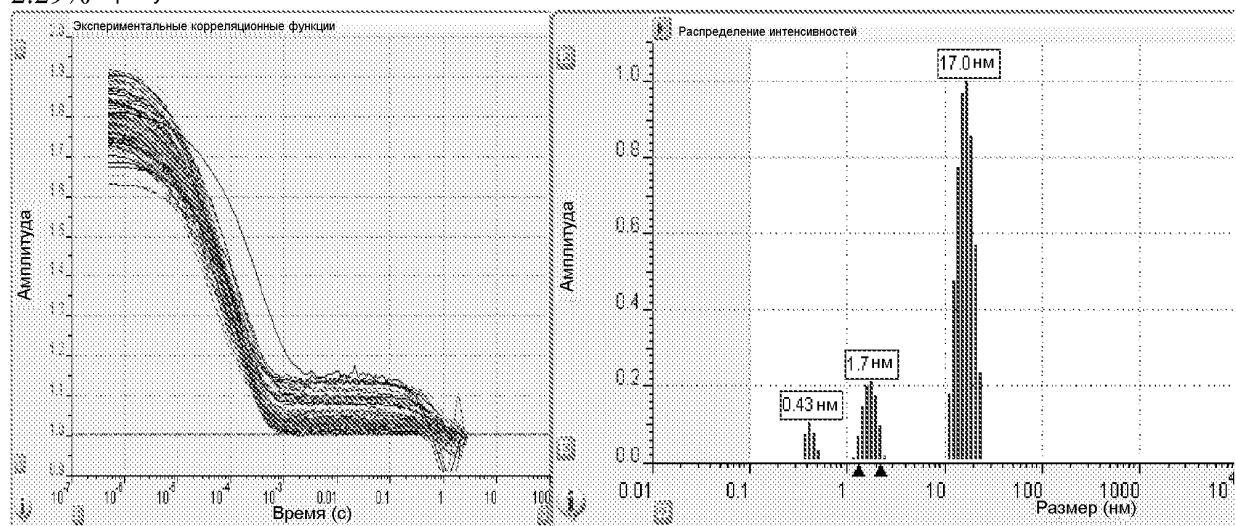
ФИГ. 59

GB-062 Распределение размеров частиц по ТЭМ

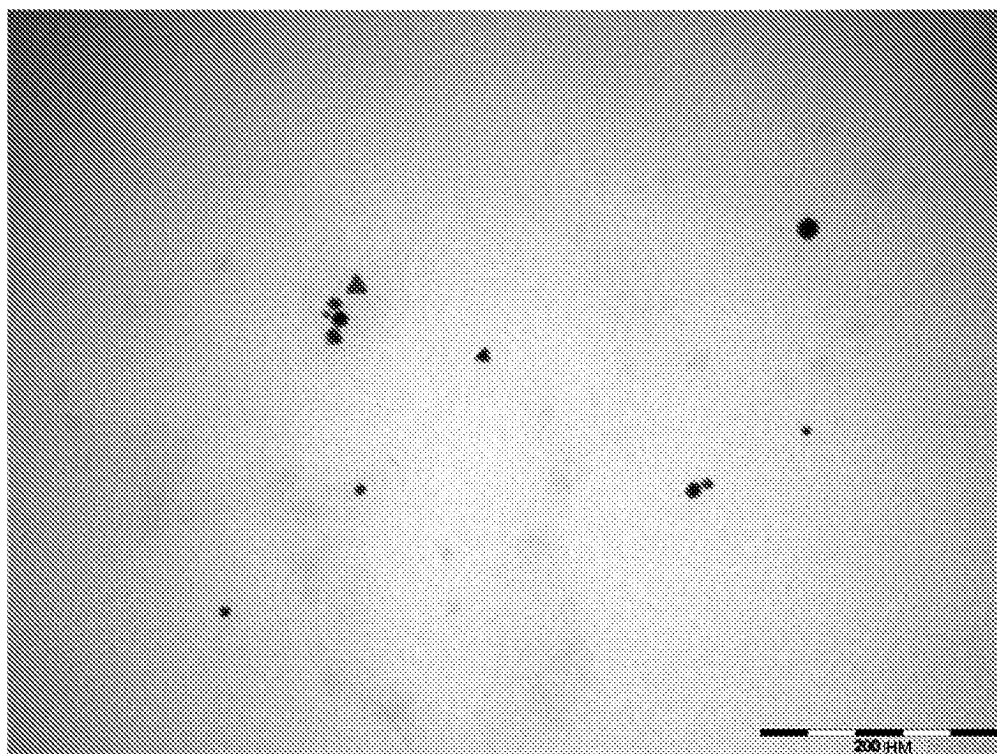
ФИГ. 59b

Gold GB-62

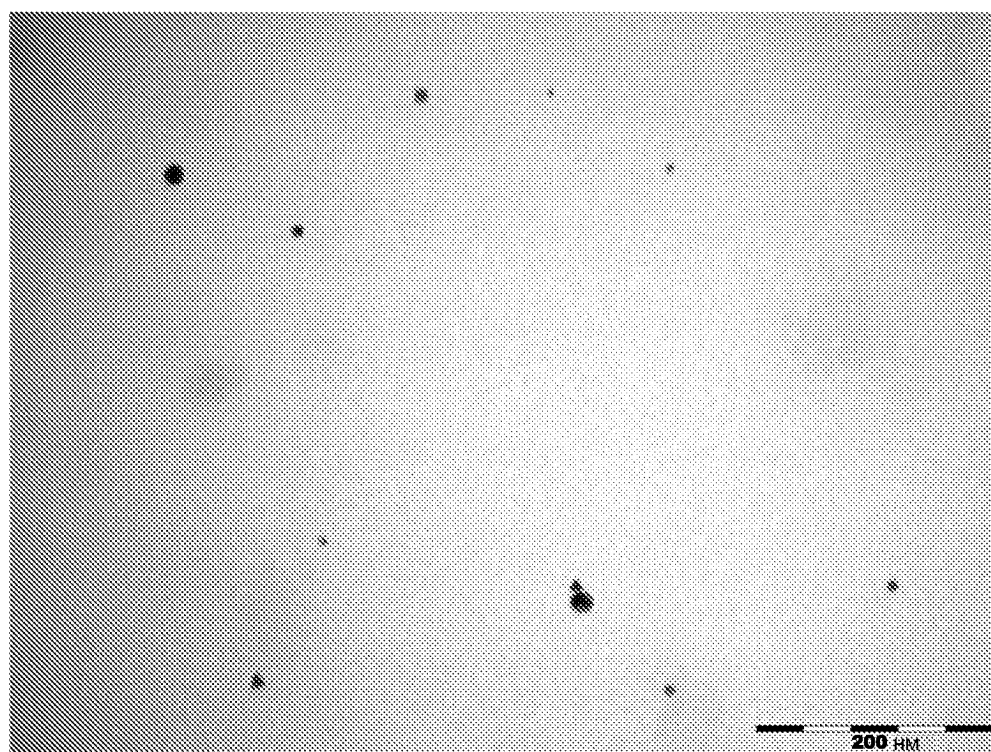
2.29% пропускание



ФИГ. 59с



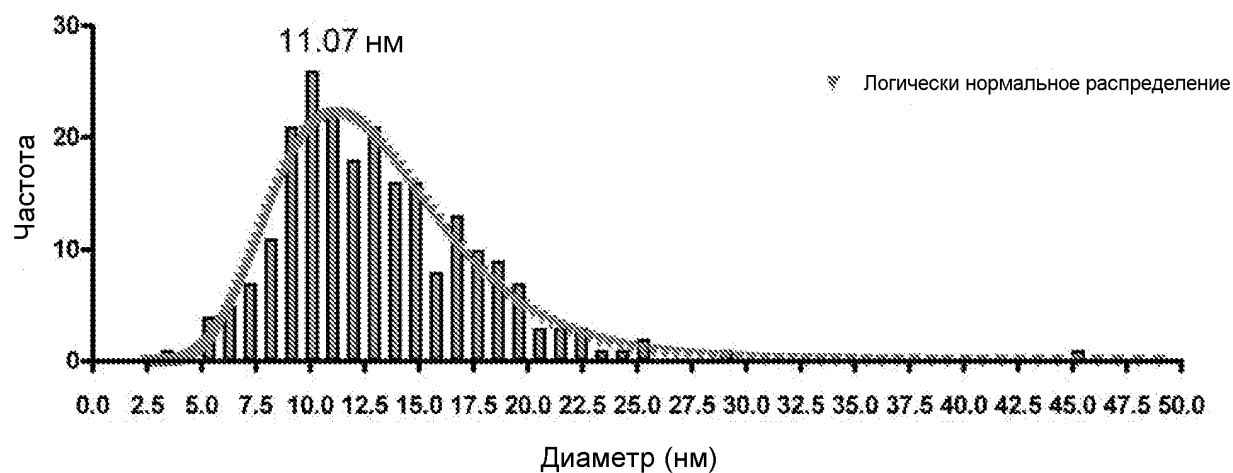
a1



a2

GB-076

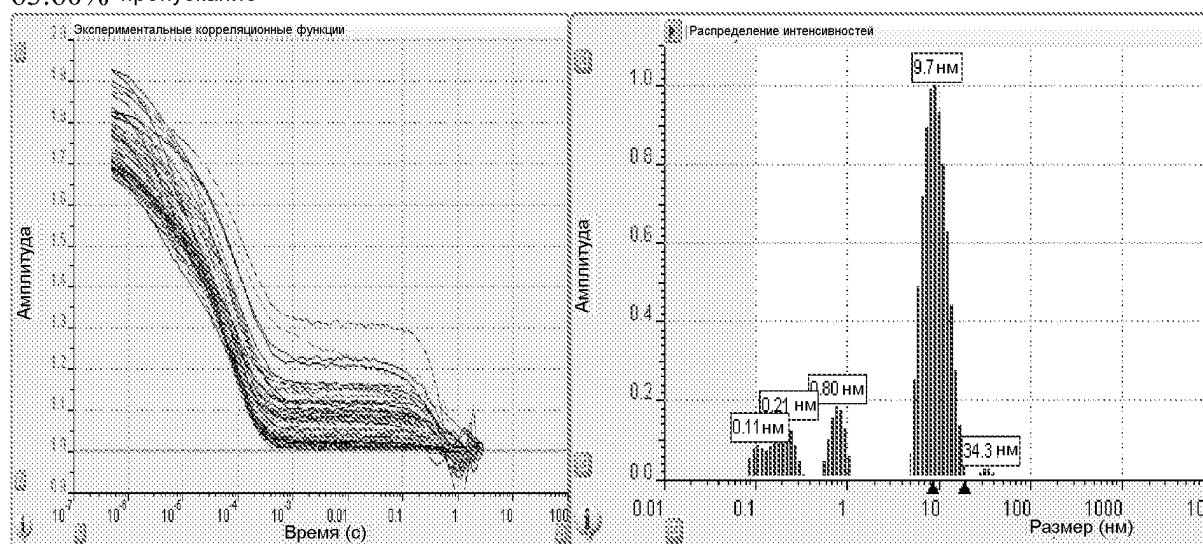
ФИГ. 60

GB-076 Распределение размеров частиц по ТЭМ

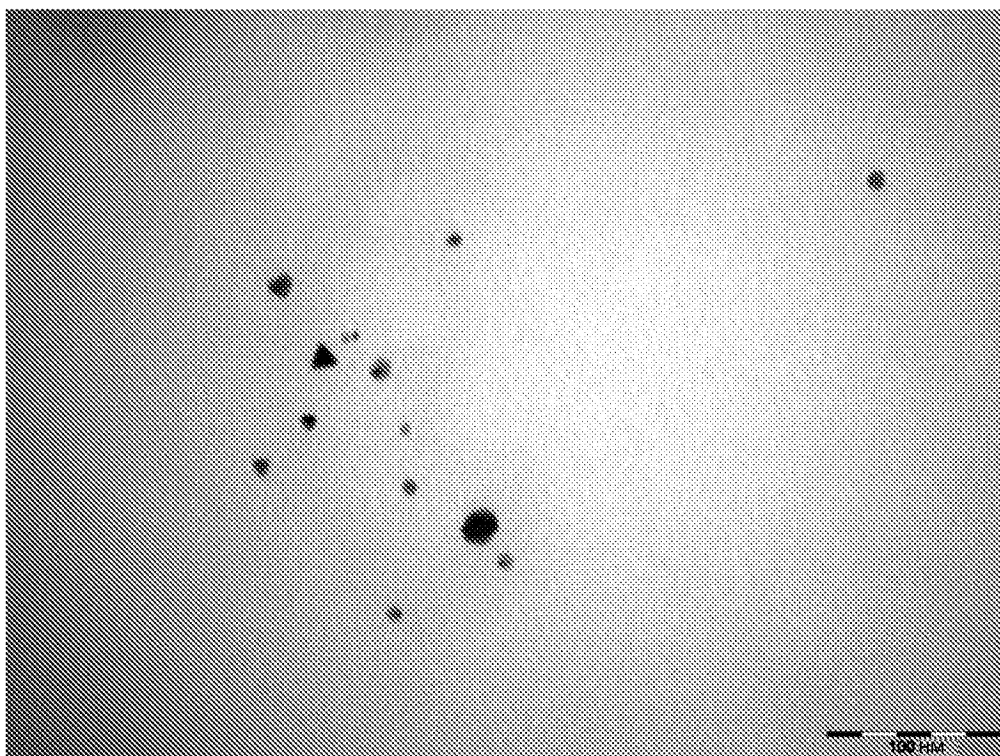
ФИГ. 60b

Gold GB-076

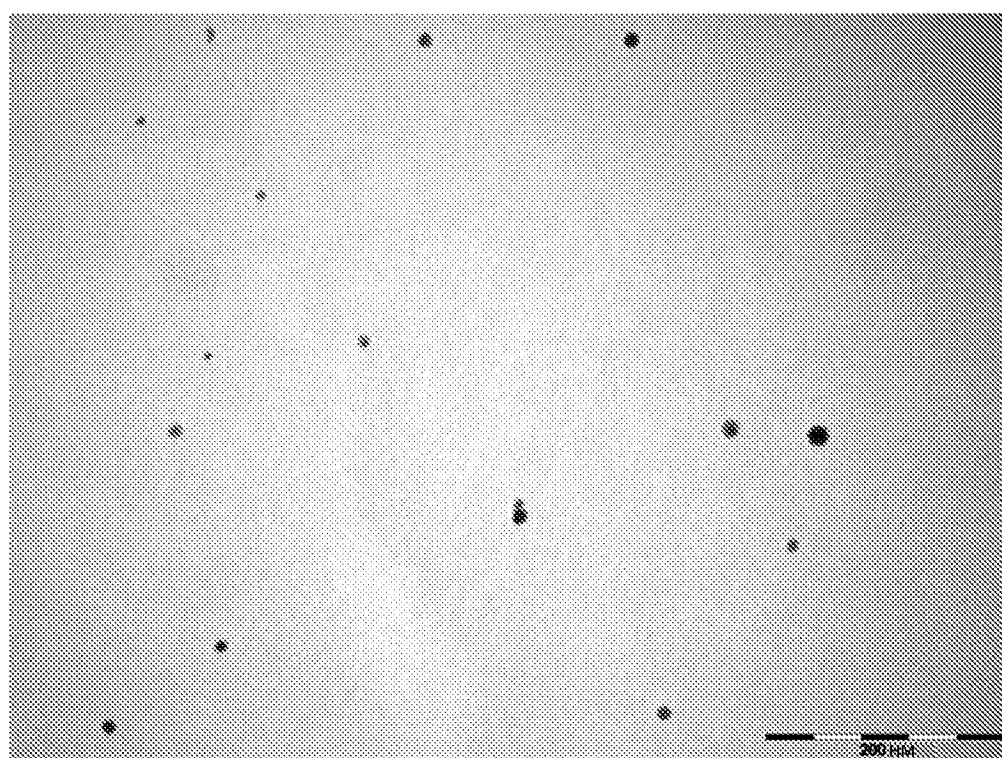
63.60% пропускание



ФИГ. 60с



a1

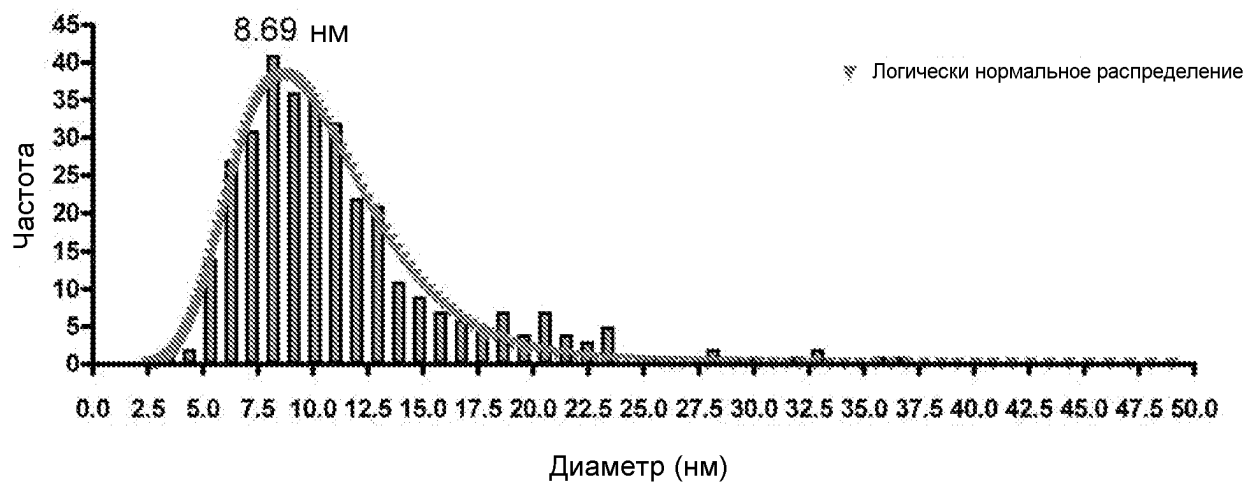


a2

GB-077

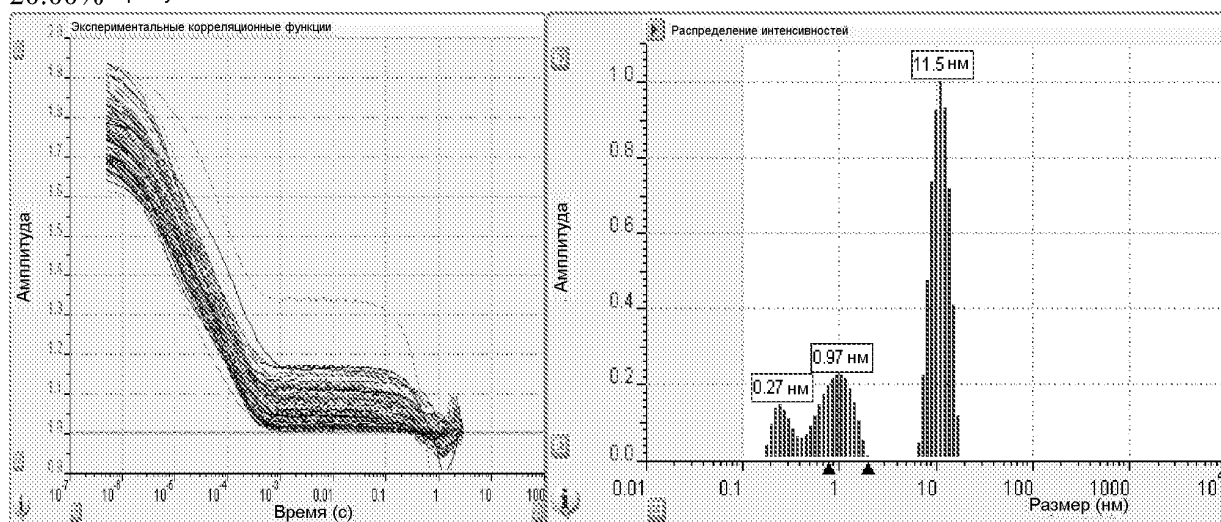
ФИГ. 61

GB-077 Распределение размеров частиц по ТЭМ

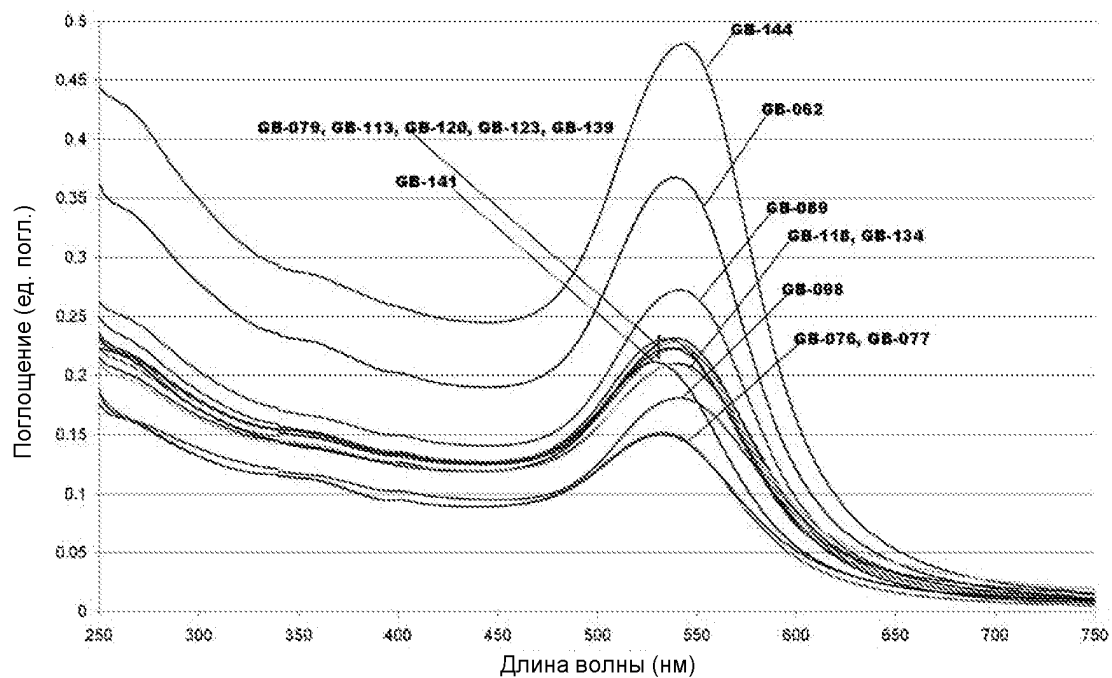
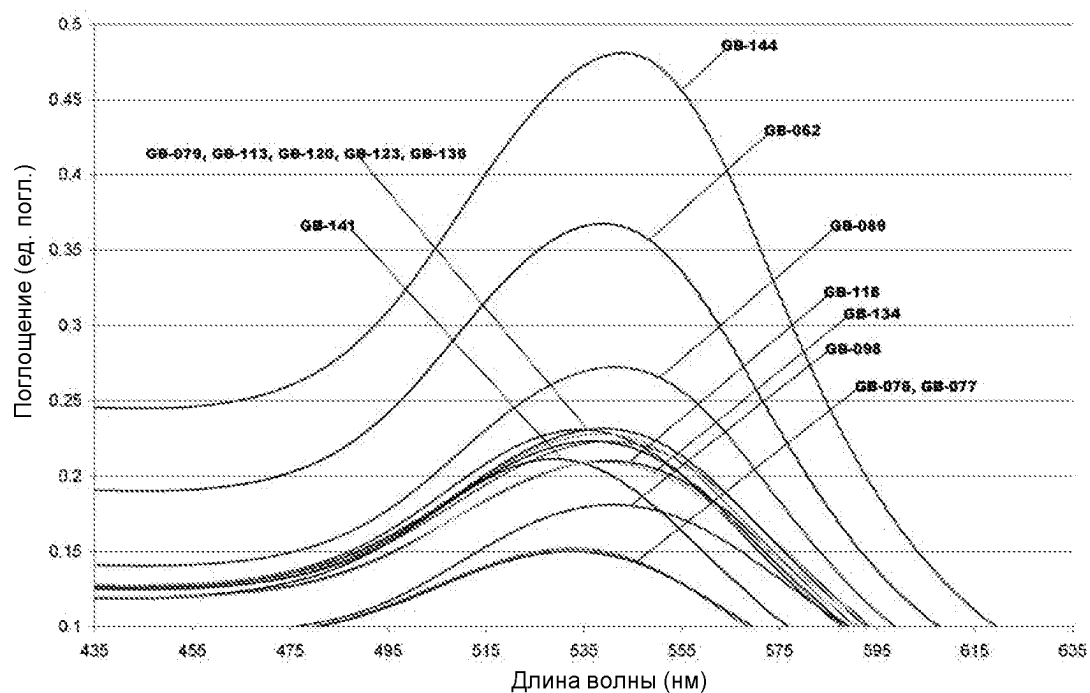


ФИГ. 61b

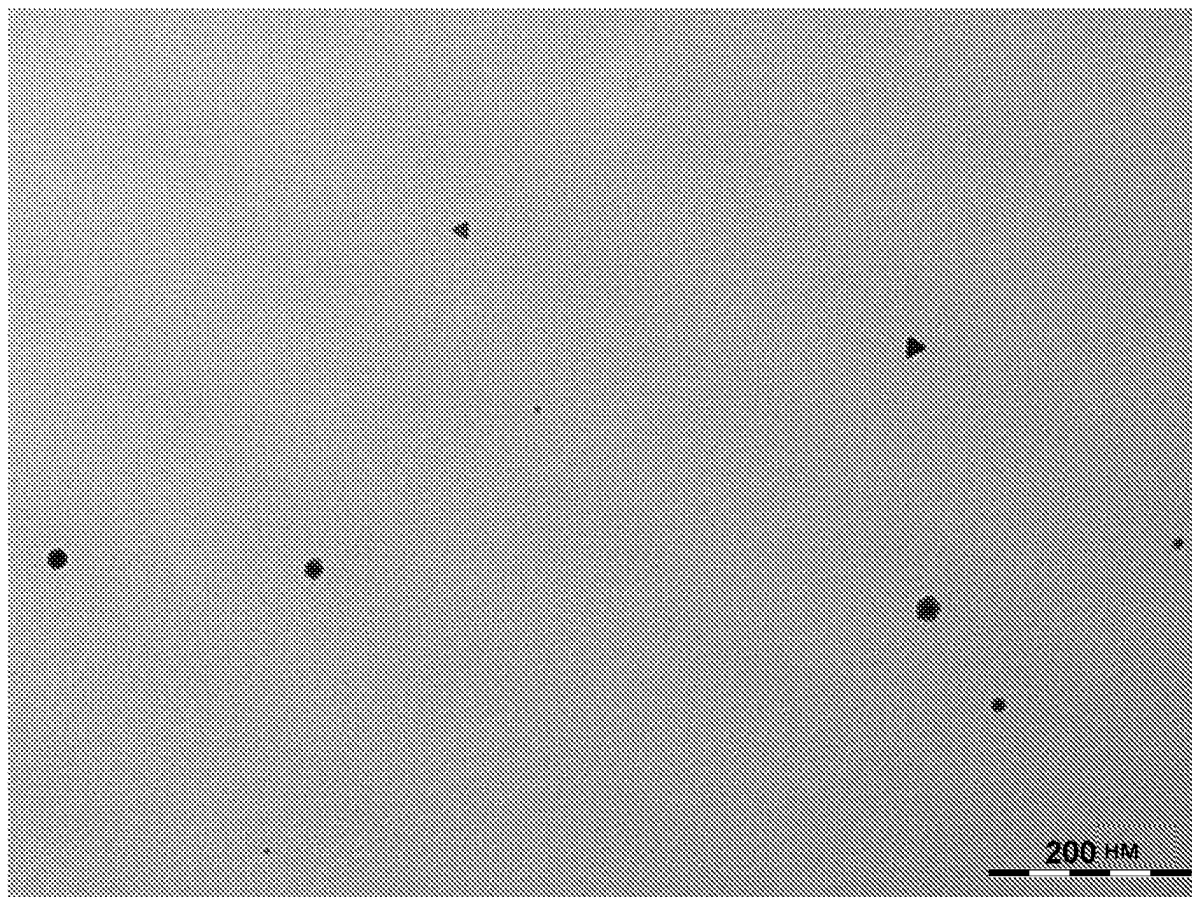
Gold GB-077
20.00% пропускание



ФИГ. 61c

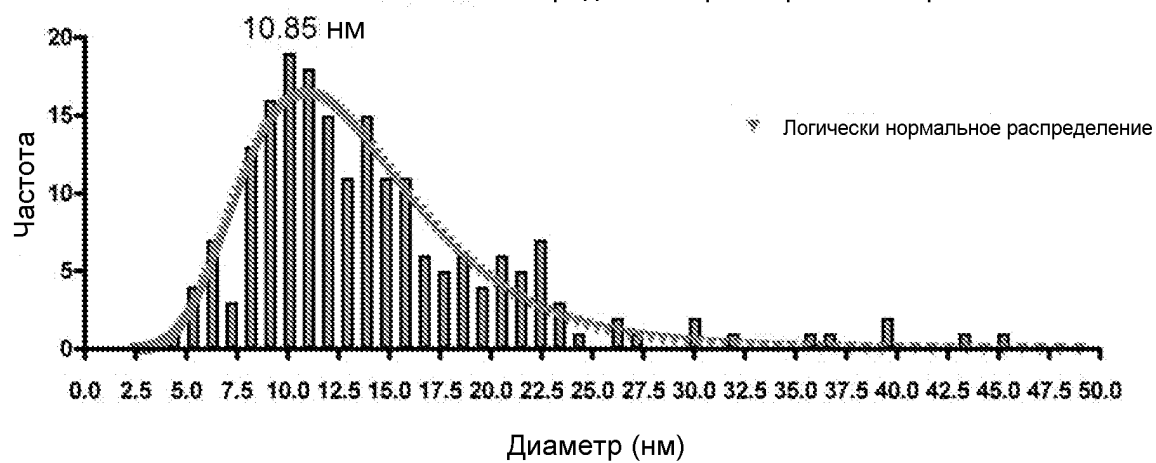
Пример 16, видимый УФ, серия GB, $\lambda=250$ нм-750 нм**ФИГ. 61d**Пример 16, видимый УФ, серия GB, $\lambda=435$ нм-635 нм**ФИГ. 61e**

GB-151



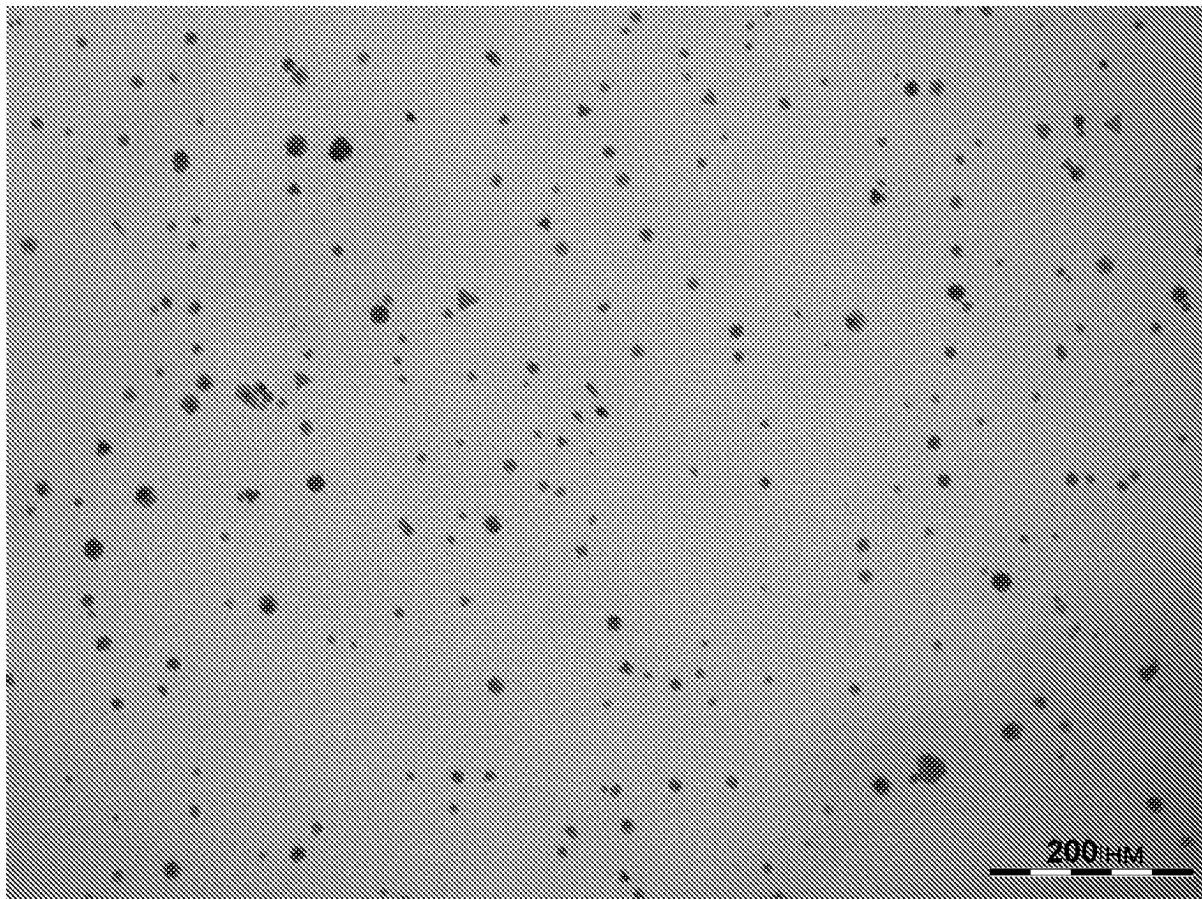
ФИГ. 62а

GB-151 Распределение размеров частиц по ТЭМ



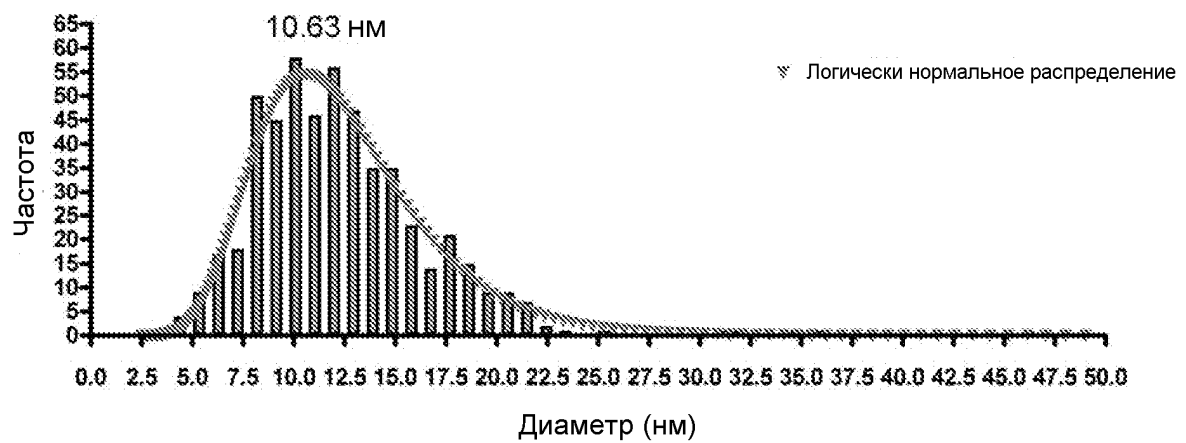
ФИГ. 62b

GB-188



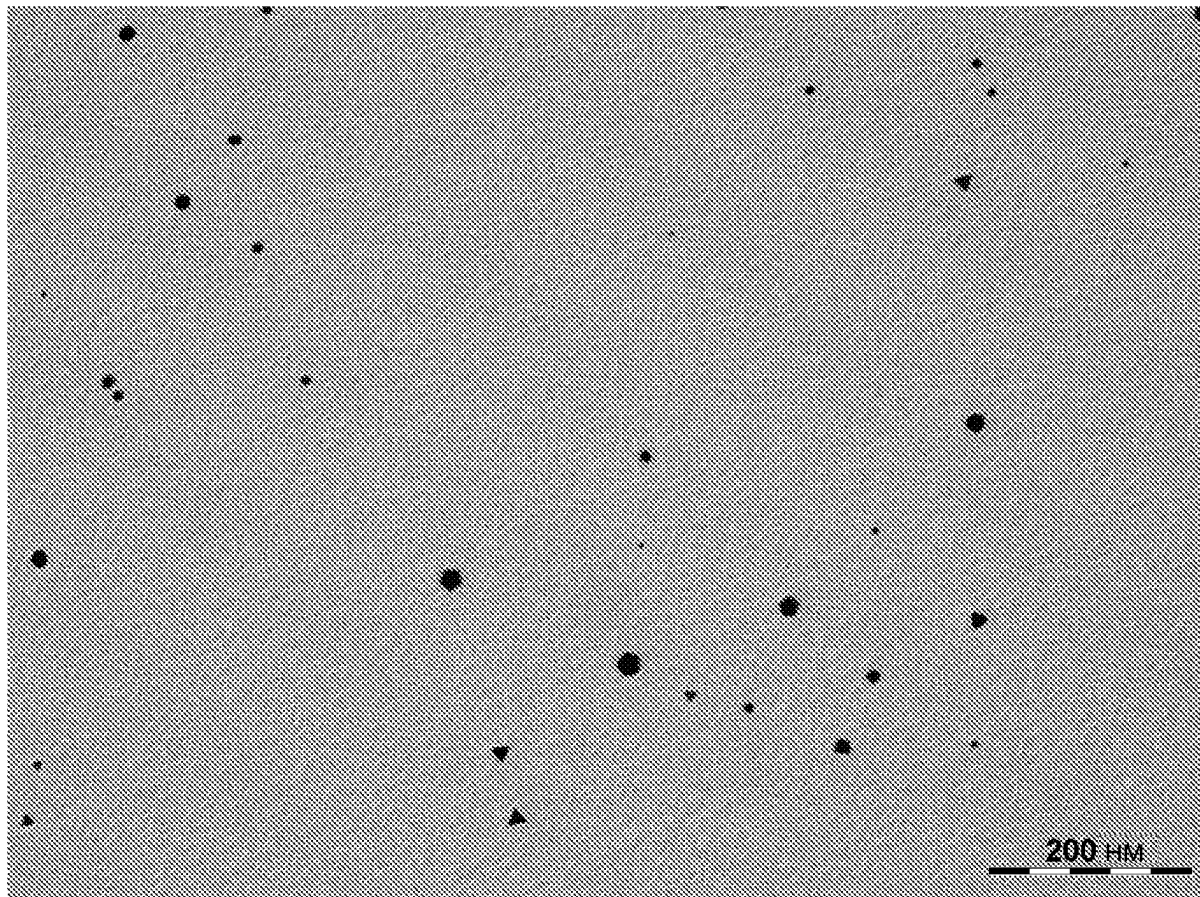
ФИГ. 63а

GB-188 Распределение размеров частиц по ТЭМ



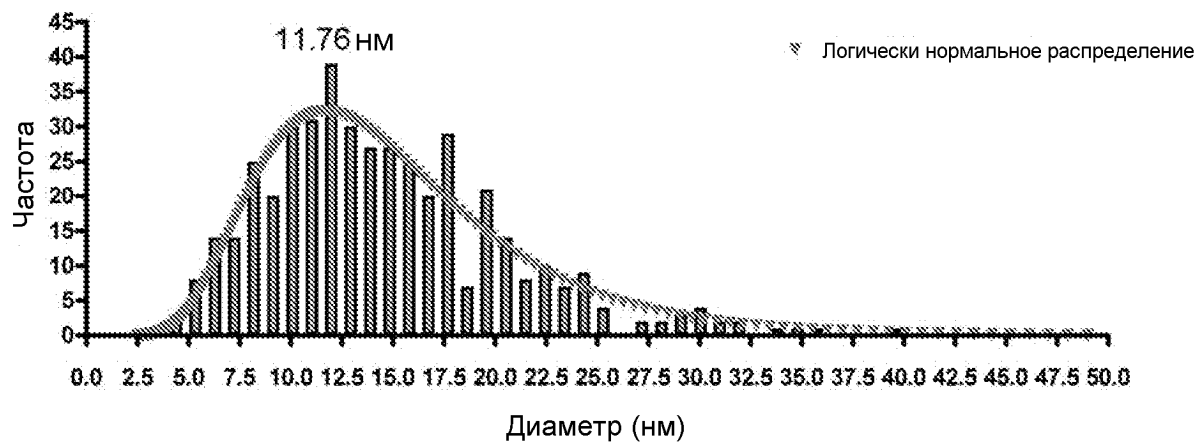
ФИГ. 63b

GB-175



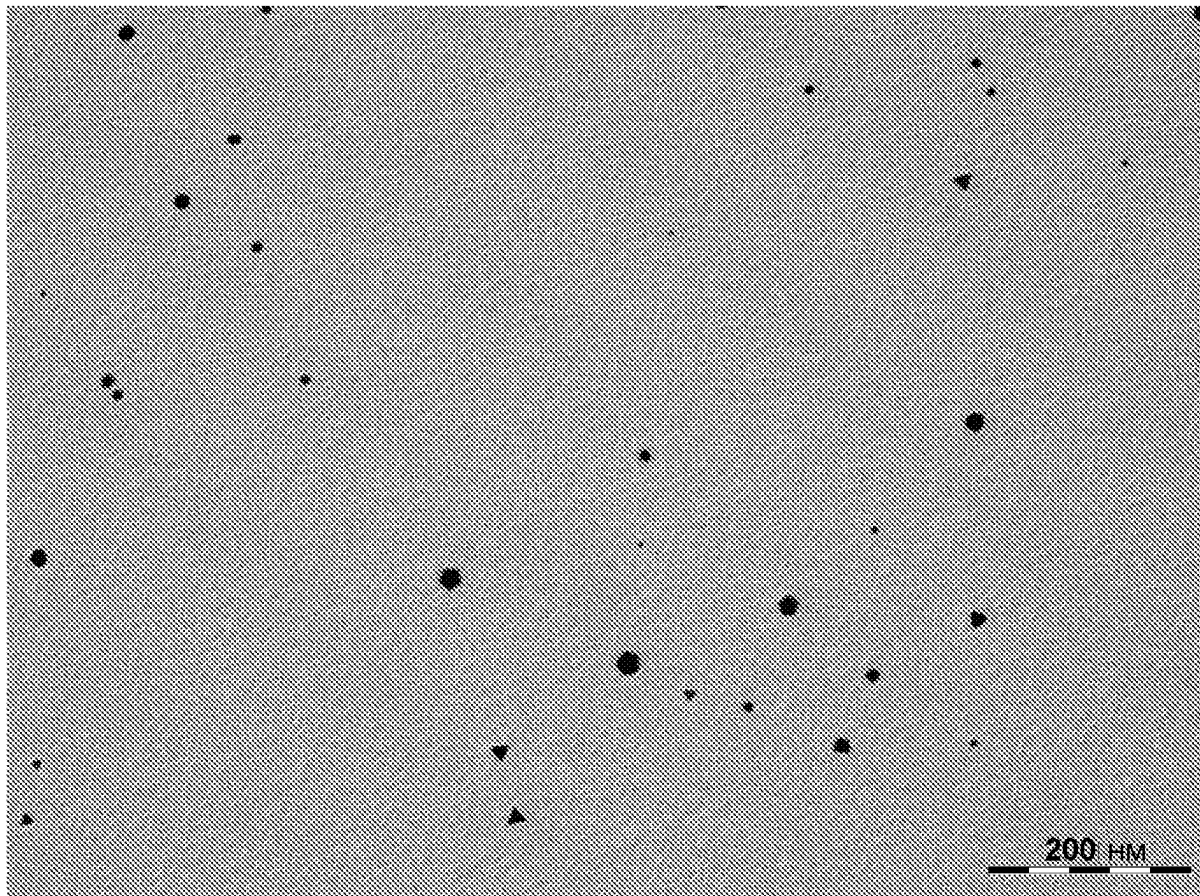
ФИГ. 64а

GB-175 Распределение размеров частиц по ТЭМ



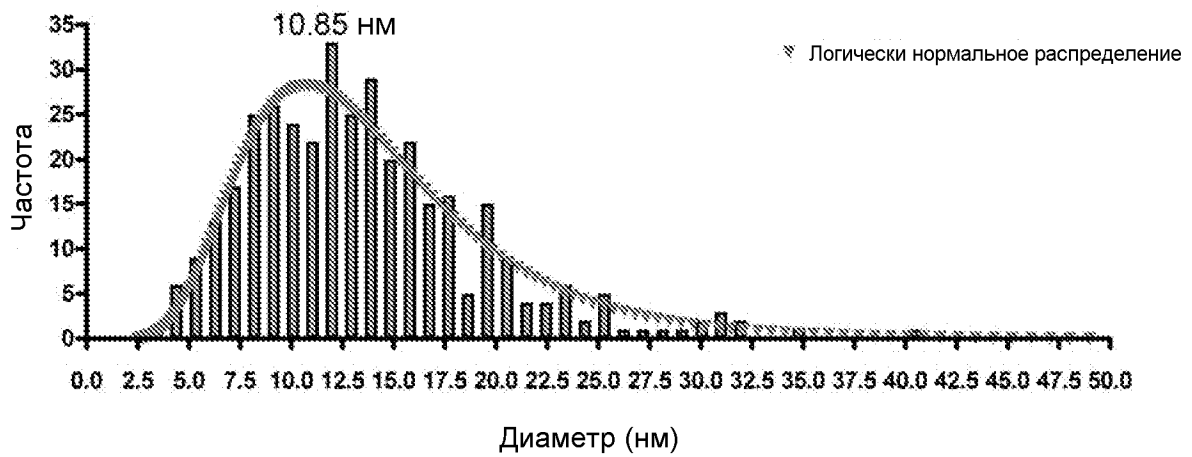
ФИГ. 64b

GB-177



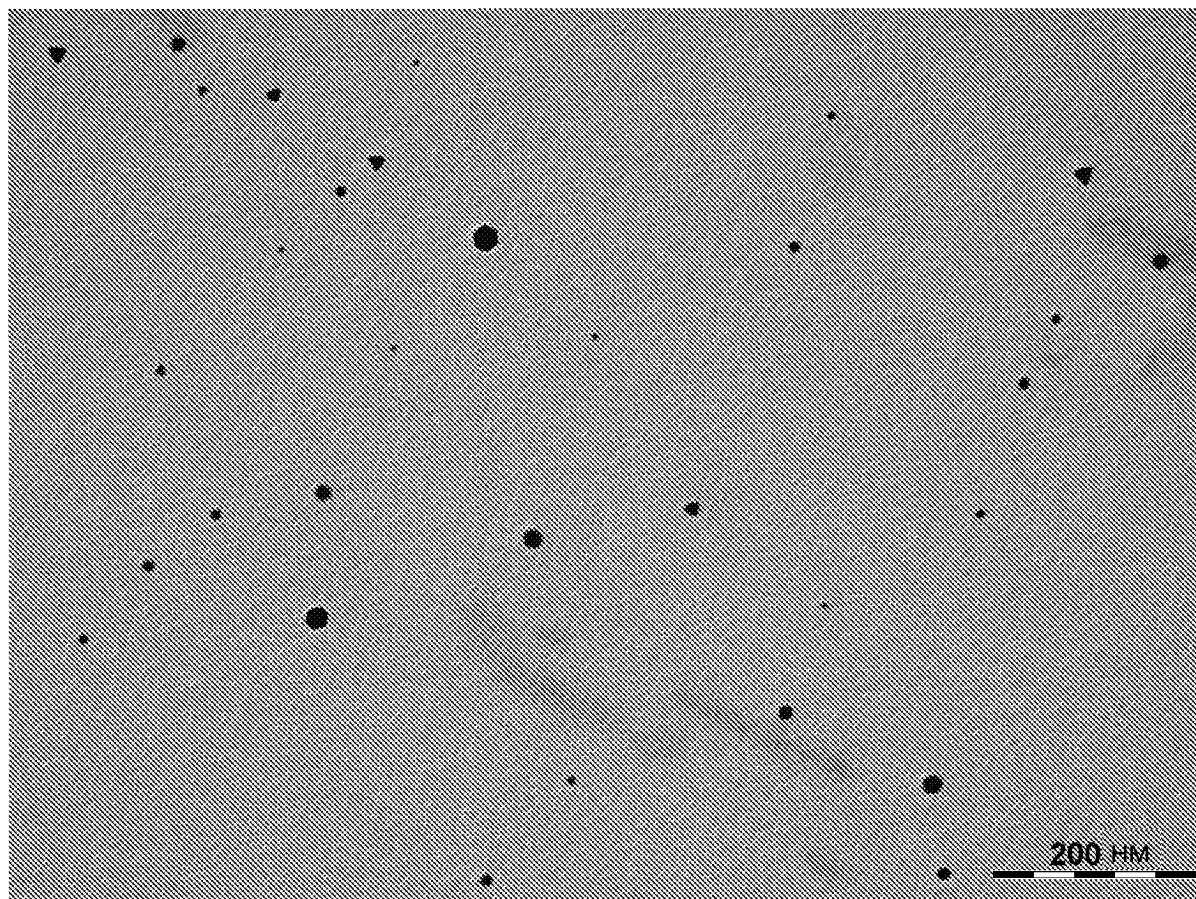
ФИГ. 65a

GB-177 Распределение размеров частиц по ТЭМ



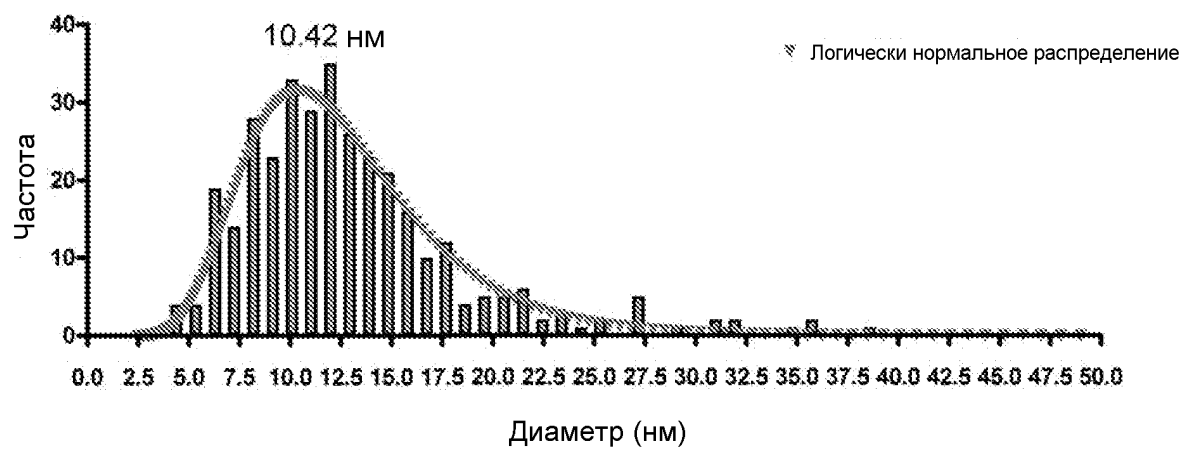
ФИГ. 65b

GB-176



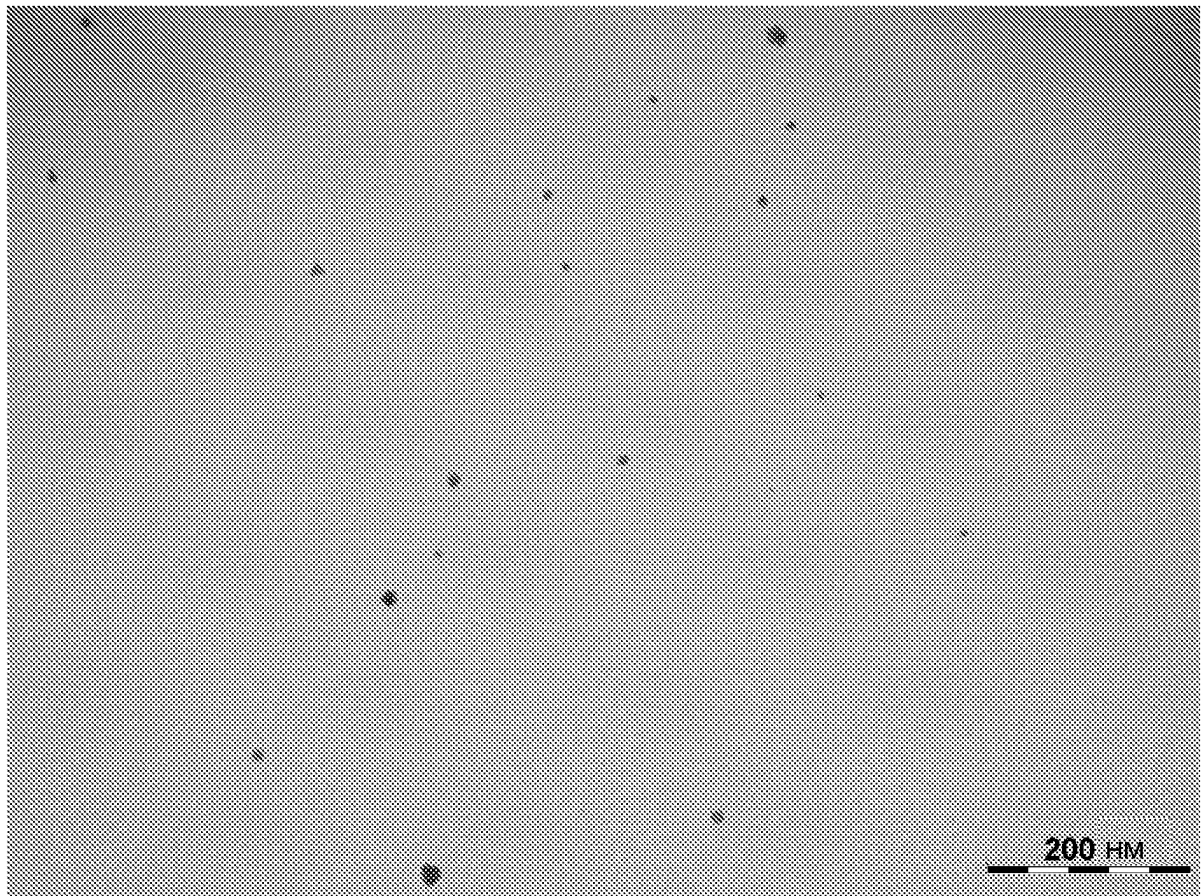
ФИГ. 66a

GB-176 Распределение размеров частиц по ТЭМ



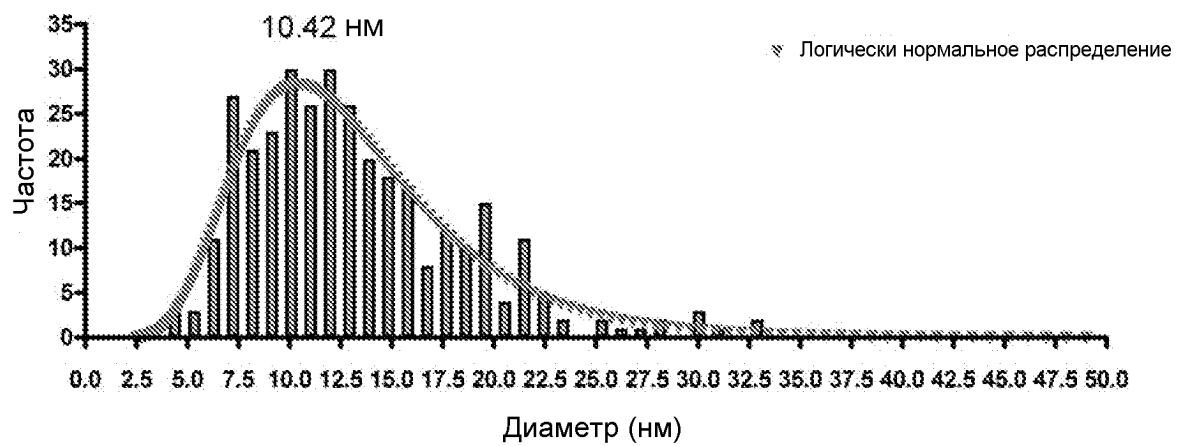
ФИГ. 66b

GB-189



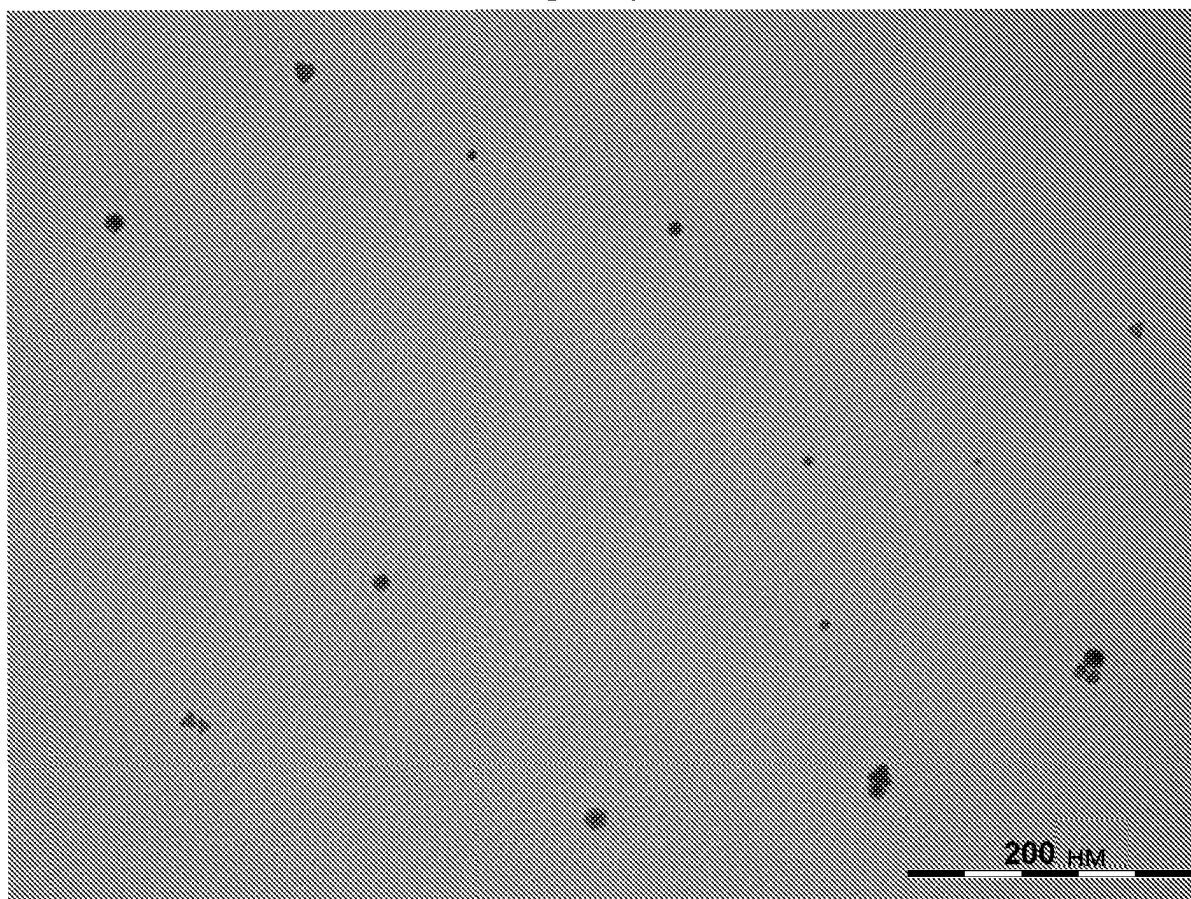
ФИГ. 67а

GB-189 Распределение размеров частиц по ТЭМ



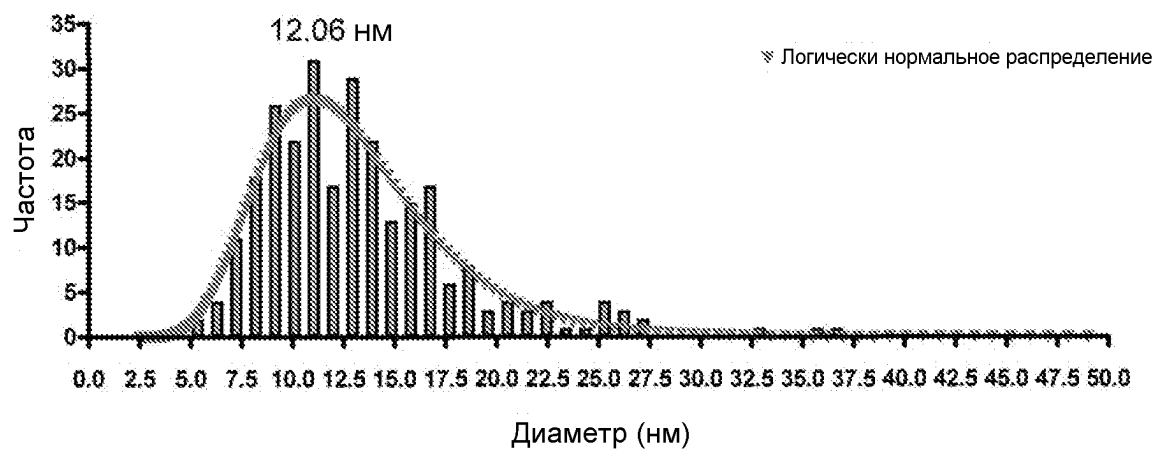
ФИГ. 67b

GB-194



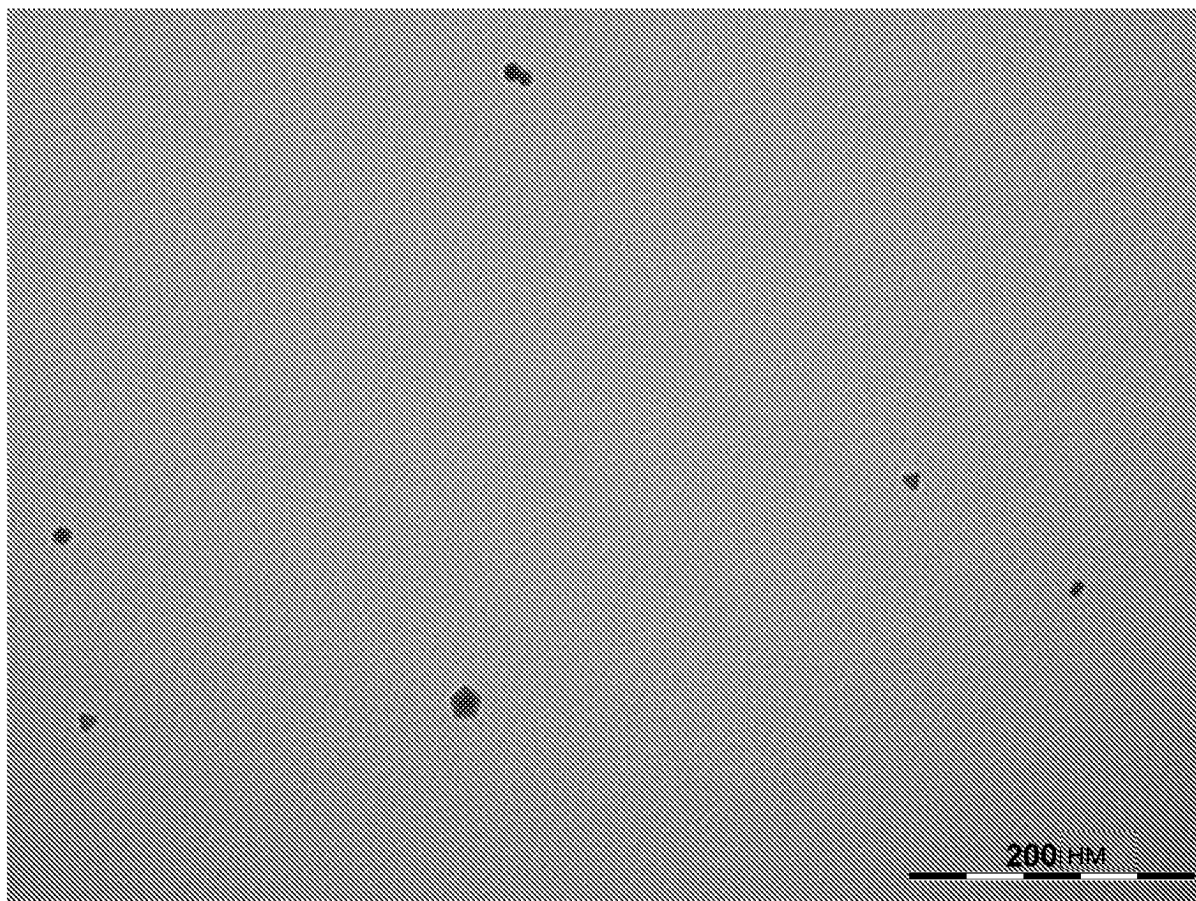
ФИГ. 68а

GB-194 Распределение размеров частиц по ТЭМ



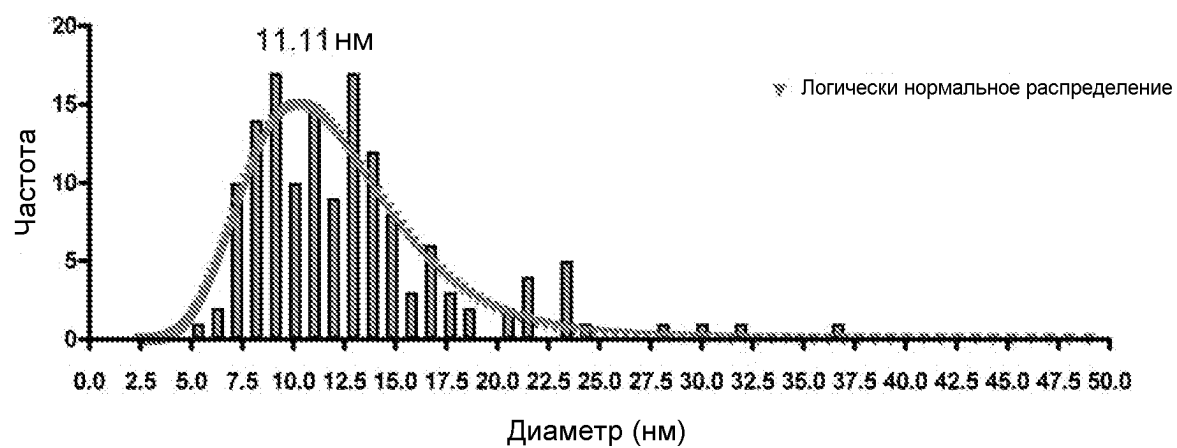
ФИГ. 68b

GB-195



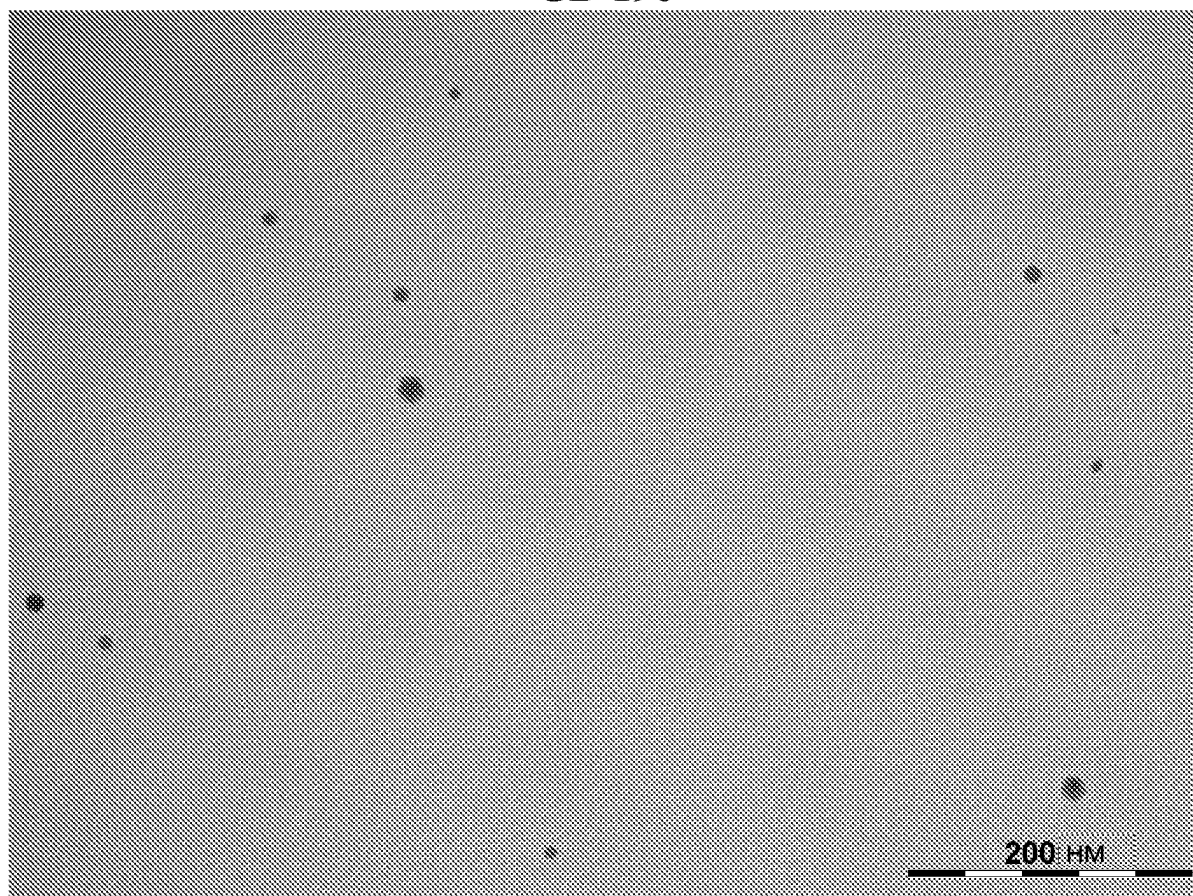
ФИГ. 69a

GB-195 Распределение размеров частиц по ТЭМ



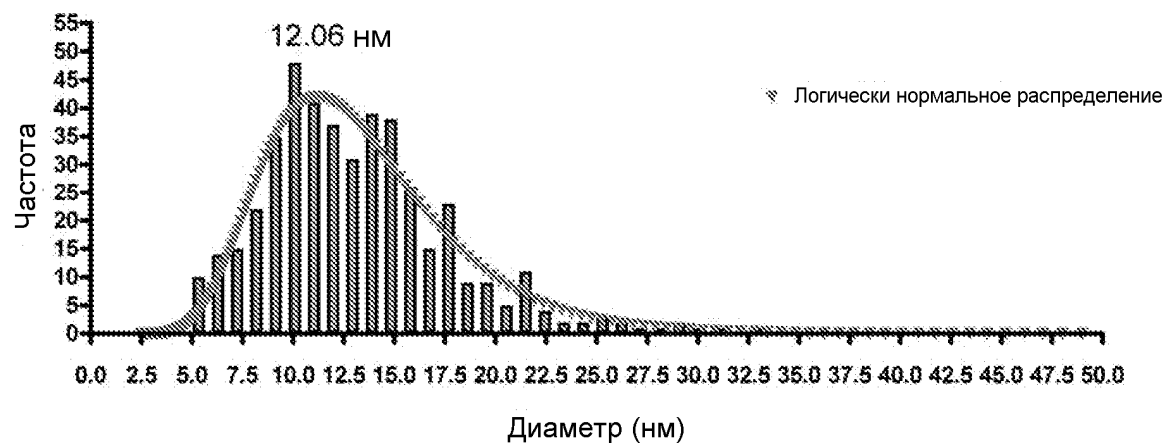
ФИГ. 69b

GB-196



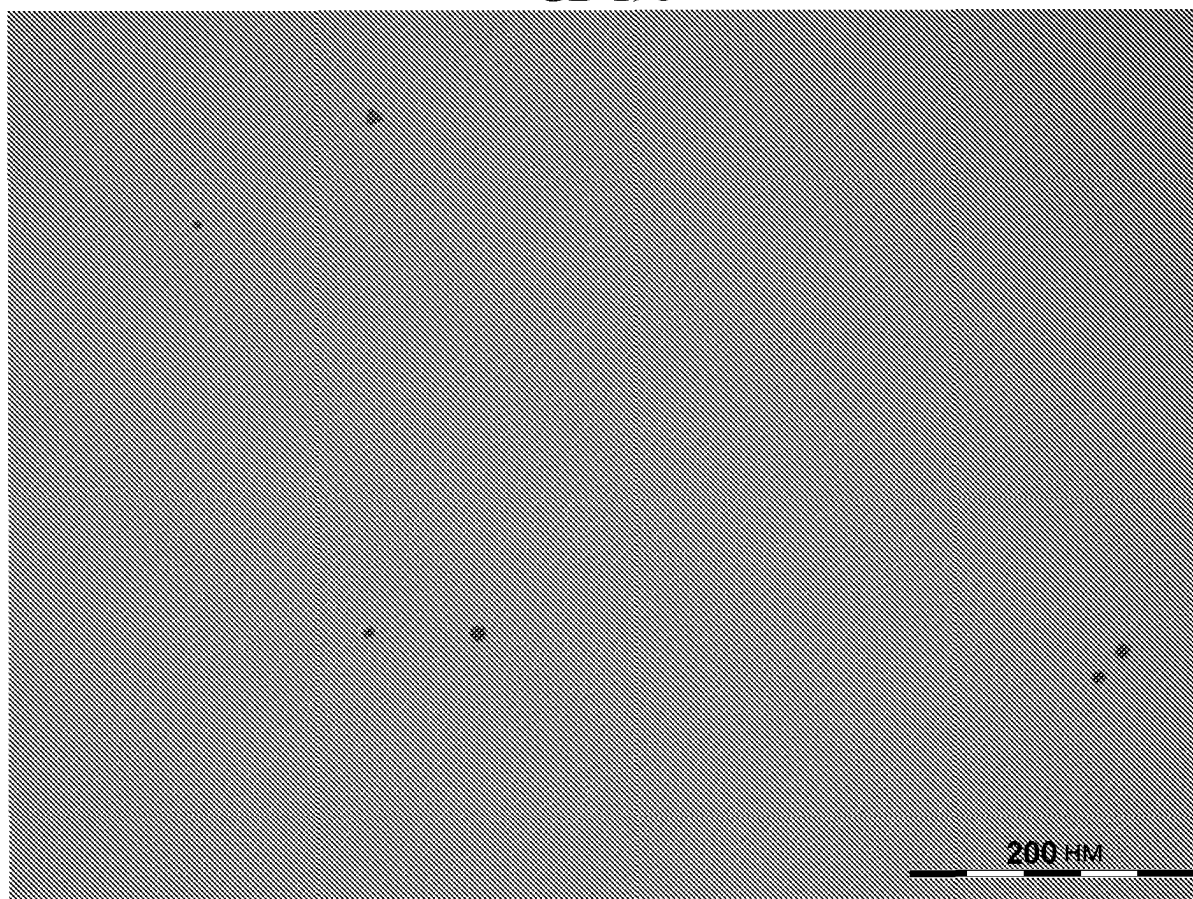
ФИГ. 70a

GB-196 Распределение размеров частиц по ТЭМ



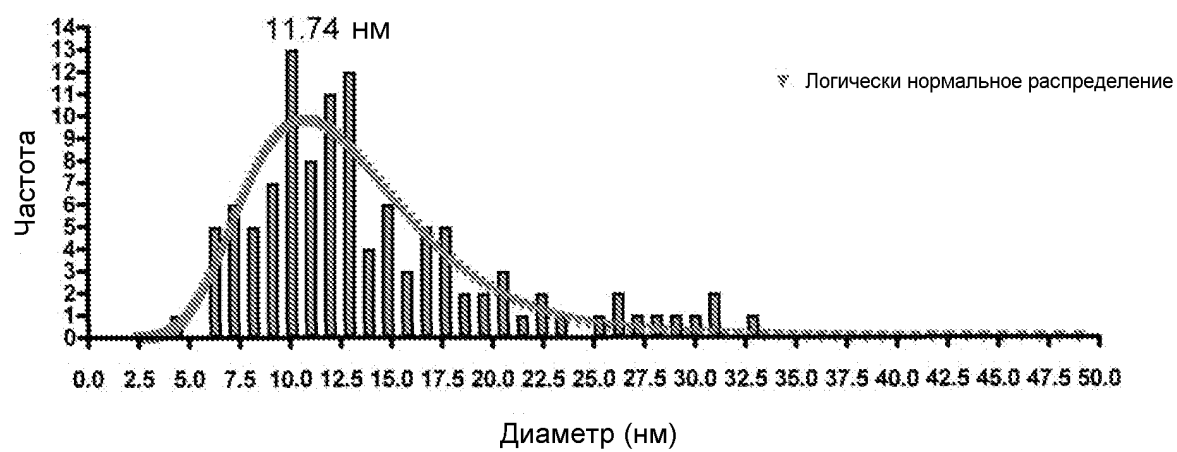
ФИГ. 70b

GB-198



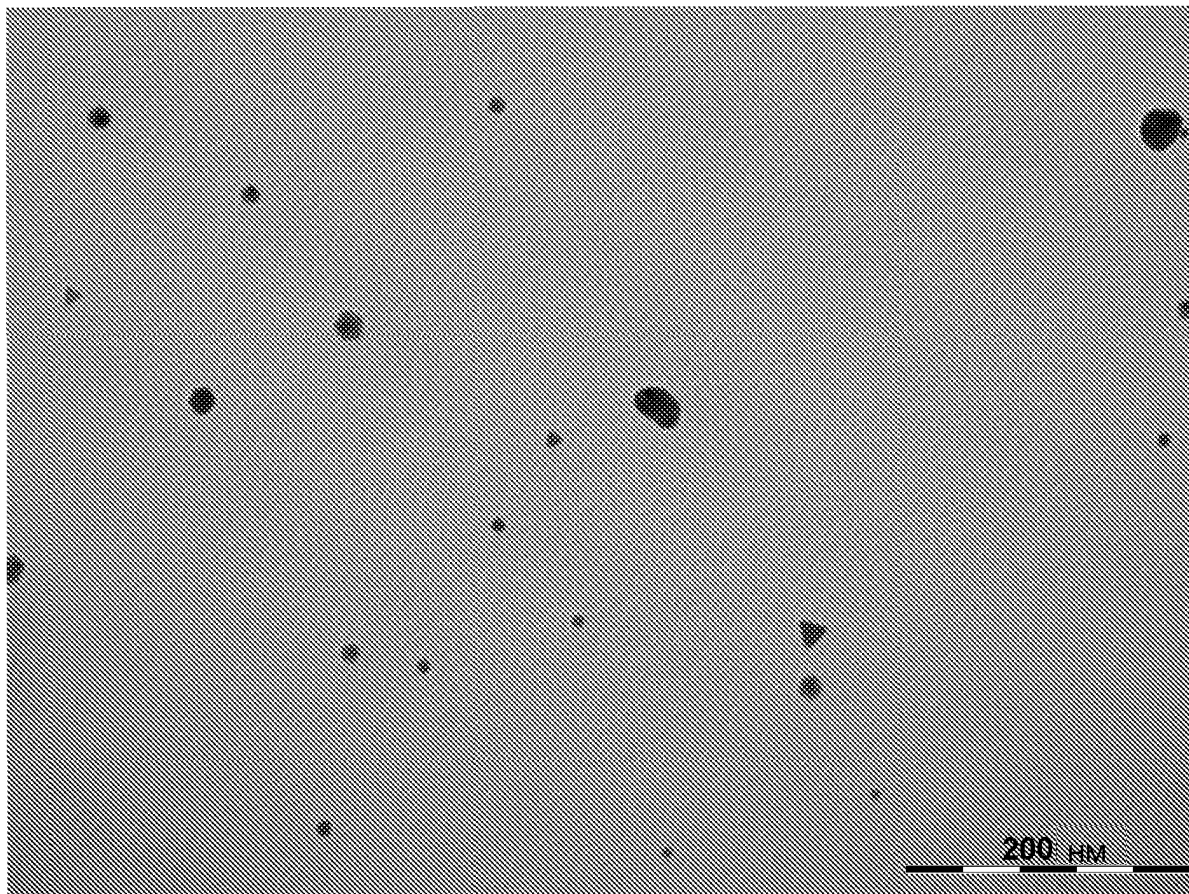
ФИГ. 71a

GB-198 Распределение размеров частиц по ТЭМ



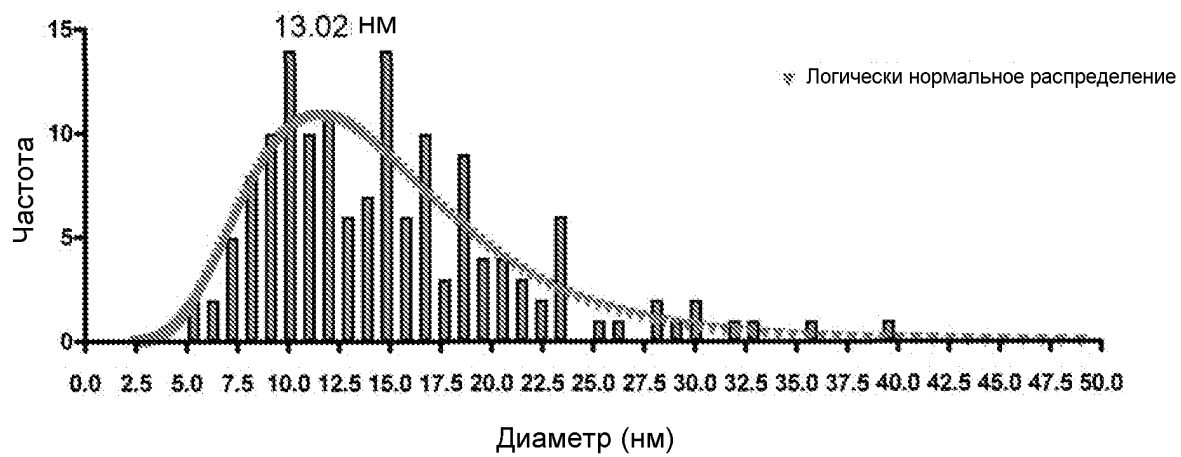
ФИГ. 71b

GB-199

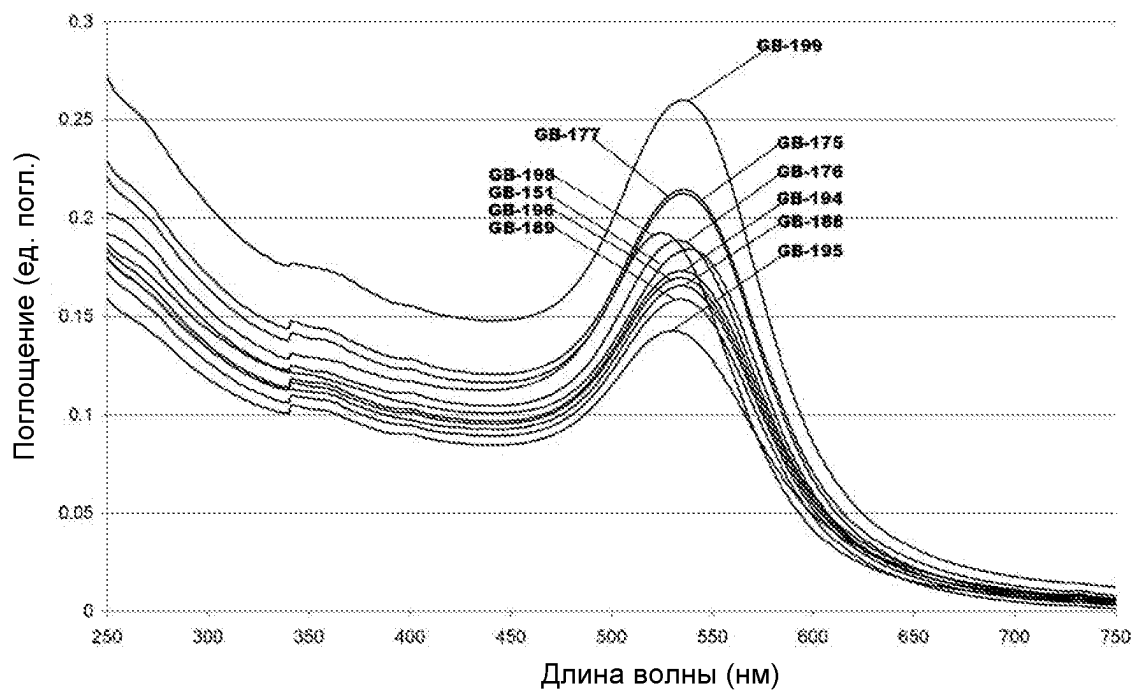


ФИГ. 72a

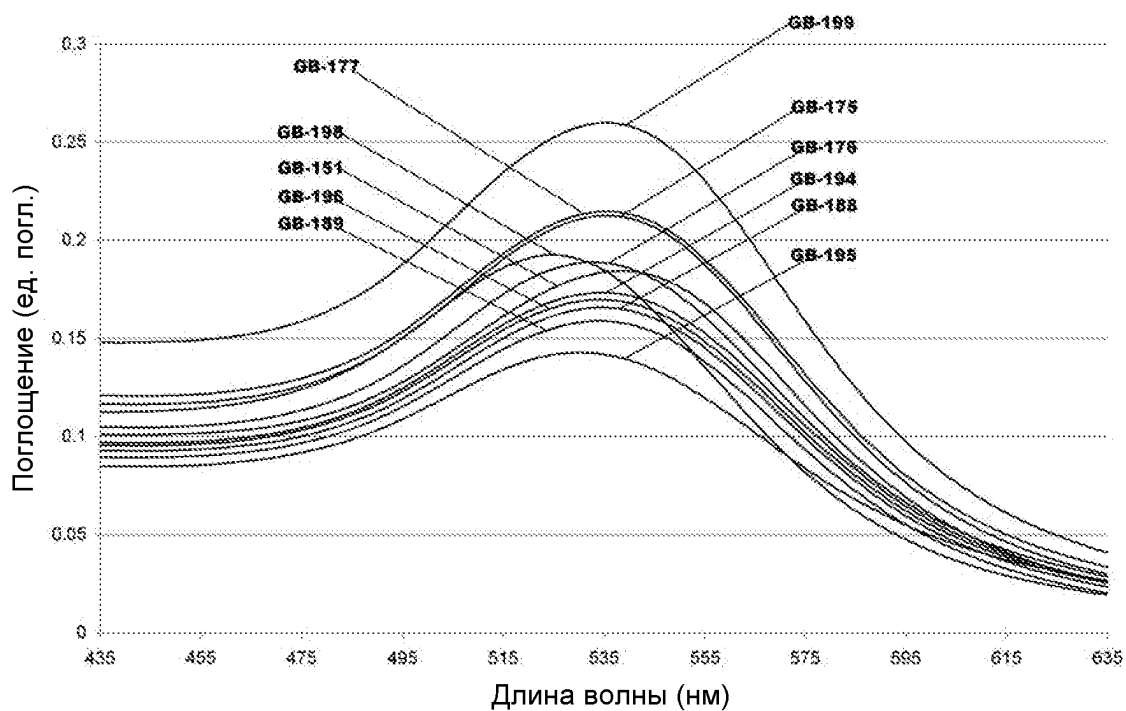
GB-199 Распределение размеров частиц по ТЭМ



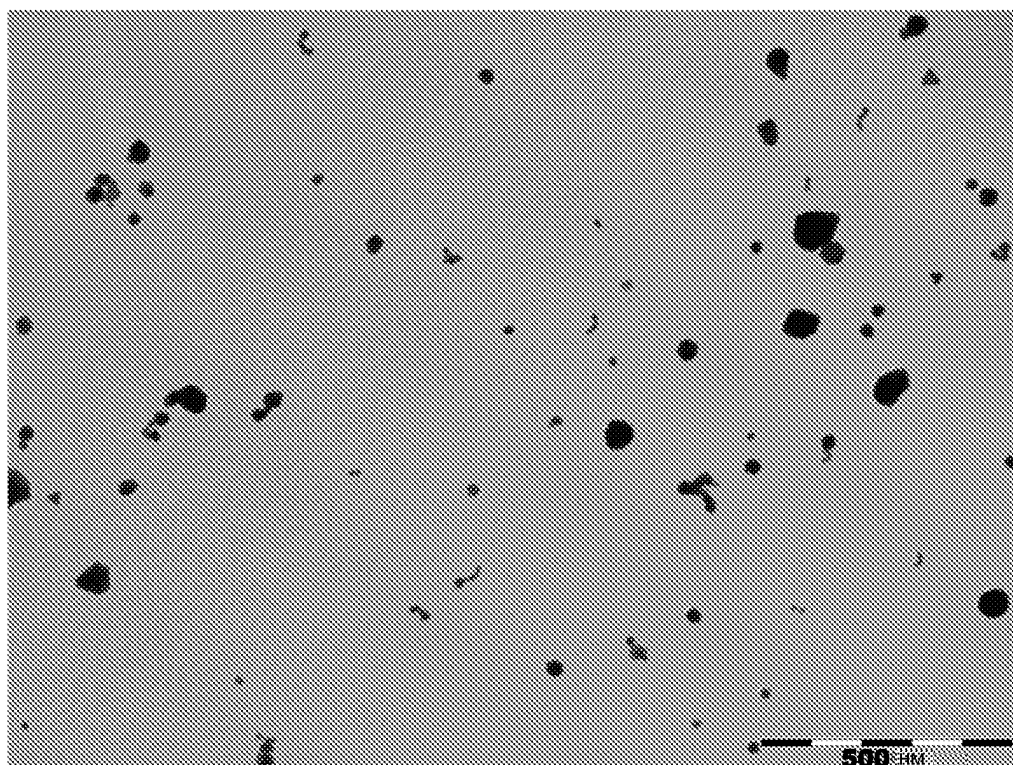
ФИГ. 72b

Пример 18, видимый УФ, серия GB, $\lambda=250$ нм-750 нм

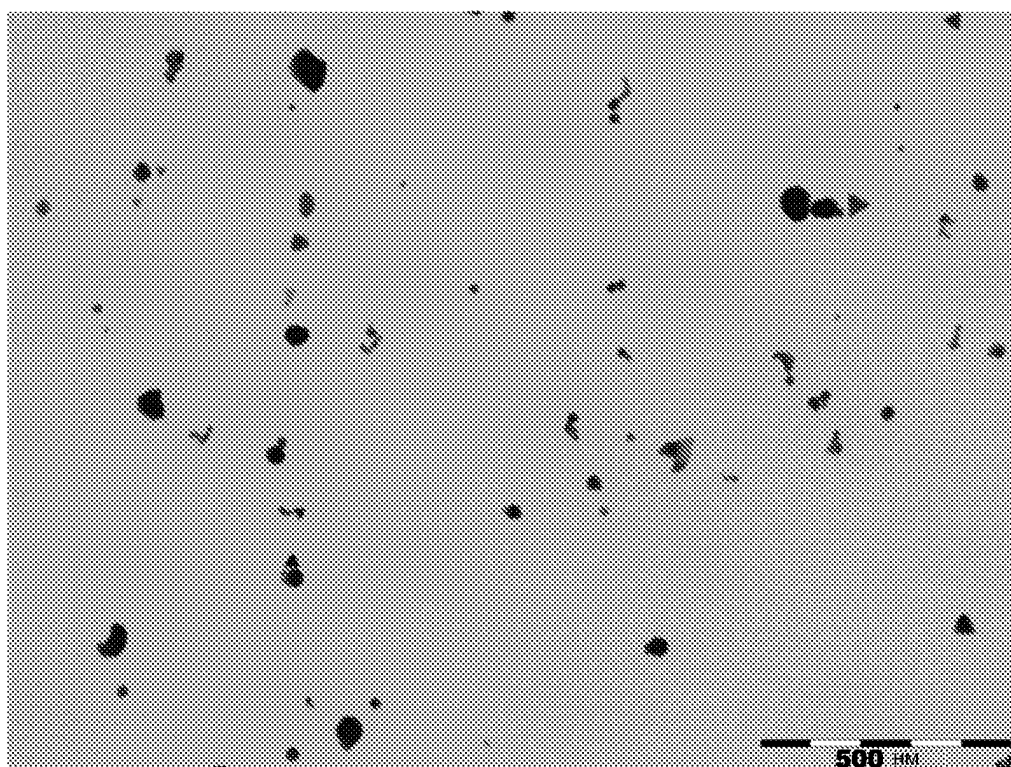
ФИГ. 72c

Пример 18, видимый УФ, серия GB, $\lambda=435$ нм-635 нм

ФИГ. 72d



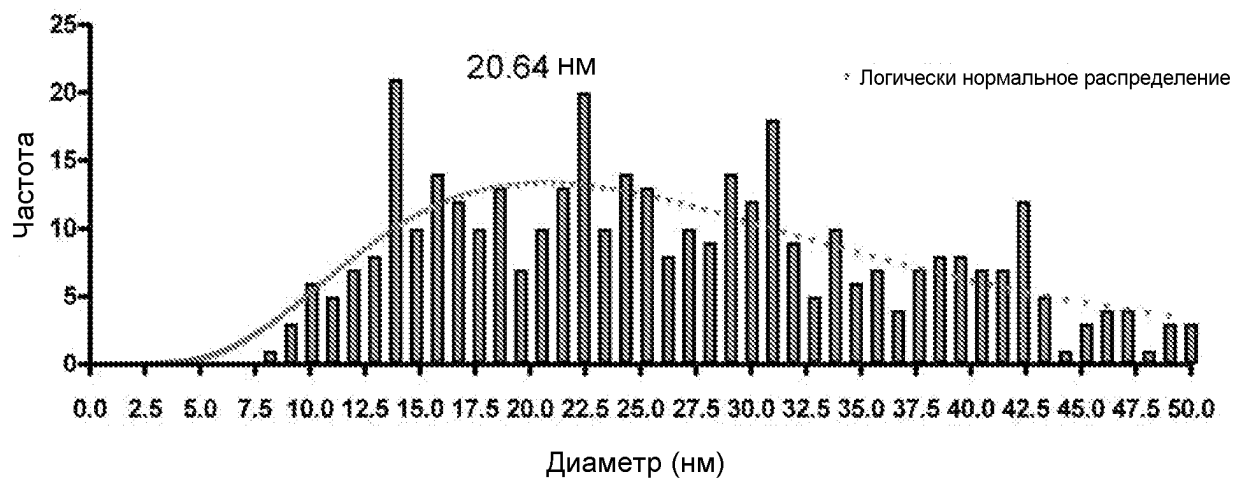
a1



a2

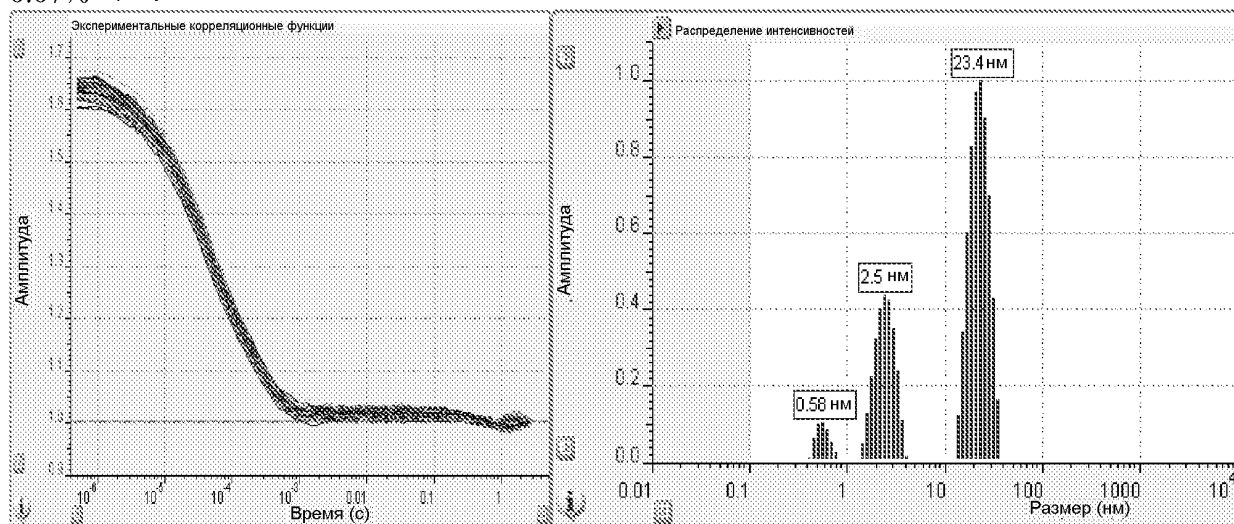
Aurora-020

ФИГ. 73

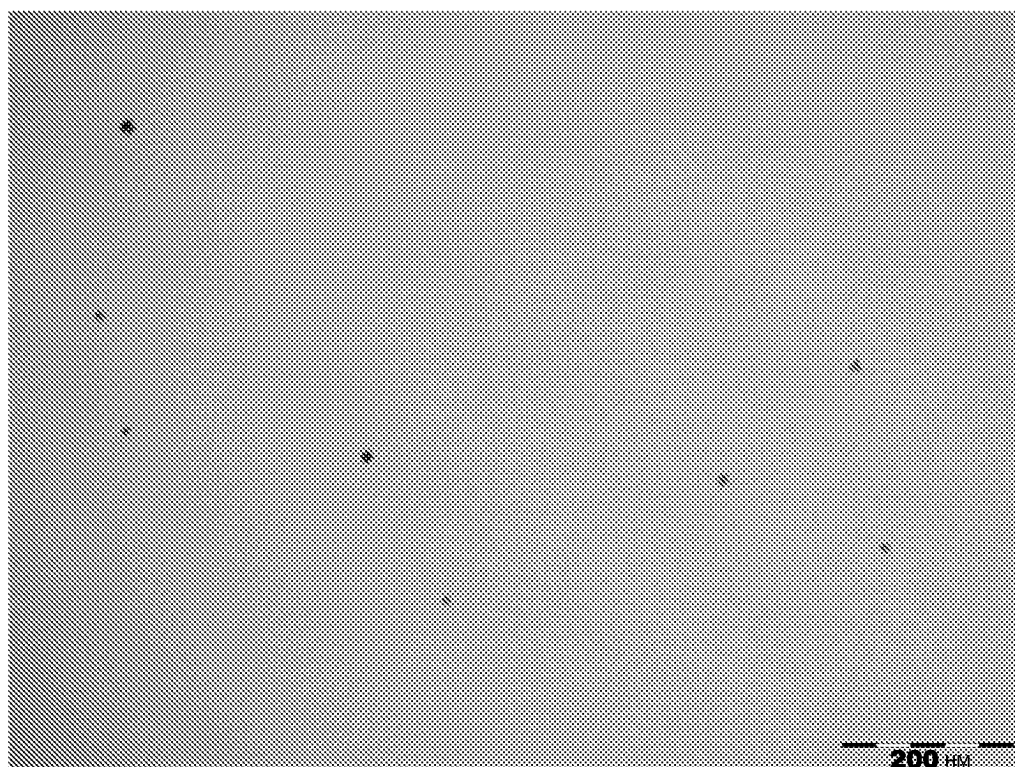
Aurora-020 Распределение размеров частиц по ТЭМ

ФИГ. 73b

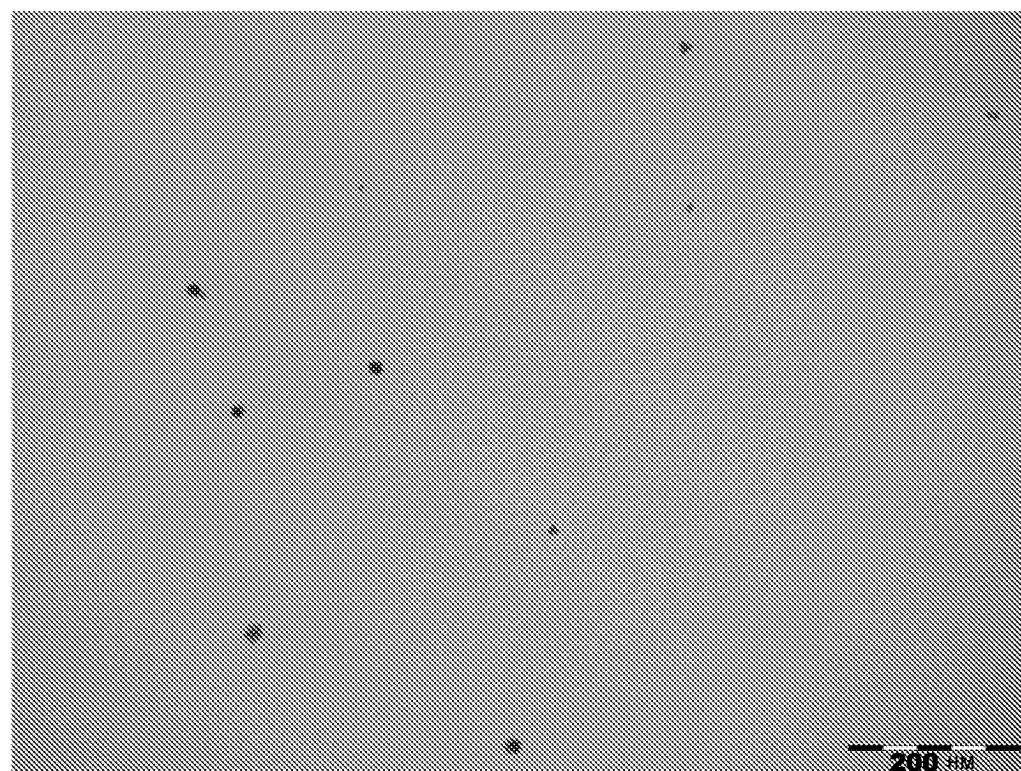
Gold Aurora-020
0.07% пропускание



ФИГ. 73c



a1

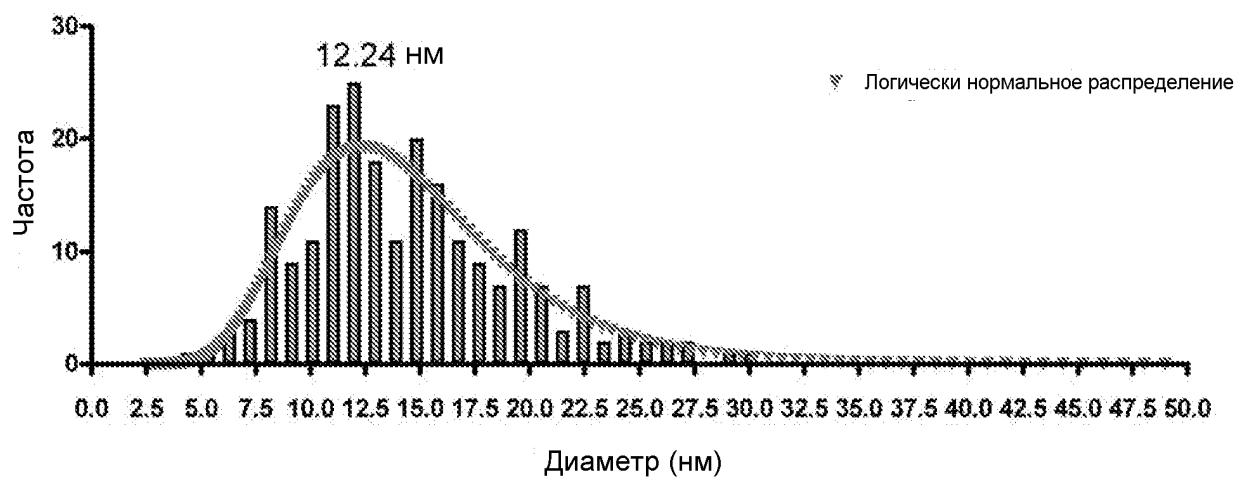


a2

GA-002

ФИГ. **74**

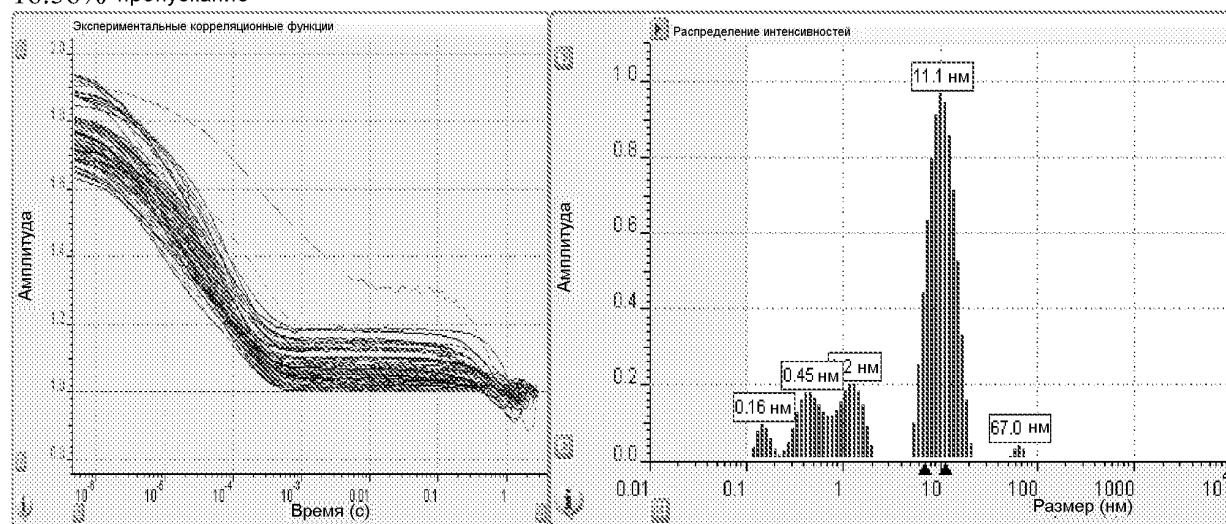
GA-002 Распределение размеров частиц по ТЭМ



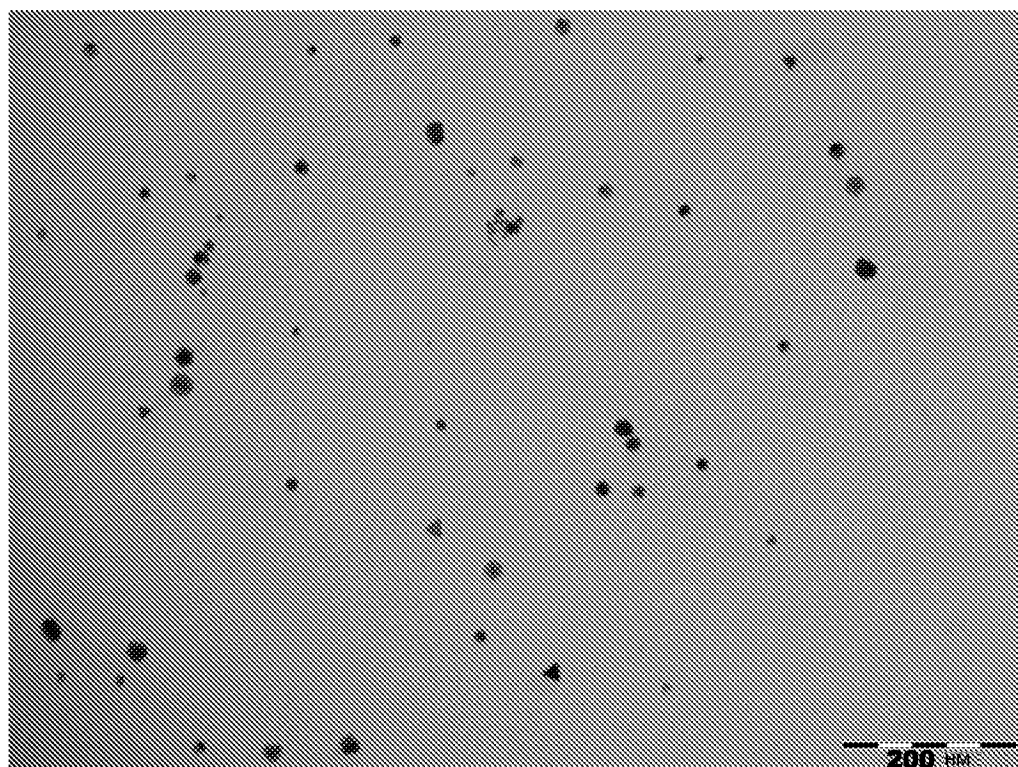
ФИГ. 74b

Gold GA-002

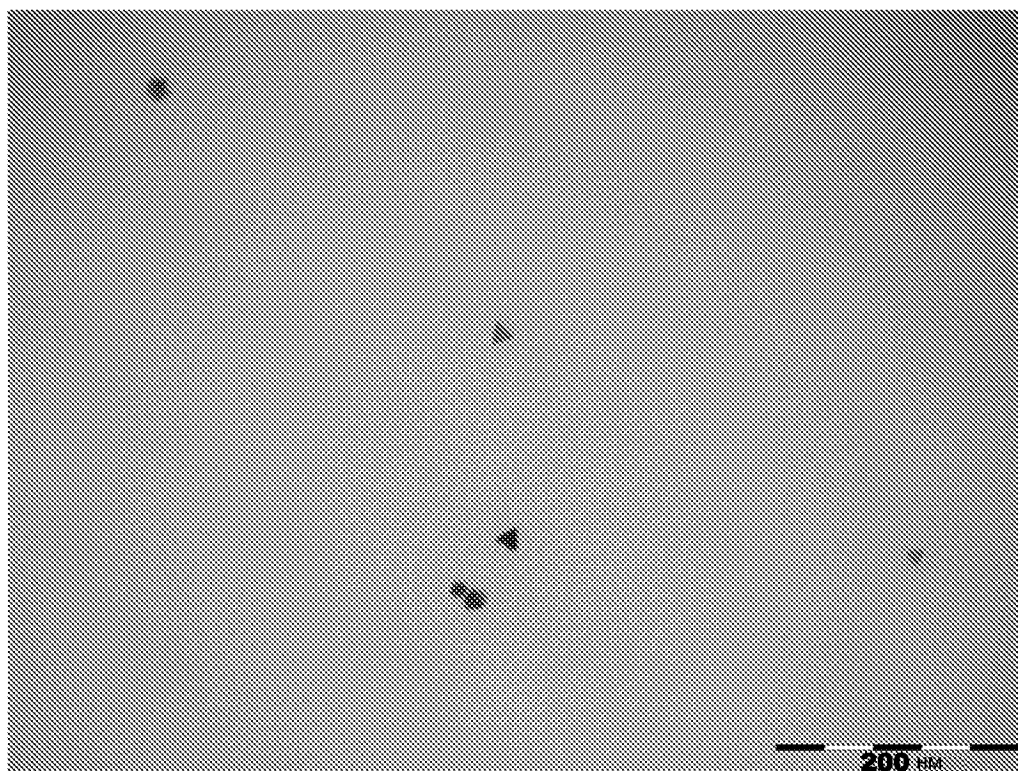
16.56% пропускание



ФИГ. 74с



a1

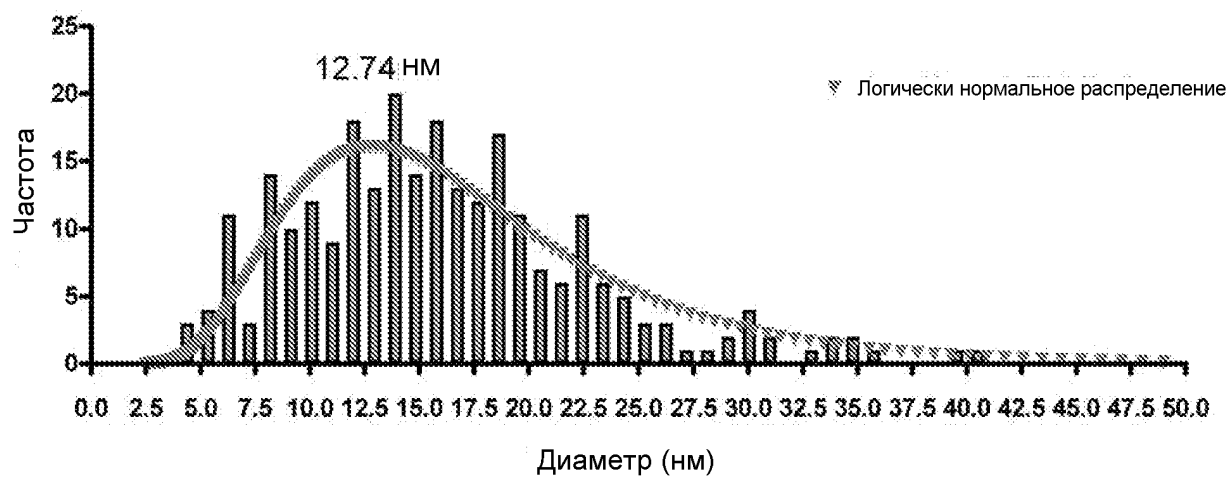


a2

GA-003

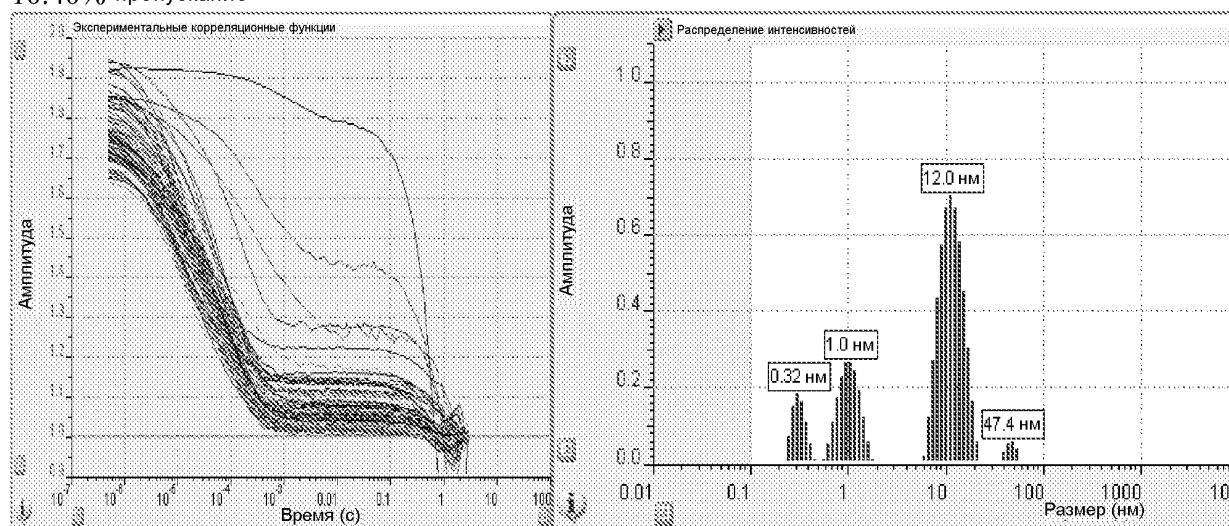
ФИГ. 75

GA-003 Распределение размеров частиц по ТЭМ

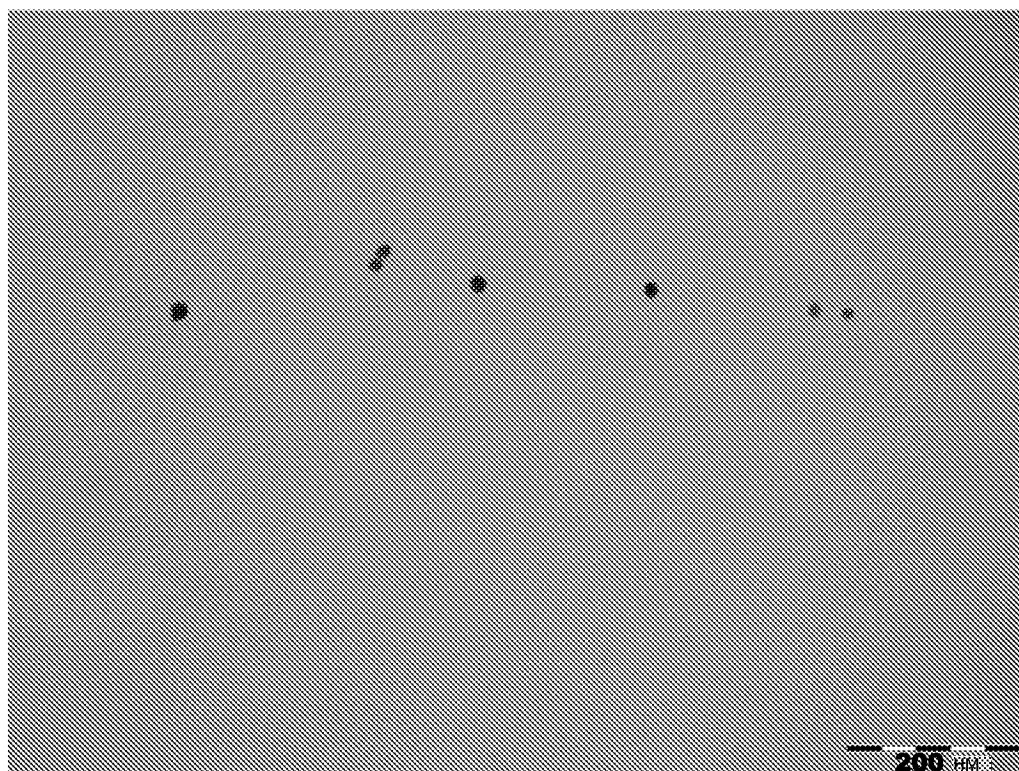


ФИГ. 75b

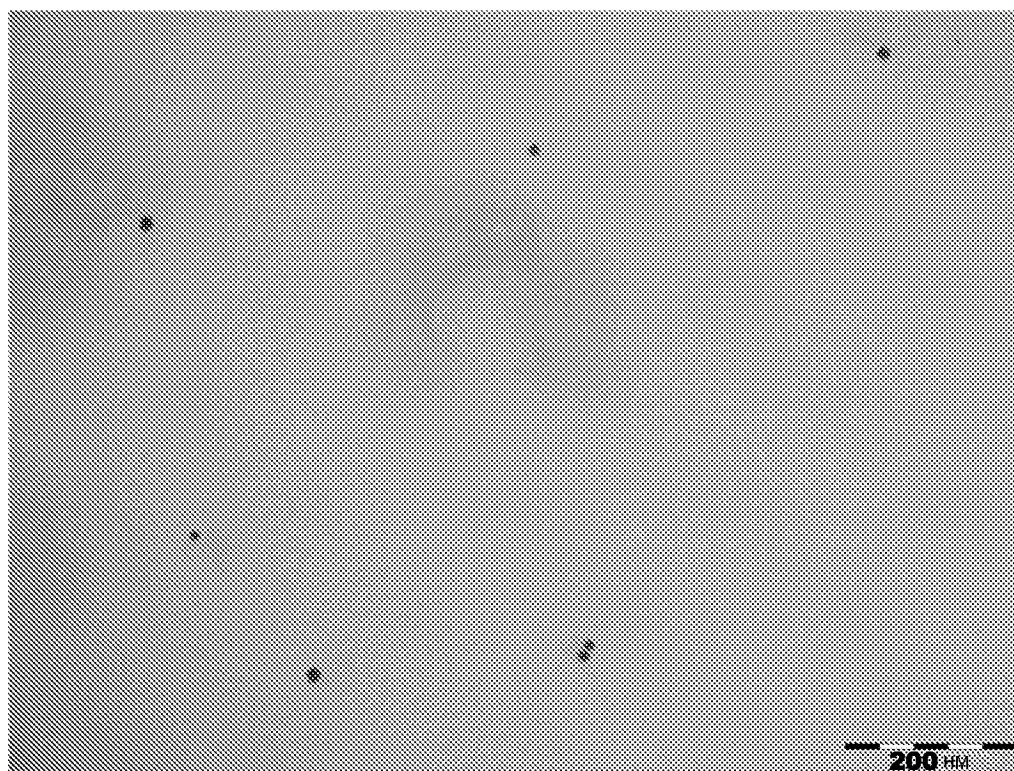
Gold GA-003
10.40% пропускание



ФИГ. 75с



a1

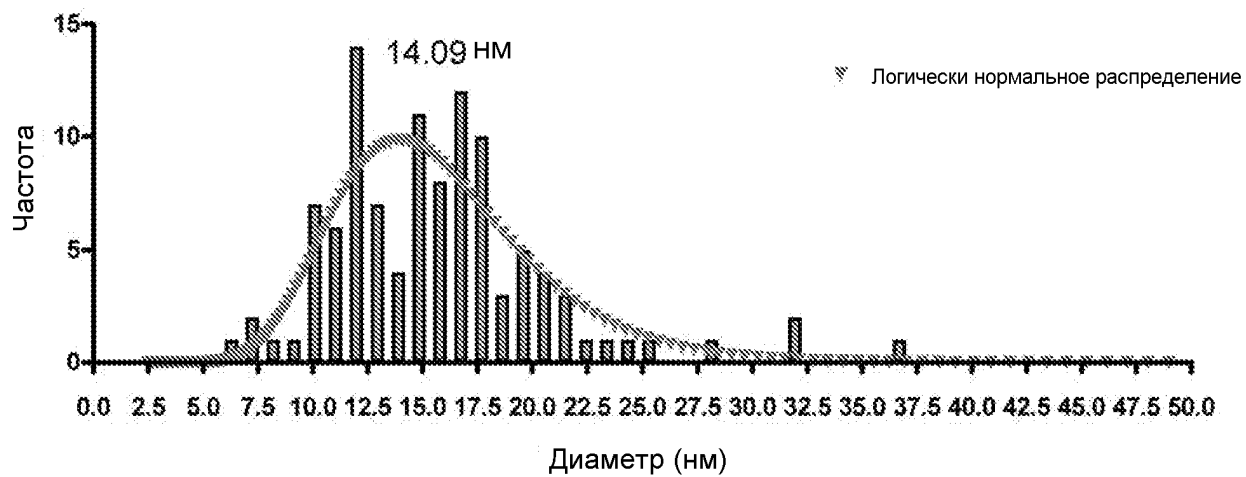


a2

GA-004

ФИГ. 76

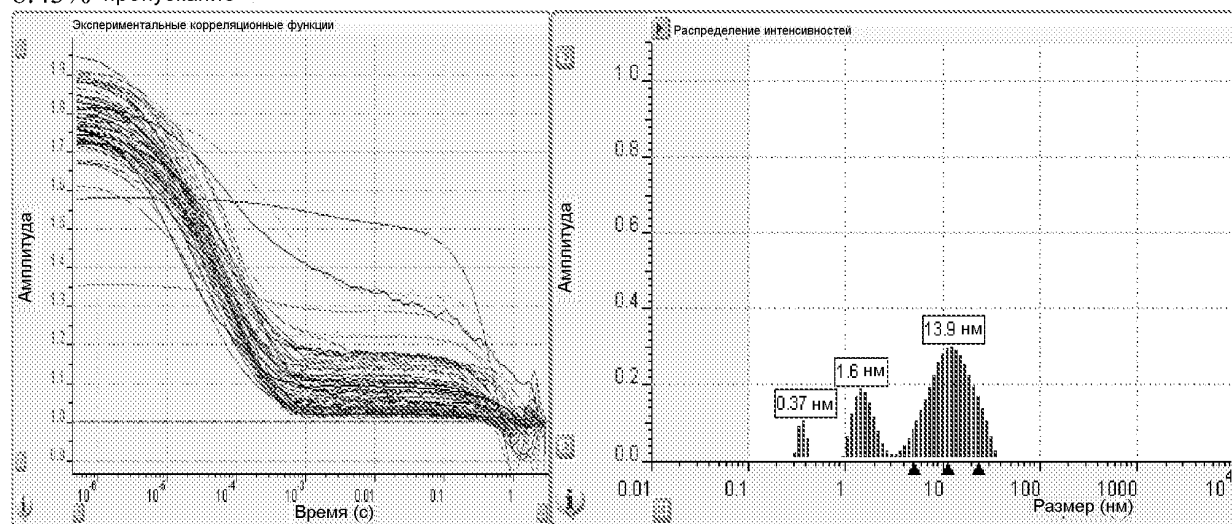
GA-004 Распределение размеров частиц по ТЭМ



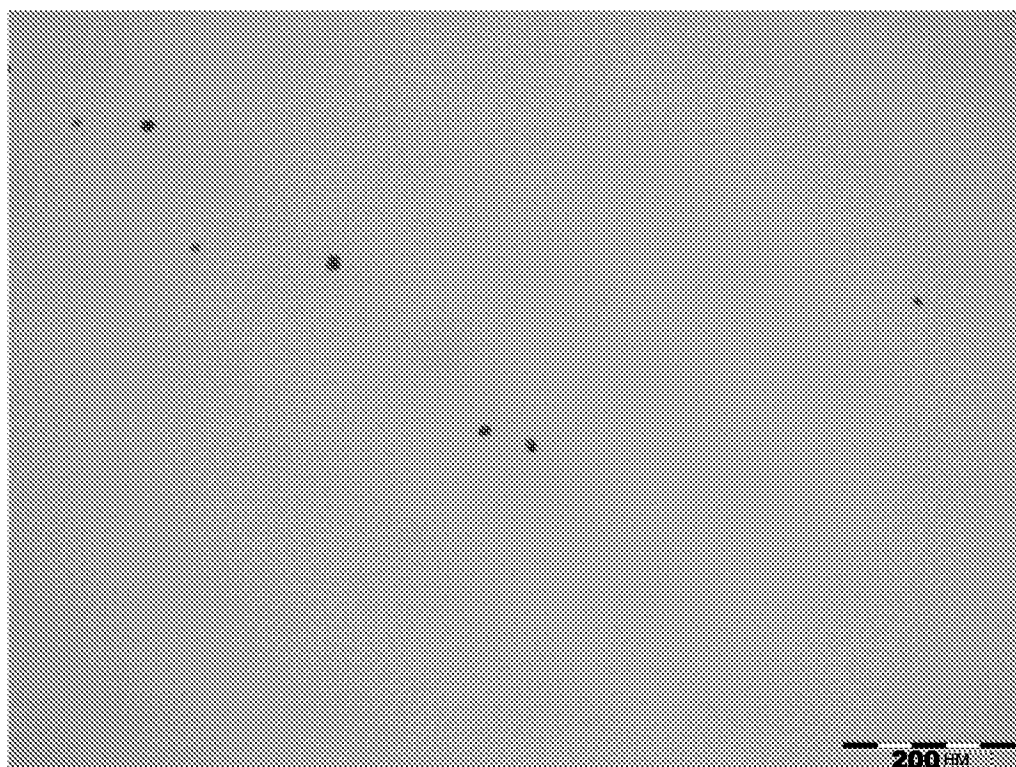
ФИГ. 76b

Gold GA-004

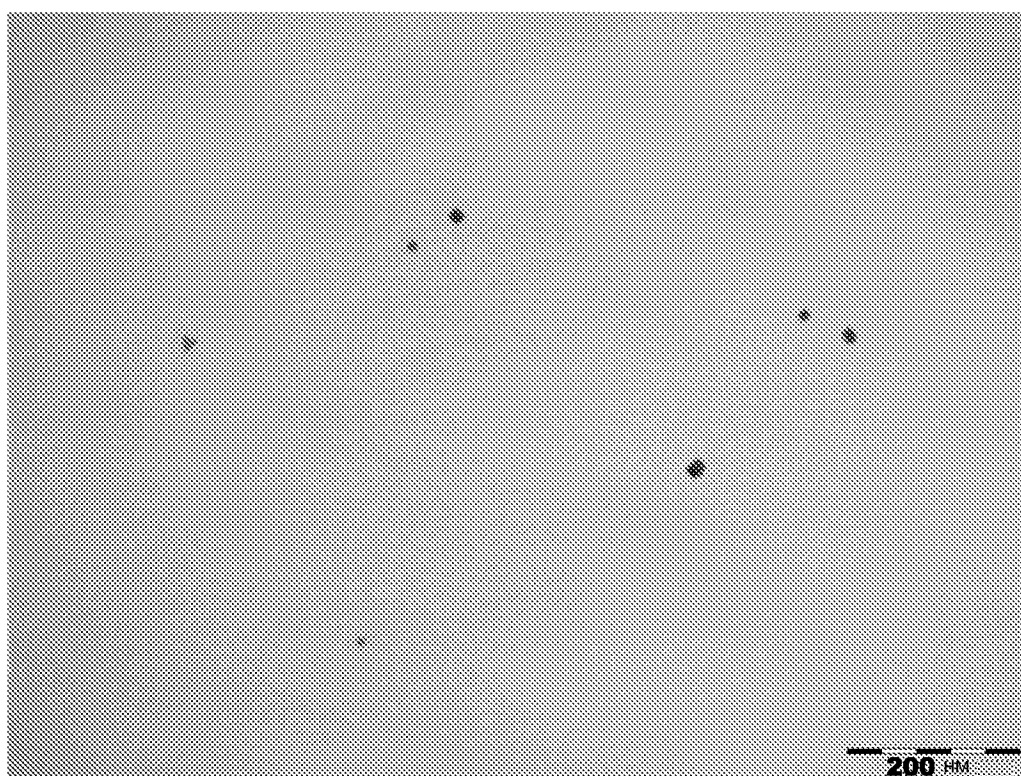
8.43% пропускание



ФИГ. 76с



a1

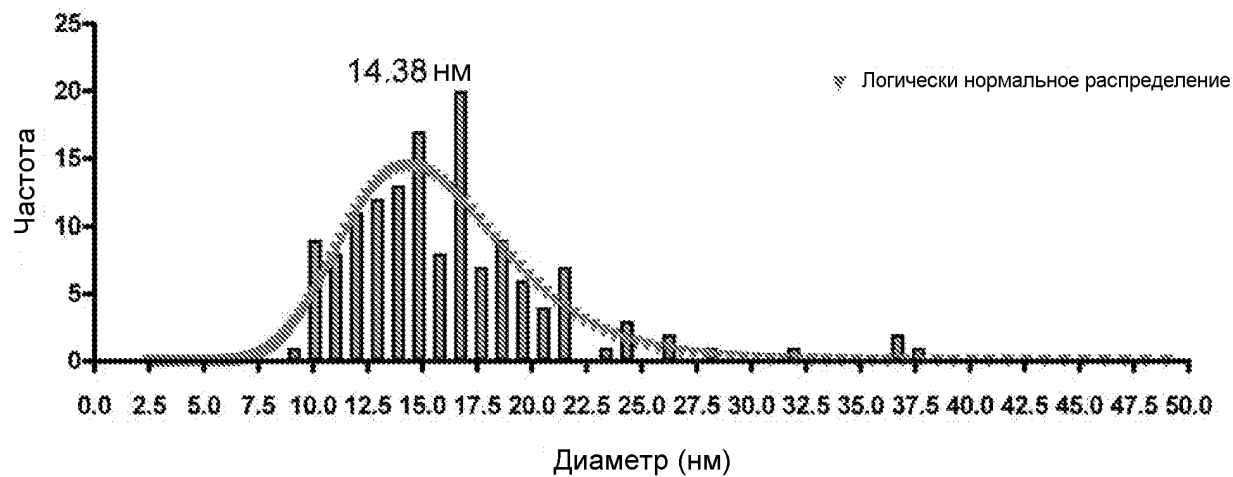


a2

GA-005

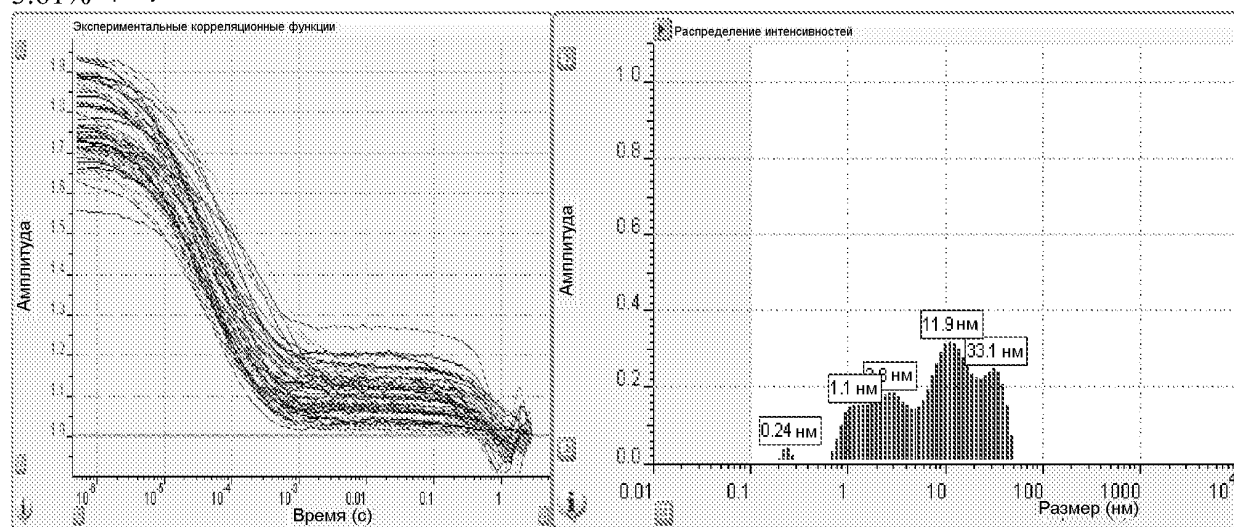
ФИГ. **77**

GA-005 Распределение размеров частиц по ТЭМ

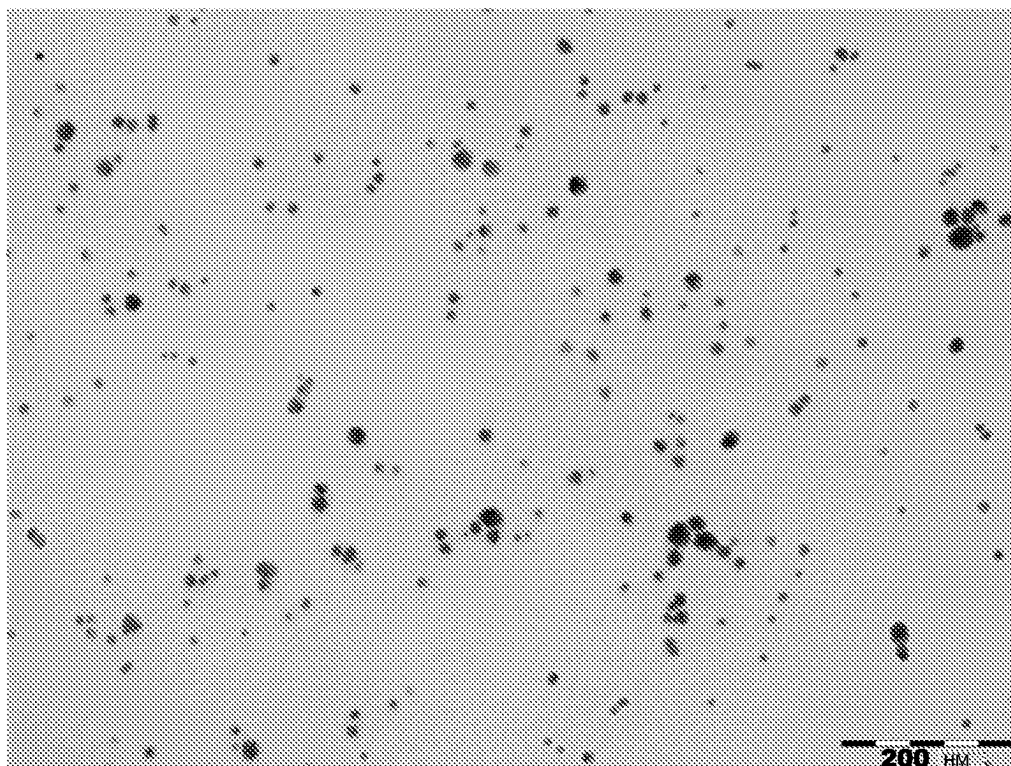


ФИГ. 77b

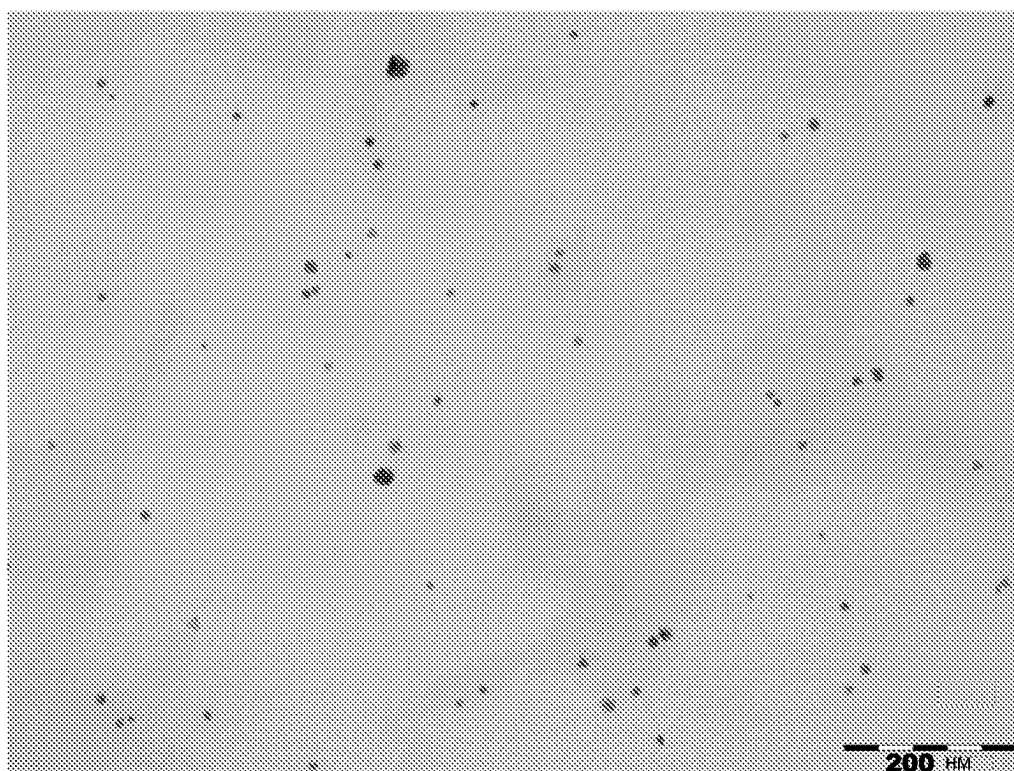
Gold GA-005
3.61% пропускание



ФИГ. 77c



a1

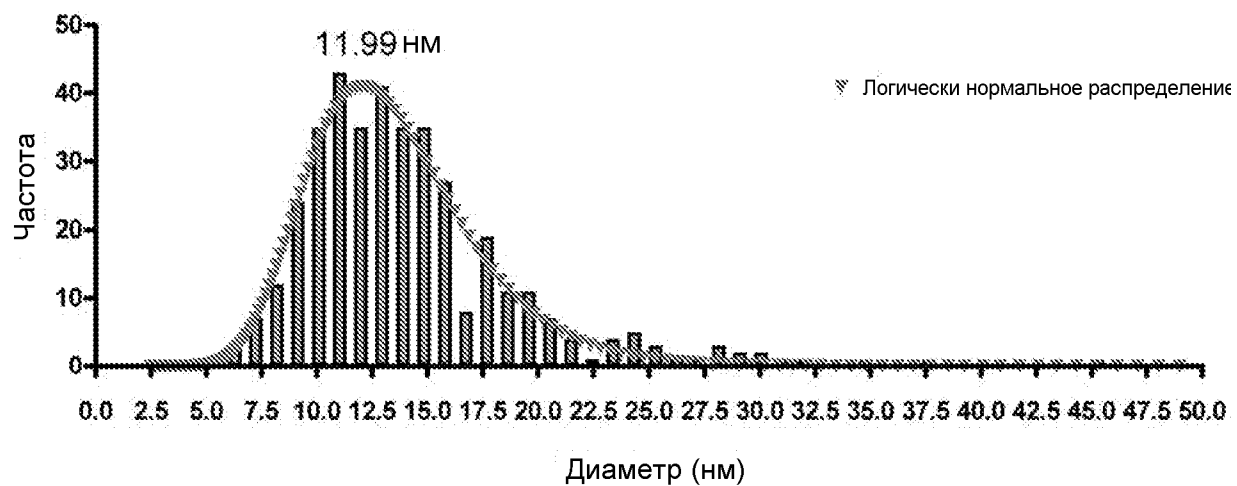


a2

GA-009

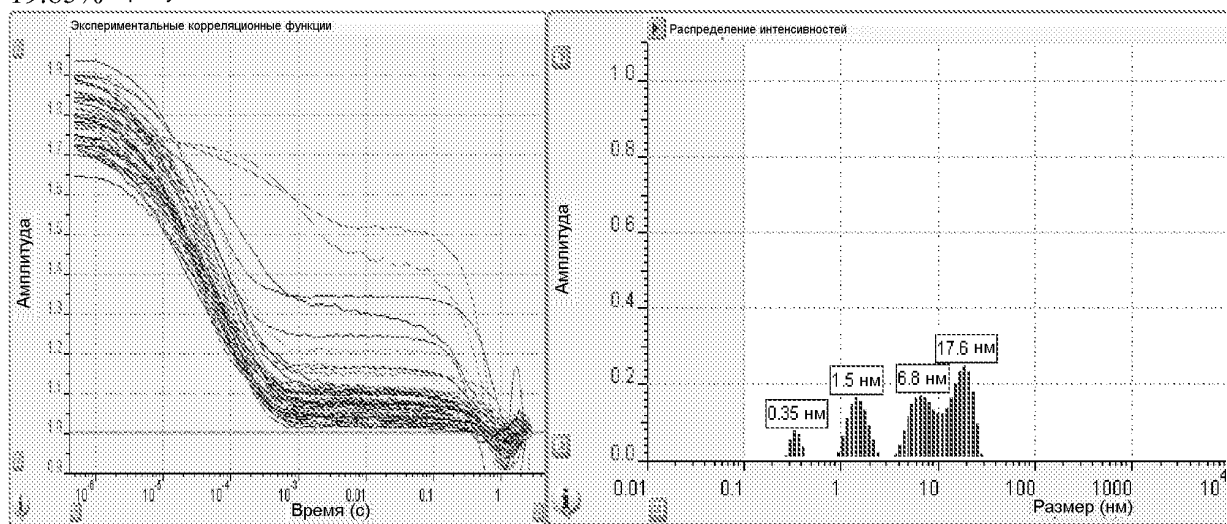
ФИГ. 78

GA-009 Распределение размеров частиц по ТЭМ



ФИГ. 78b

Gold GA-009
19.85% пропускание



ФИГ. 78с



a1

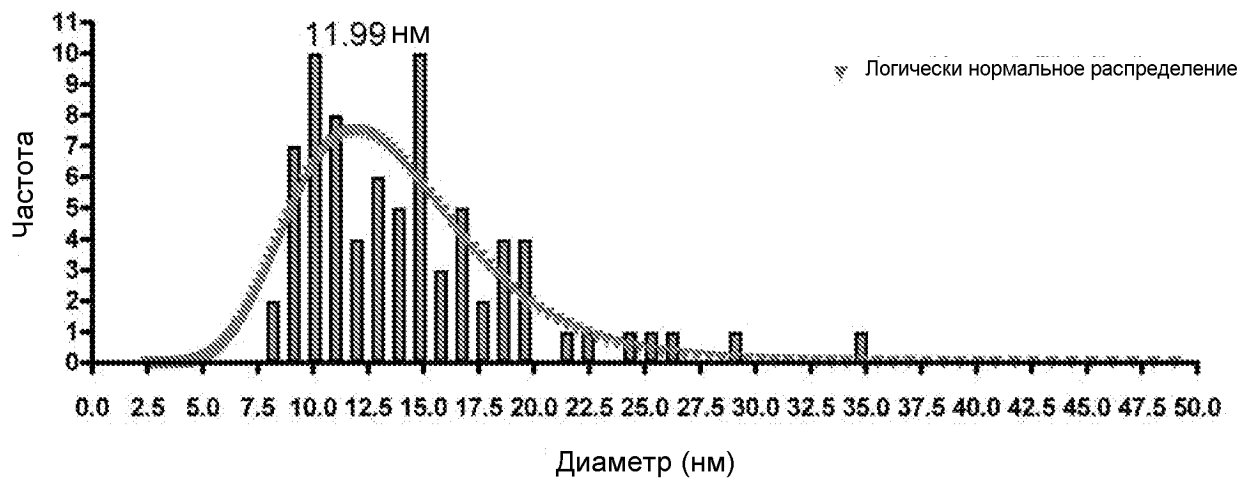


a2

GA-011

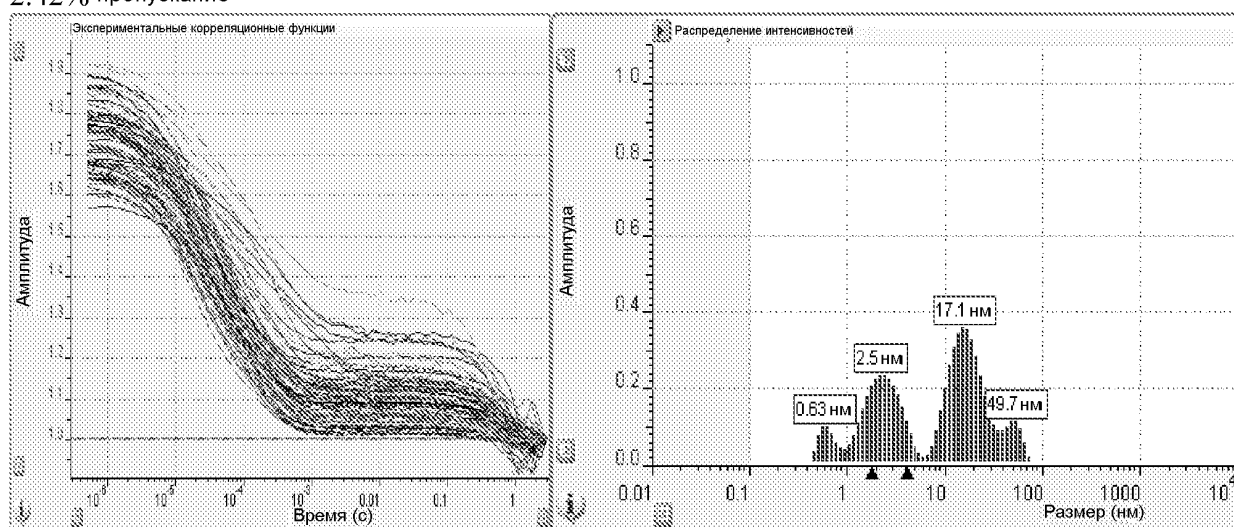
ФИГ. 79

GA-011 Распределение размеров частиц по ТЭМ

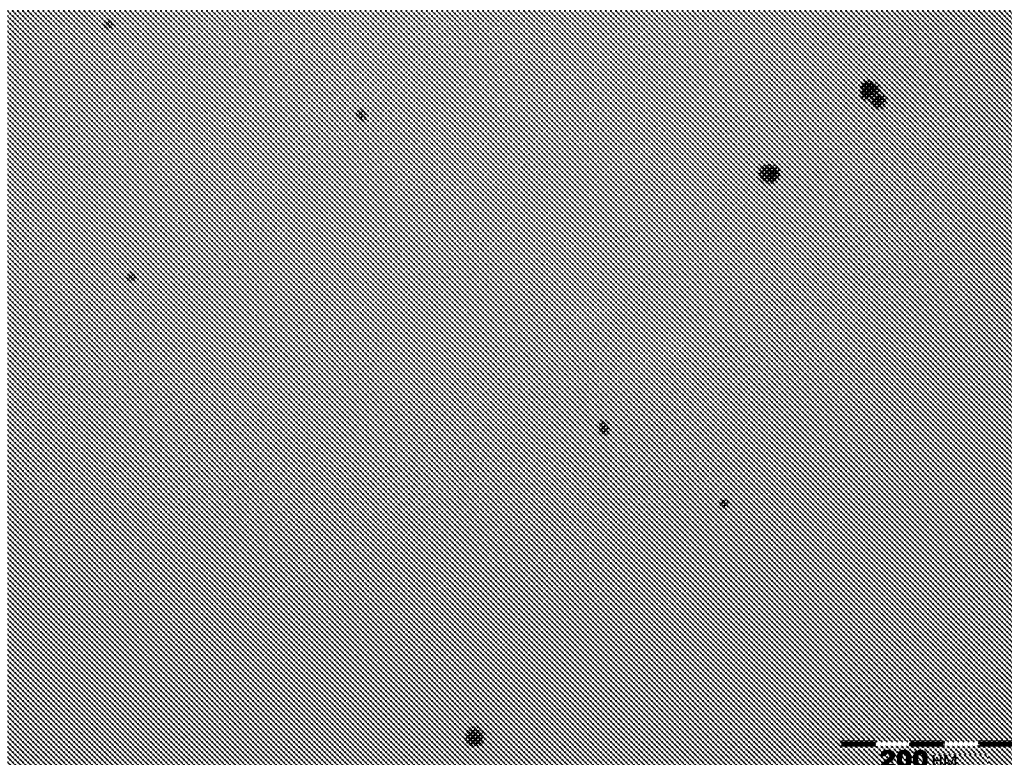


ФИГ. 79b

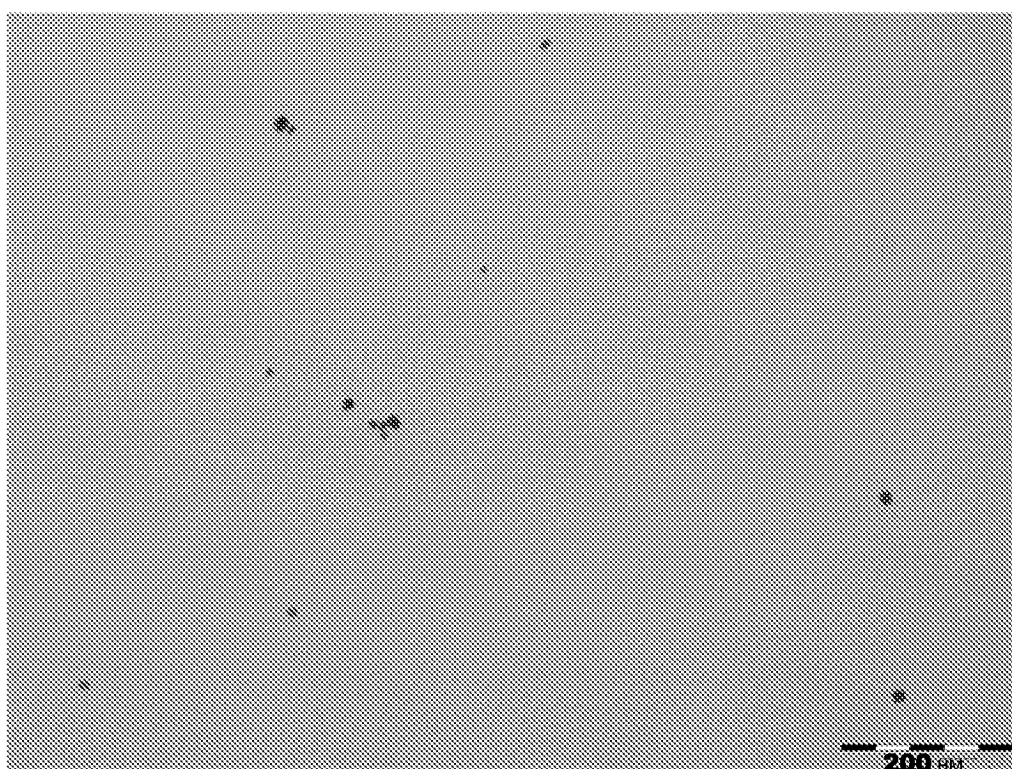
Gold GA-011
2.42% пропускание



ФИГ. 79с



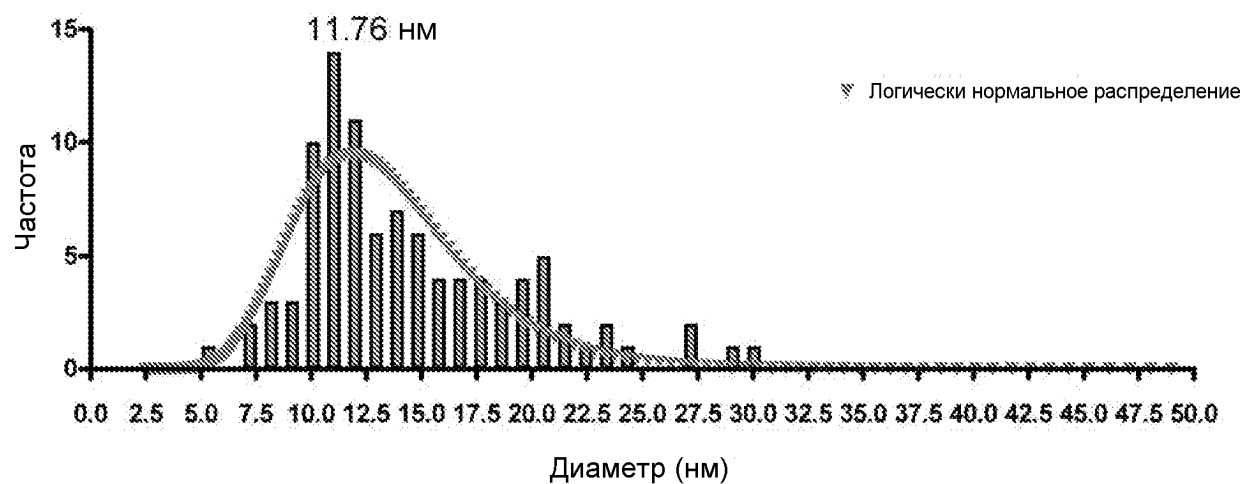
a1



a2

GA-013

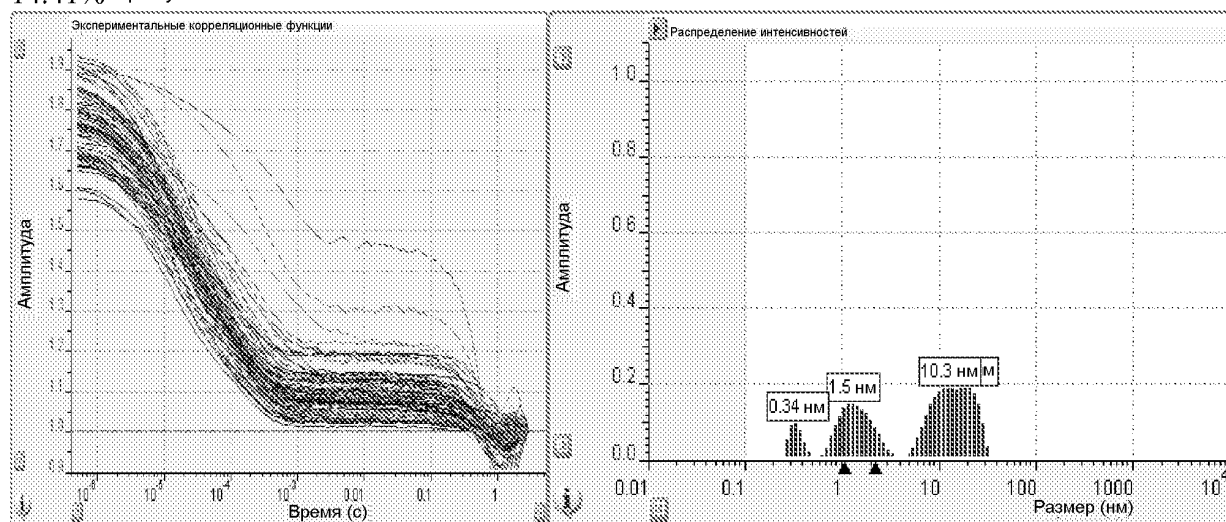
ФИГ. **80**

GA-013 Распределение размеров частиц по ТЭМ

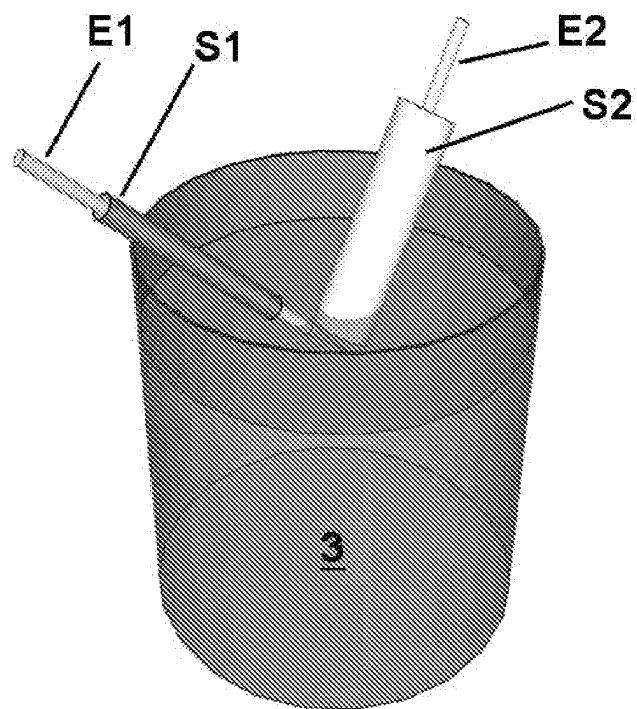
ФИГ. 80b

Gold GA-013

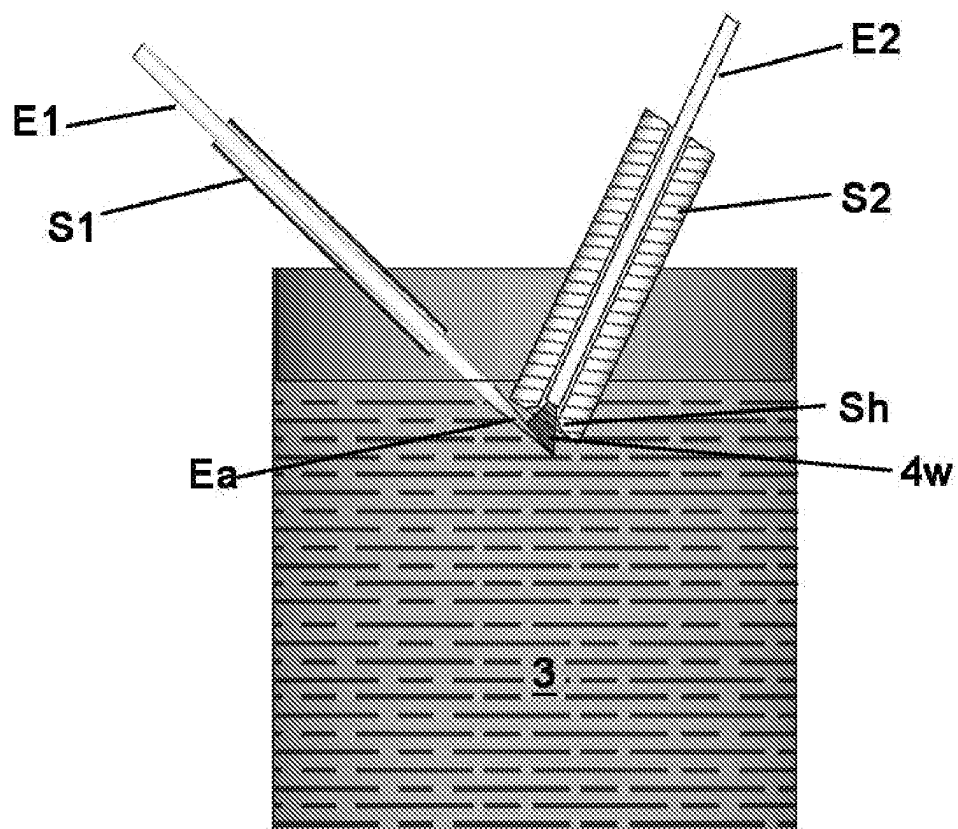
14.41% пропускание



ФИГ. 80с

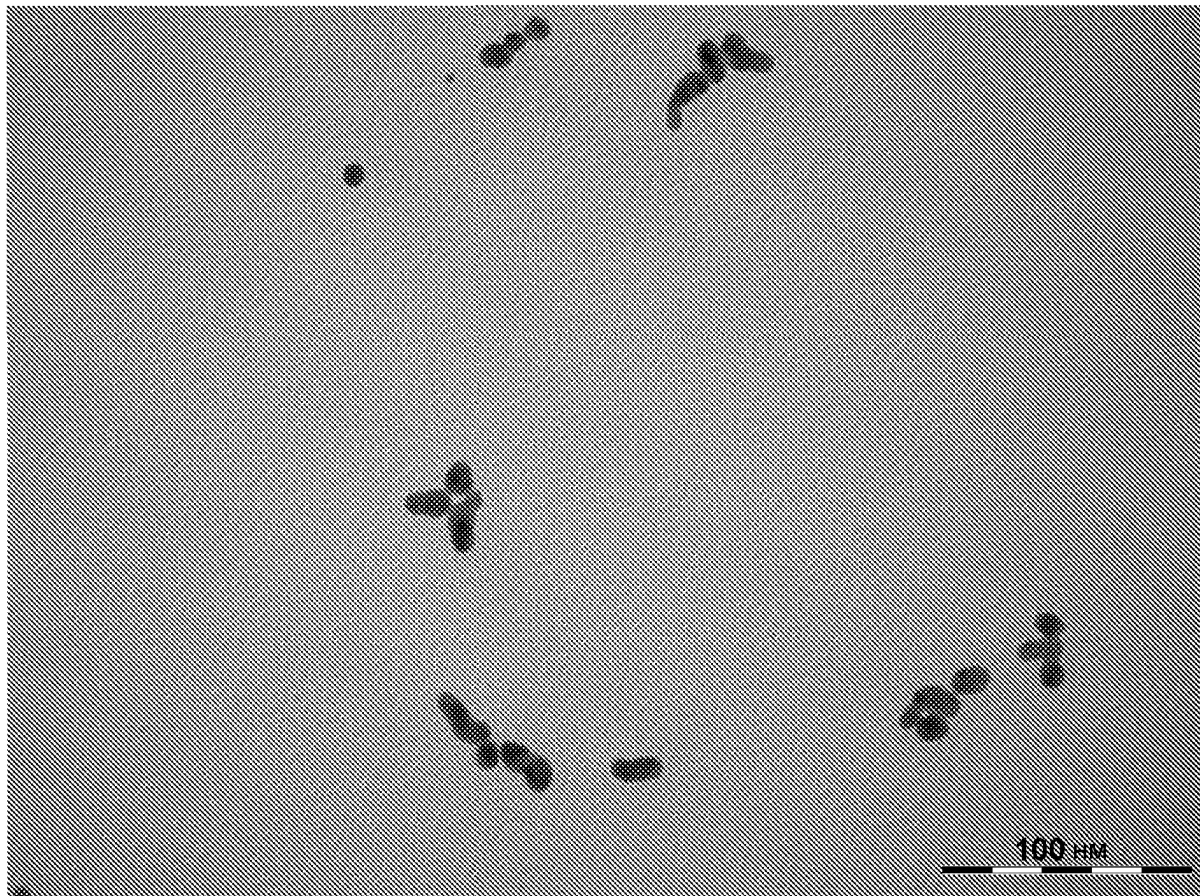


ФИГ. 81a



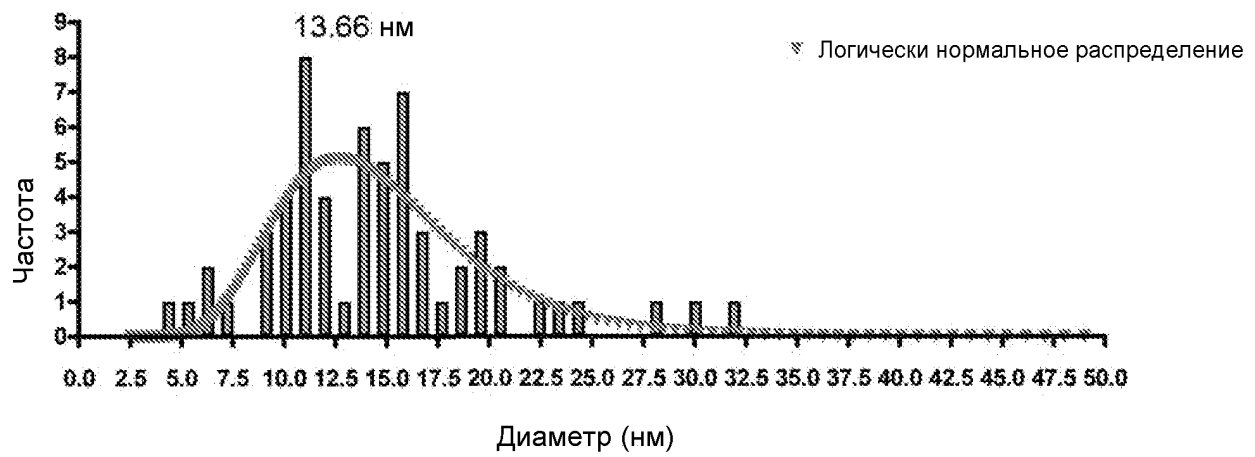
ФИГ. 81b

ARCG-05



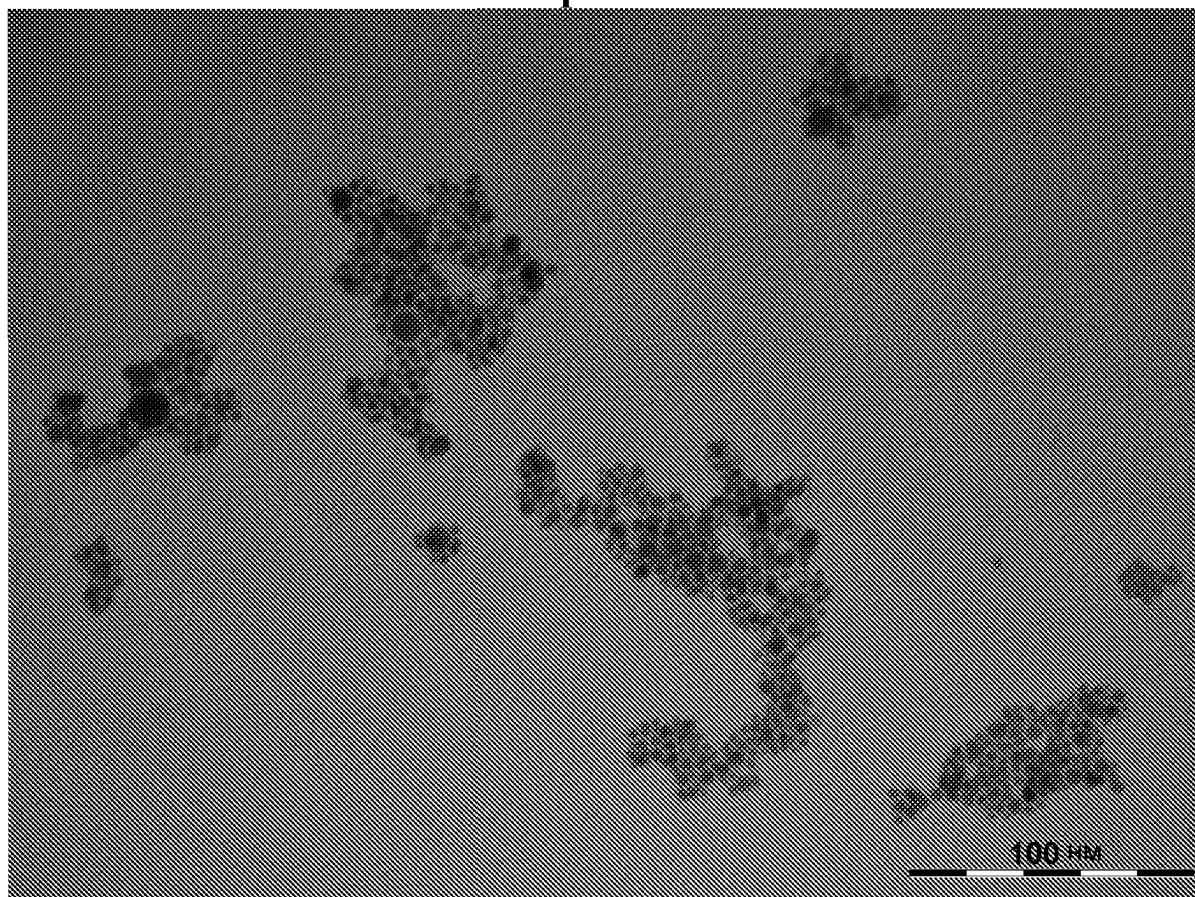
ФИГ. 82a

ARCG-05 Распределение размеров частиц по ТЭМ



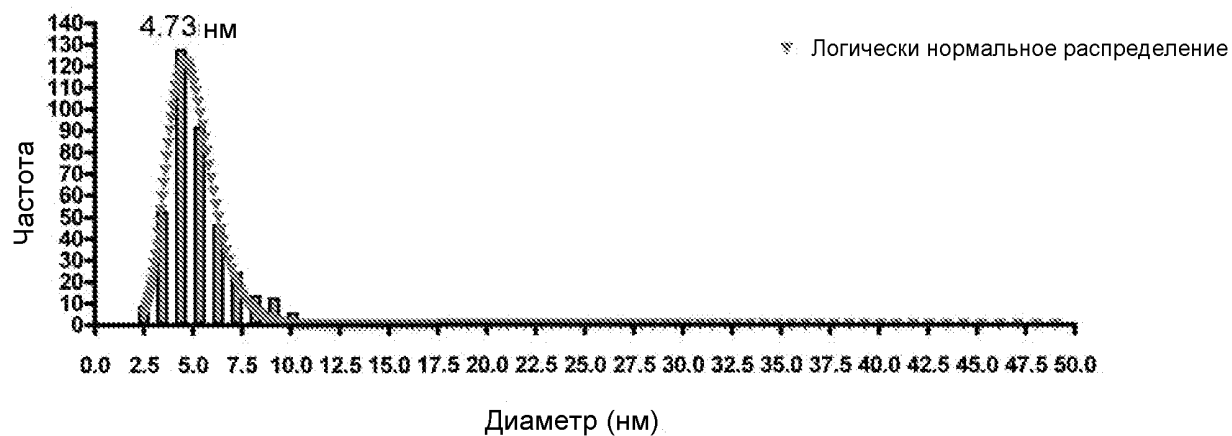
ФИГ. 82b

Utopia Gold



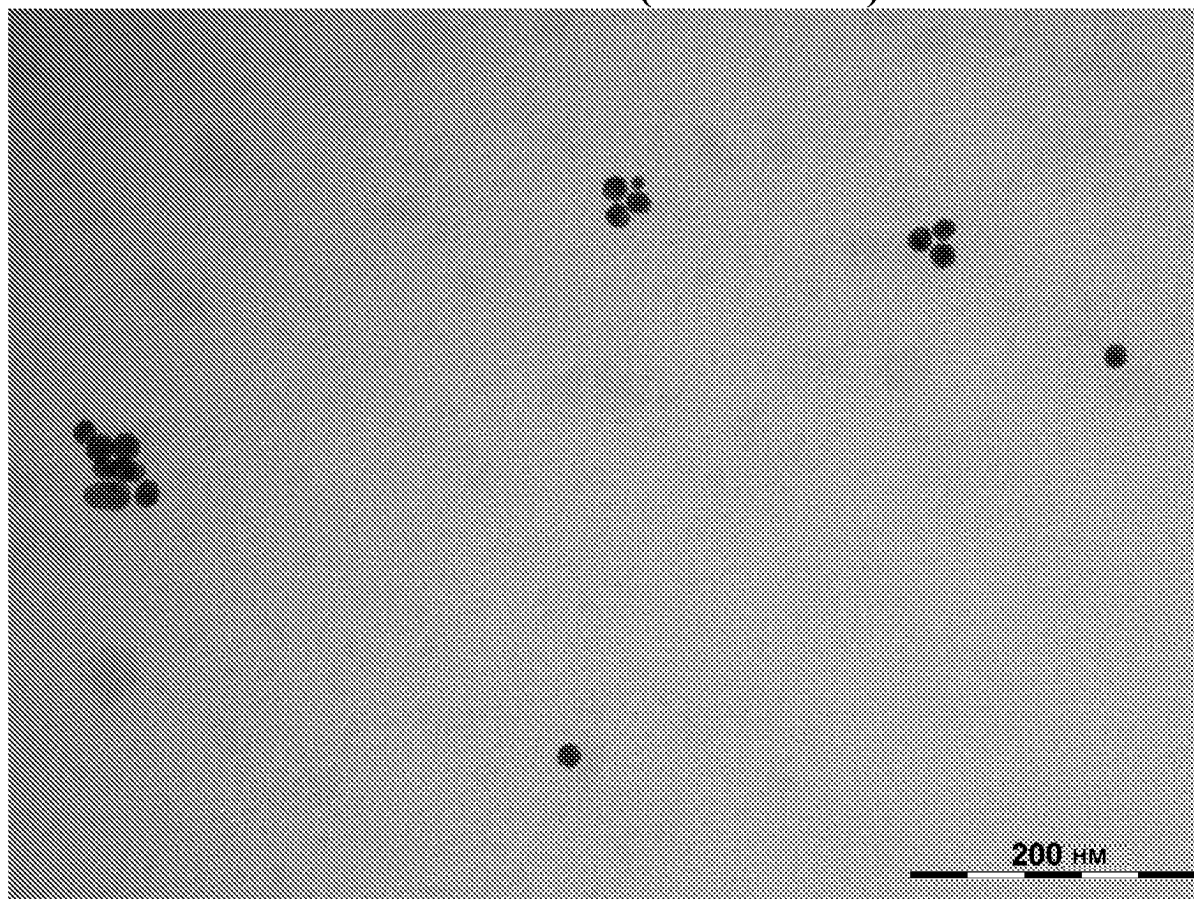
ФИГ. 83а

Utopia Gold Распределение размеров частиц по ТЭМ



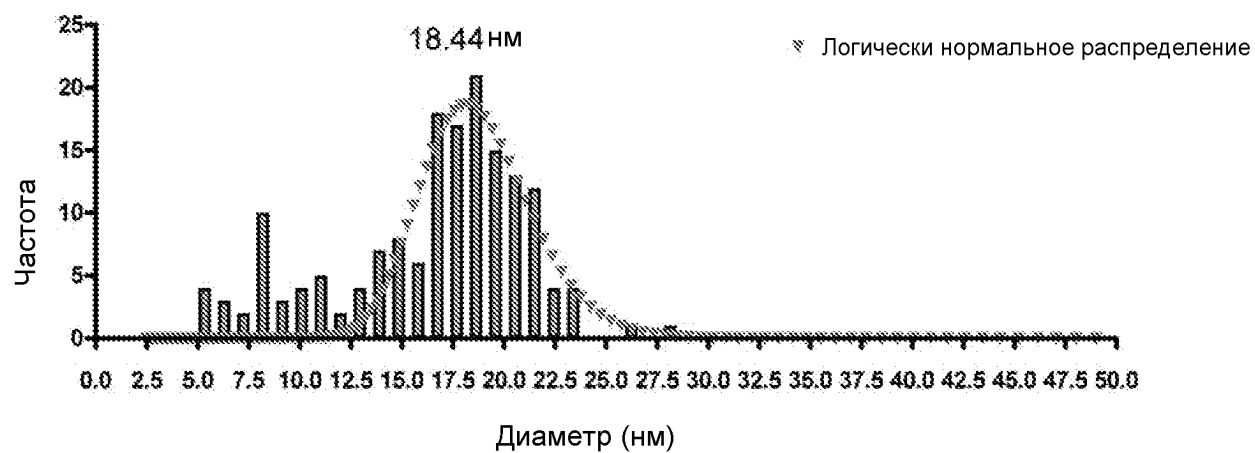
ФИГ. 83b

Source Naturals (SNG911219)



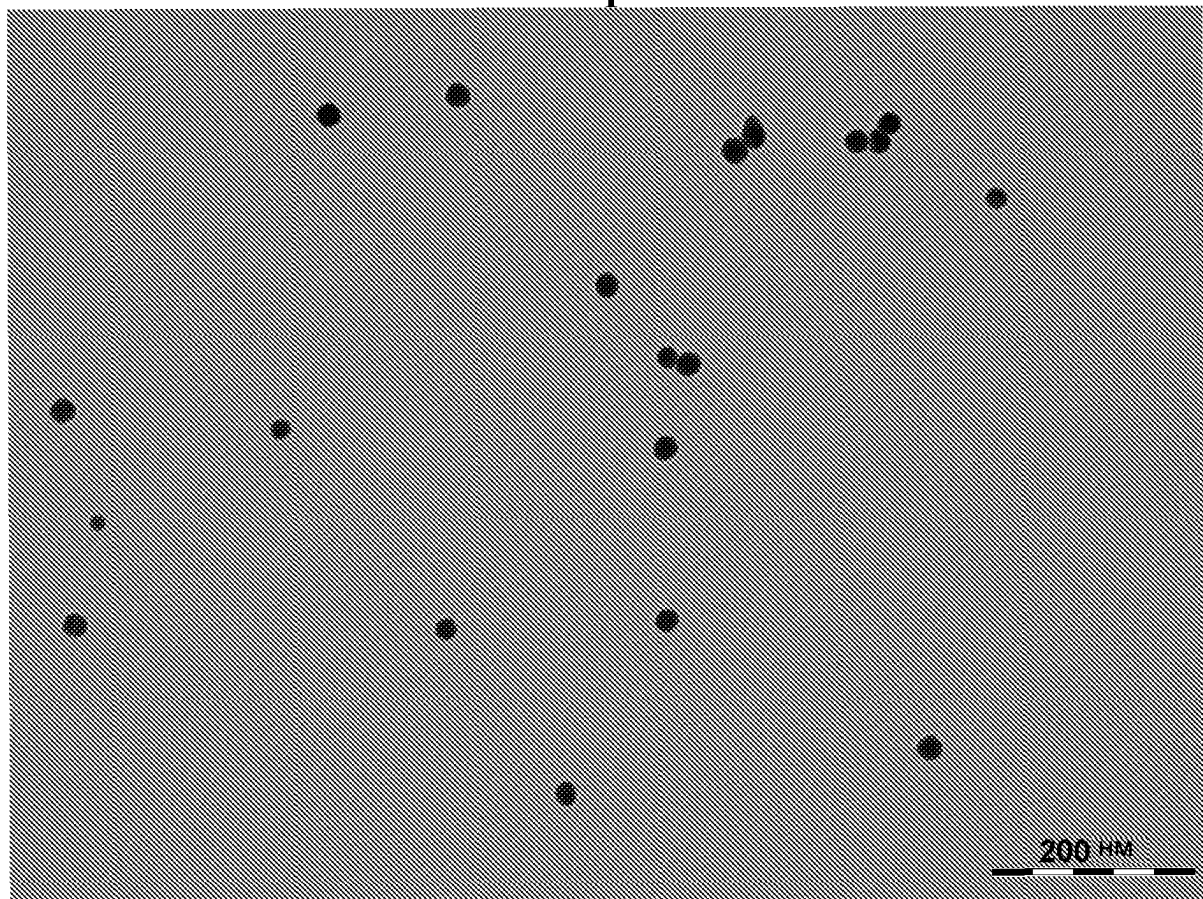
ФИГ. 84а

SNG911219 Распределение размеров частиц по ТЭМ



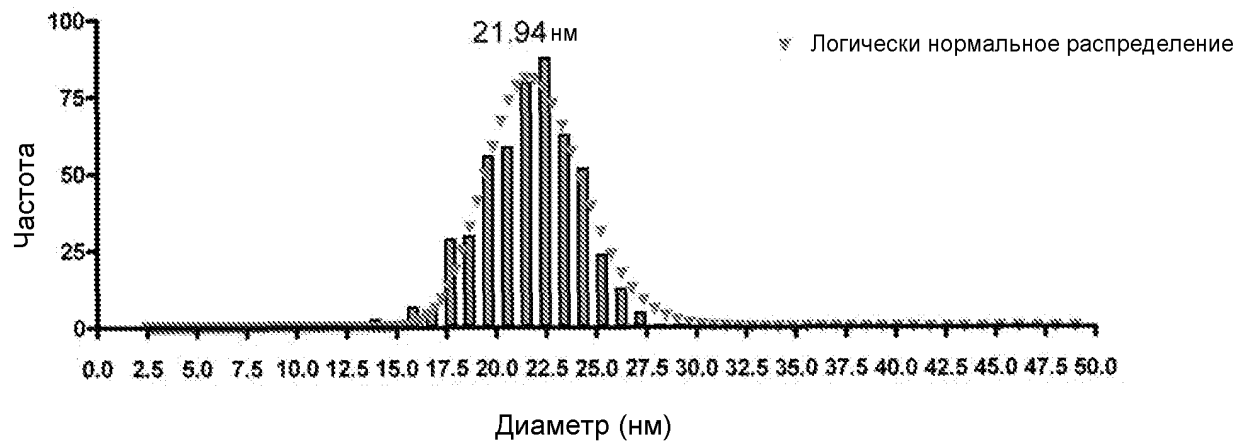
ФИГ. 84б

Nanopartz



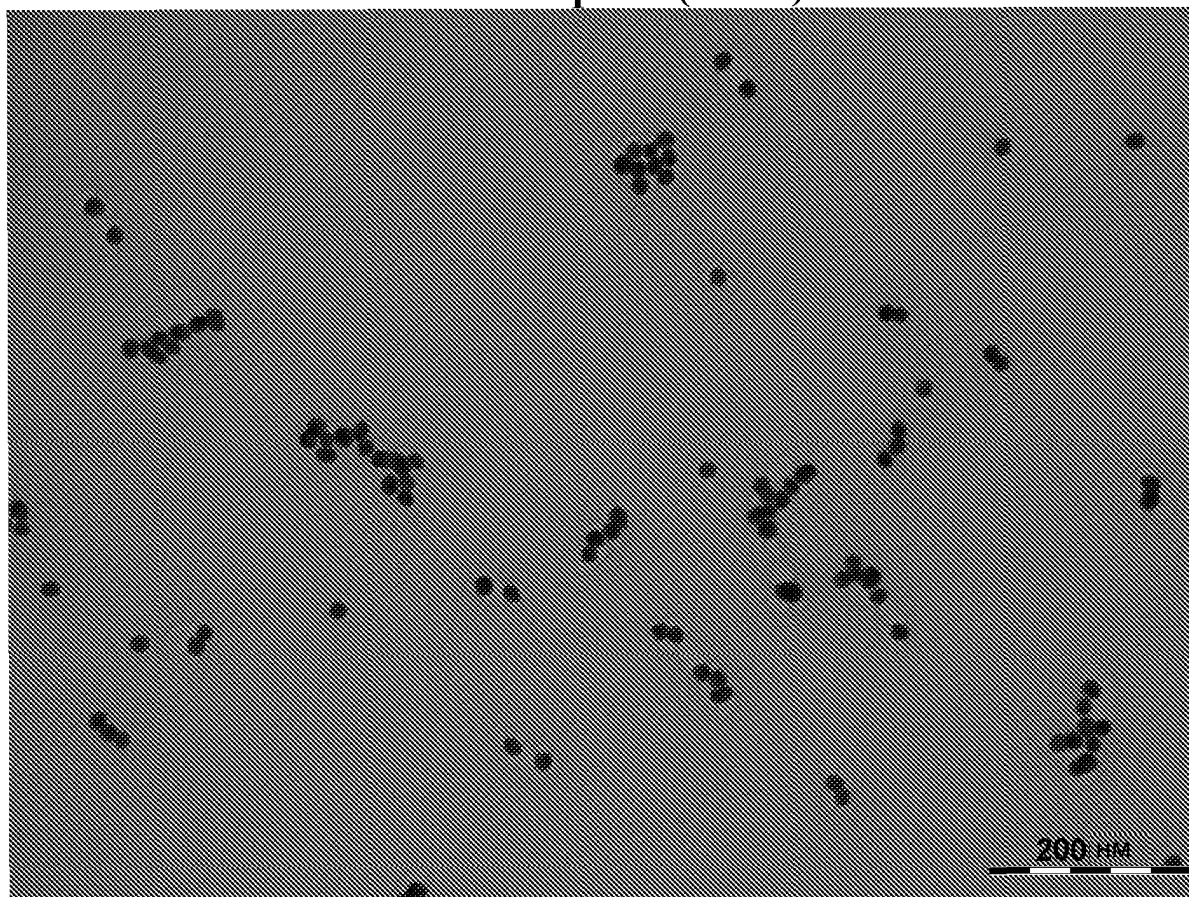
ФИГ. 85a

Nanopartz Распределение размеров частиц по ТЭМ



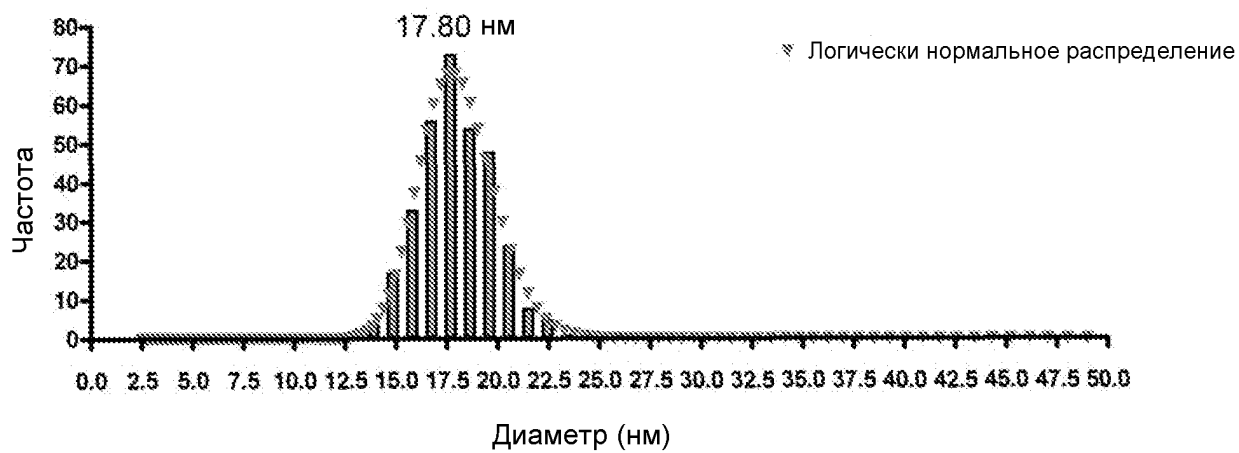
ФИГ. 85b

Nanocomposix (15 нм)



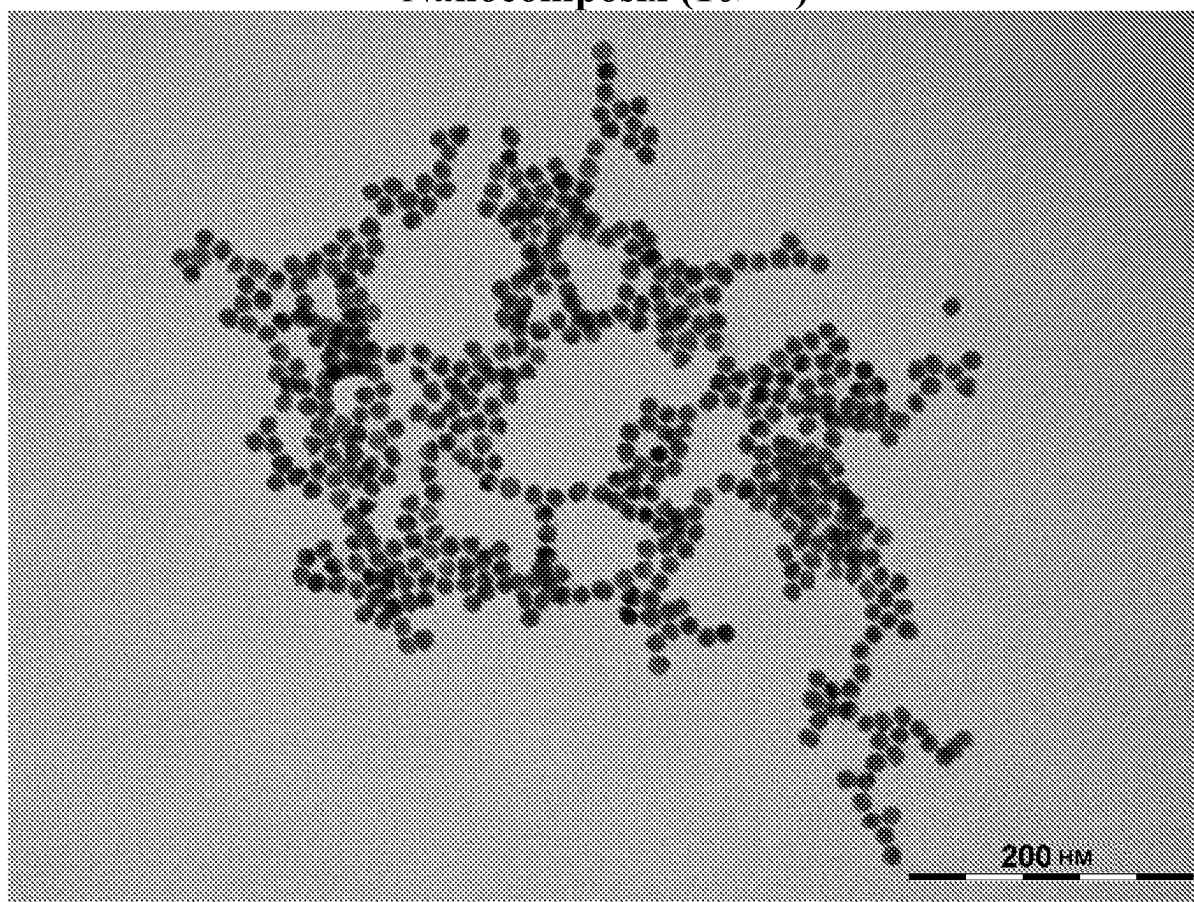
ФИГ. 86а

Nanocomposix 15 нм Распределение размеров частиц по ТЭМ



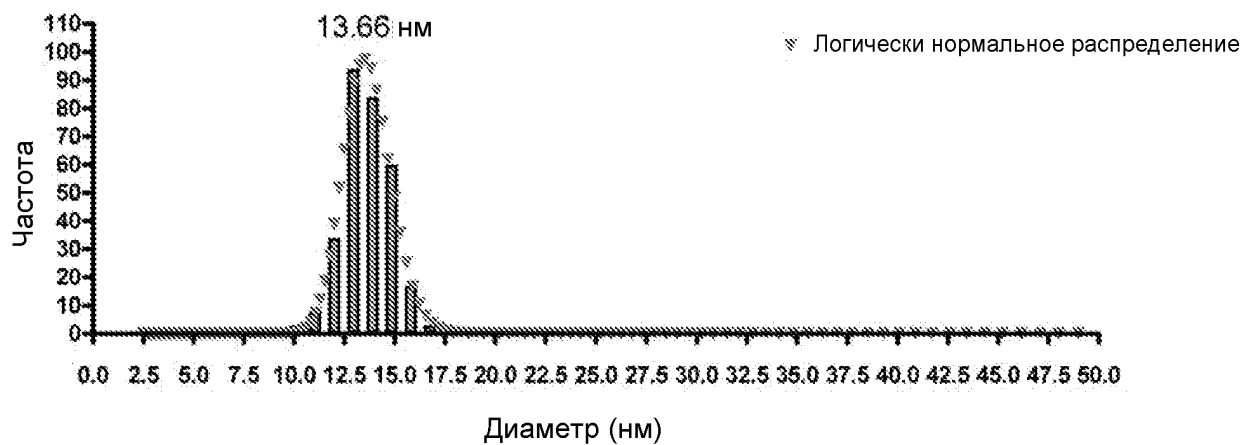
ФИГ. 86б

Nanocomposix (10 нм)



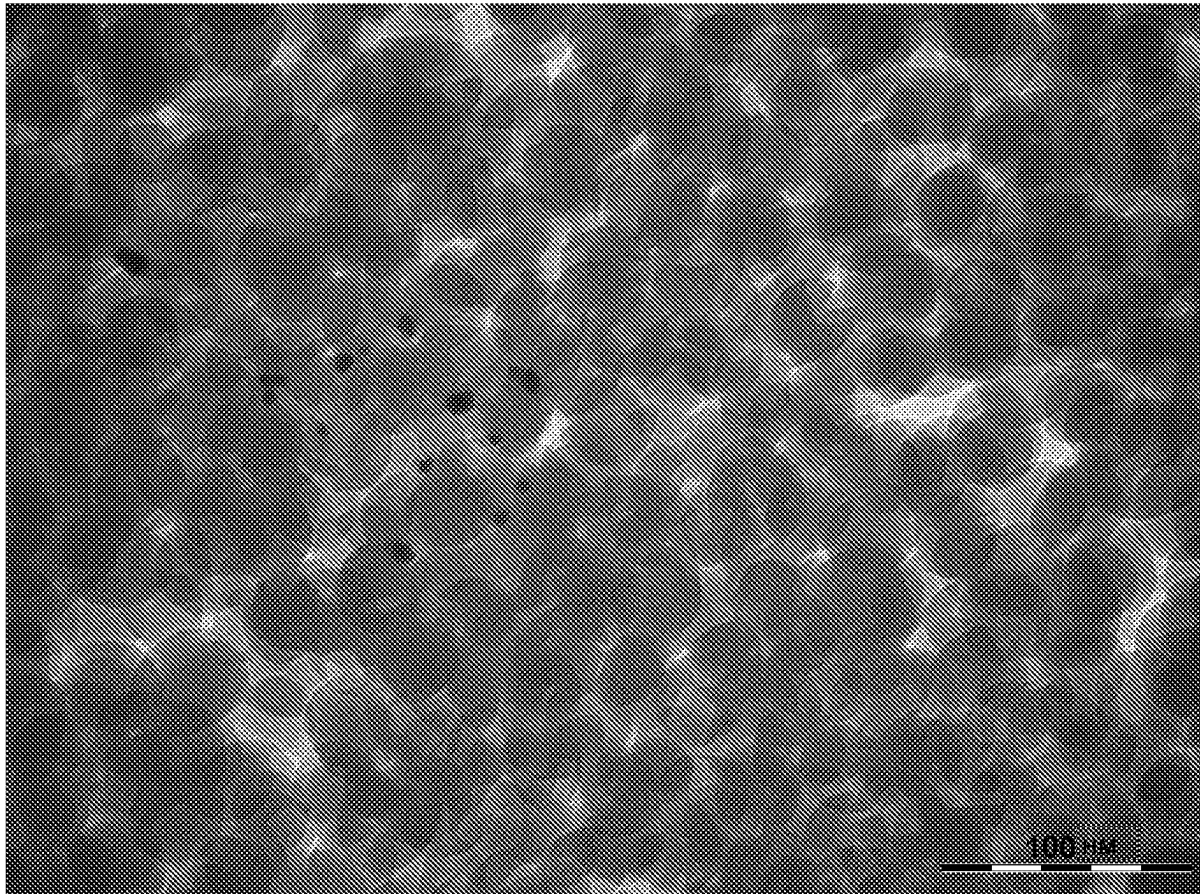
ФИГ. 87а

Nanocomposix 11 нм Распределение размеров частиц по ТЭМ

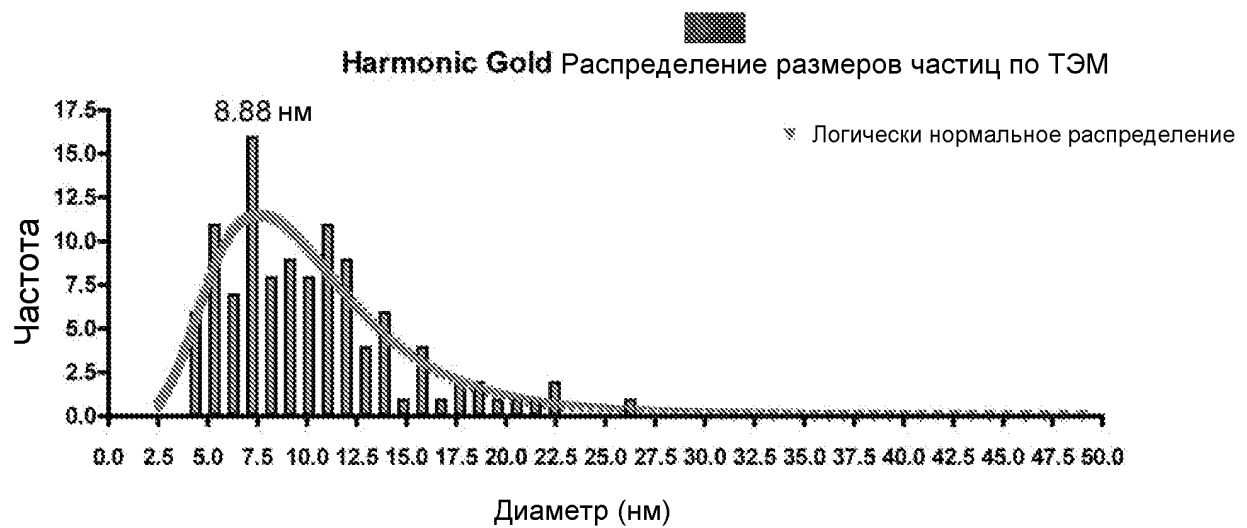


ФИГ. 87b

Harmonic Gold

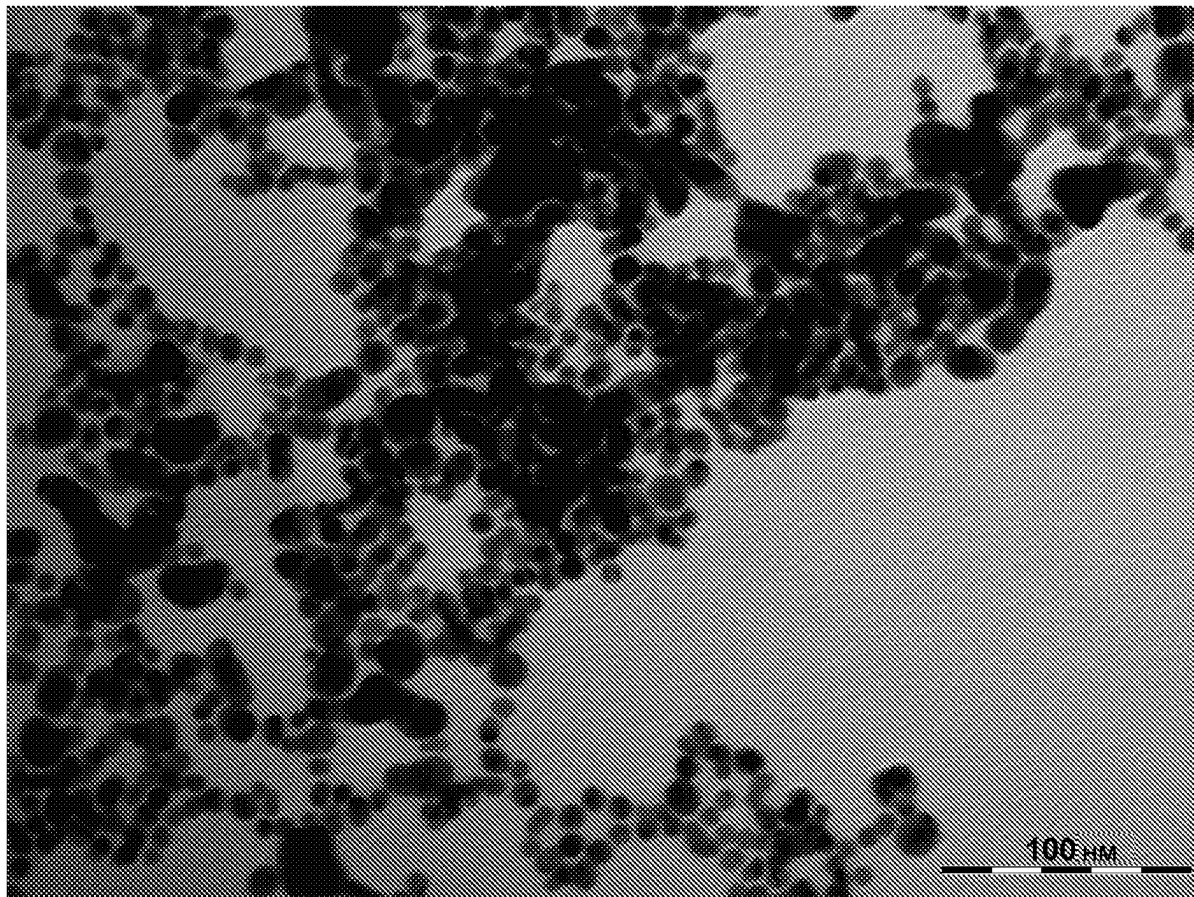


ФИГ. 88а



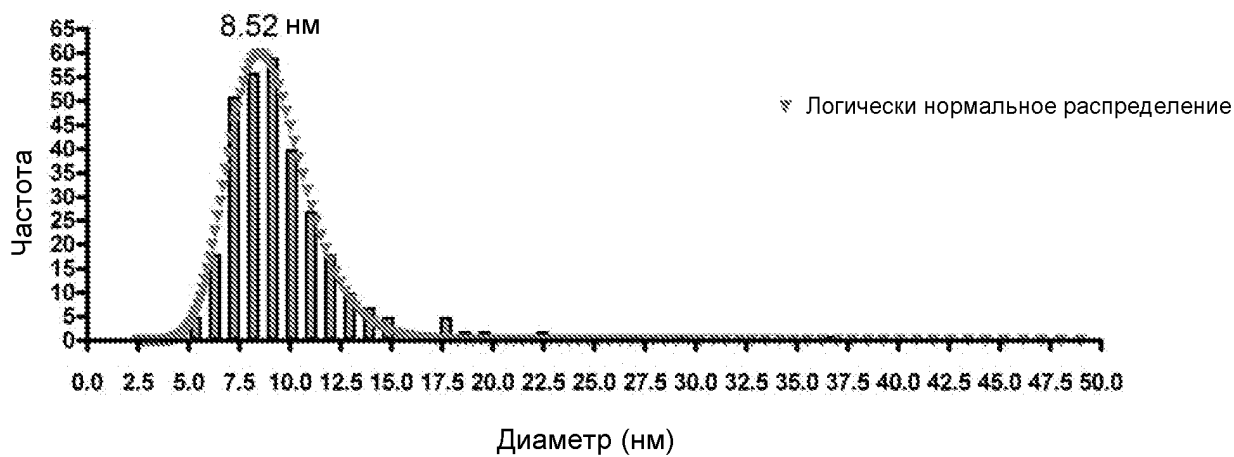
ФИГ. 88б

MesoGold



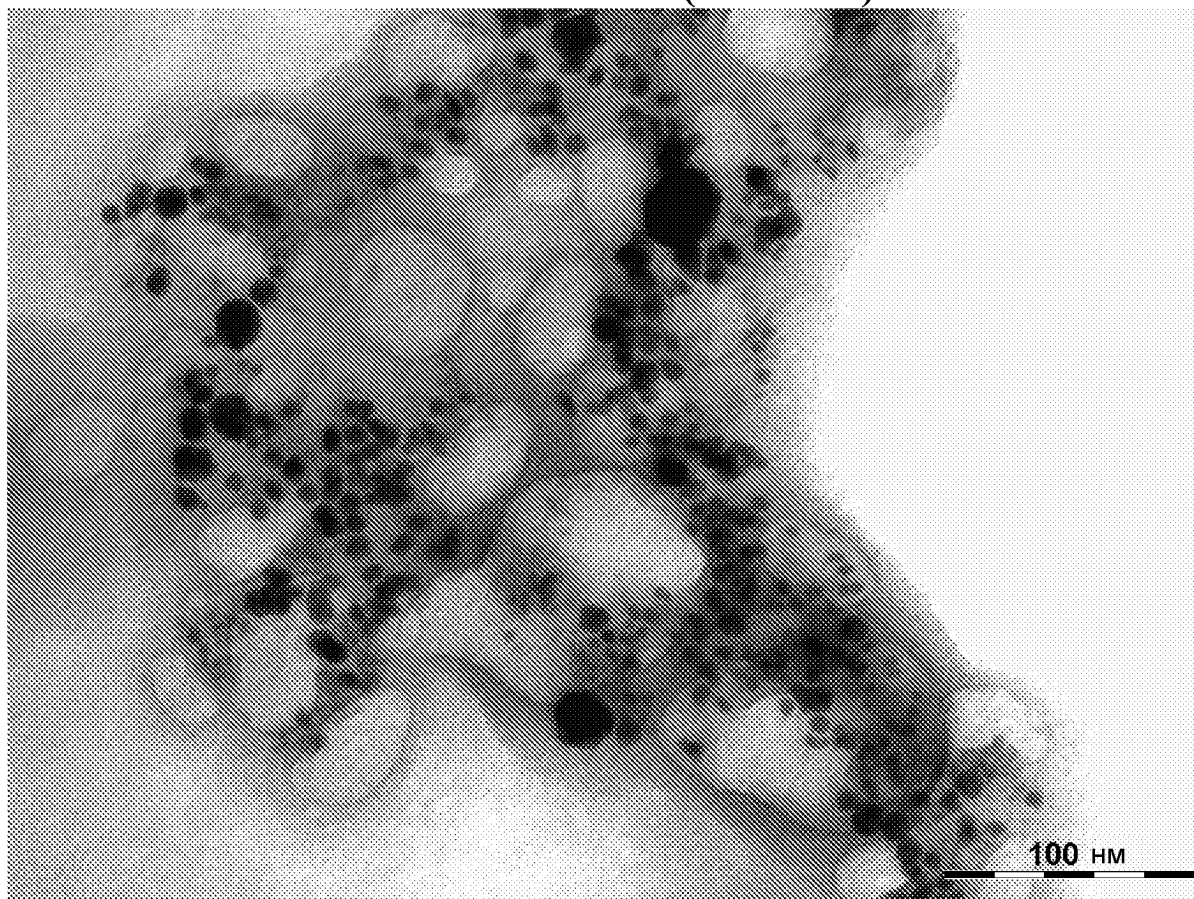
ФИГ. 89а

Meso-10098 Распределение размеров частиц по ТЭМ



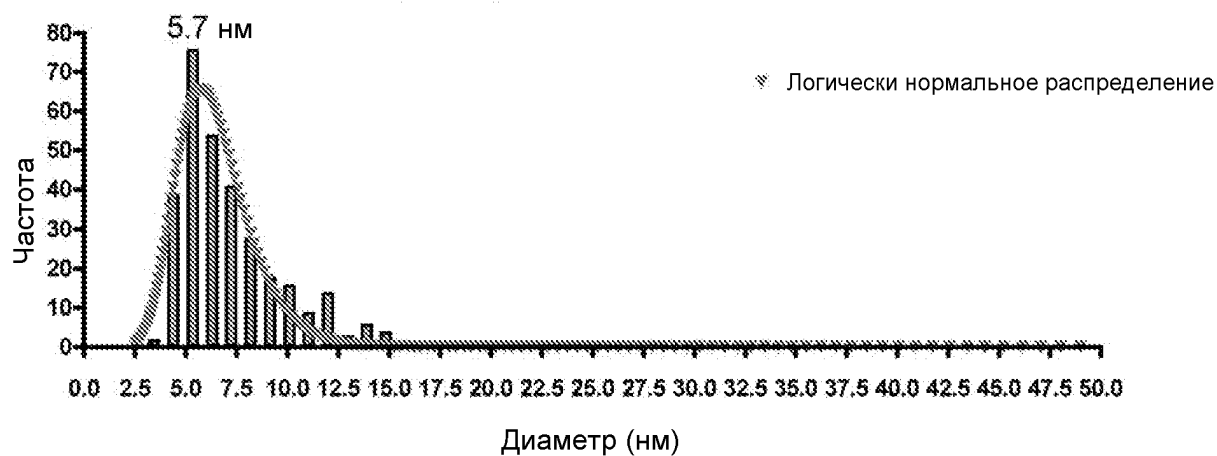
ФИГ. 89б

ElectraClear Gold (EC63010)

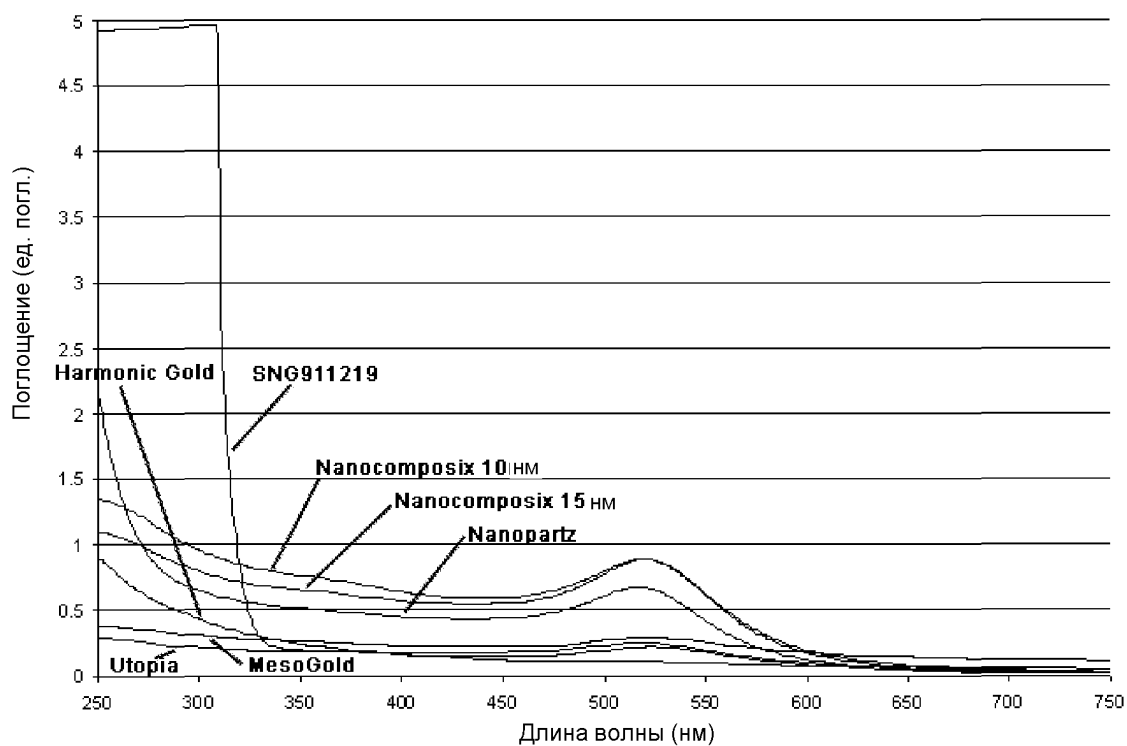


ФИГ. 90a

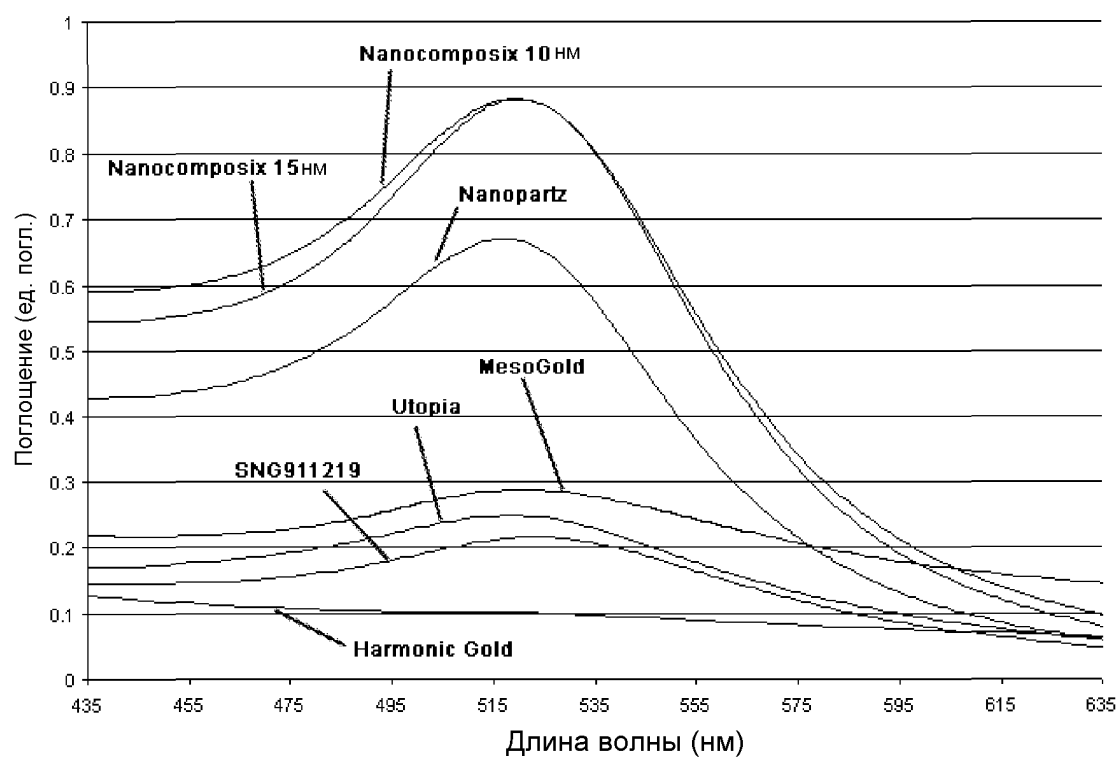
ЕСАи-63010 Распределение размеров частиц по ТЭМ



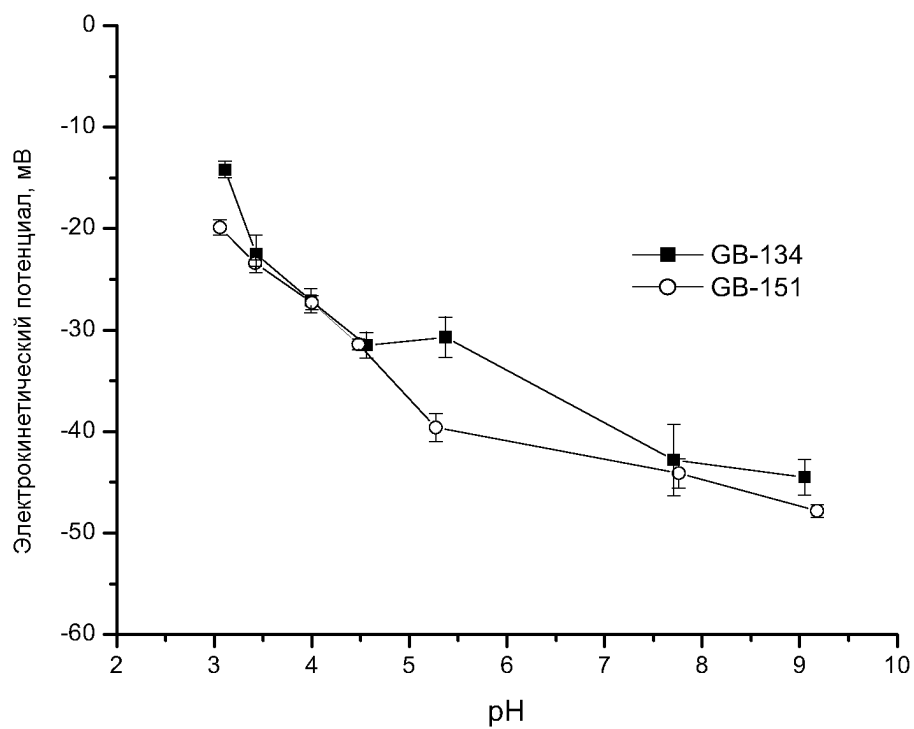
ФИГ. 90b



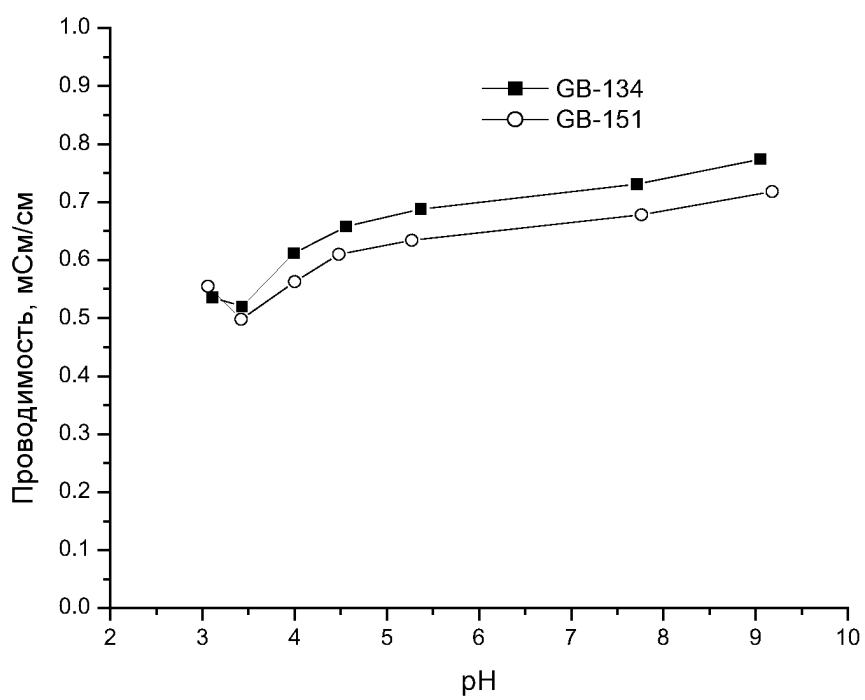
ФИГ. 90с



ФИГ. 90d



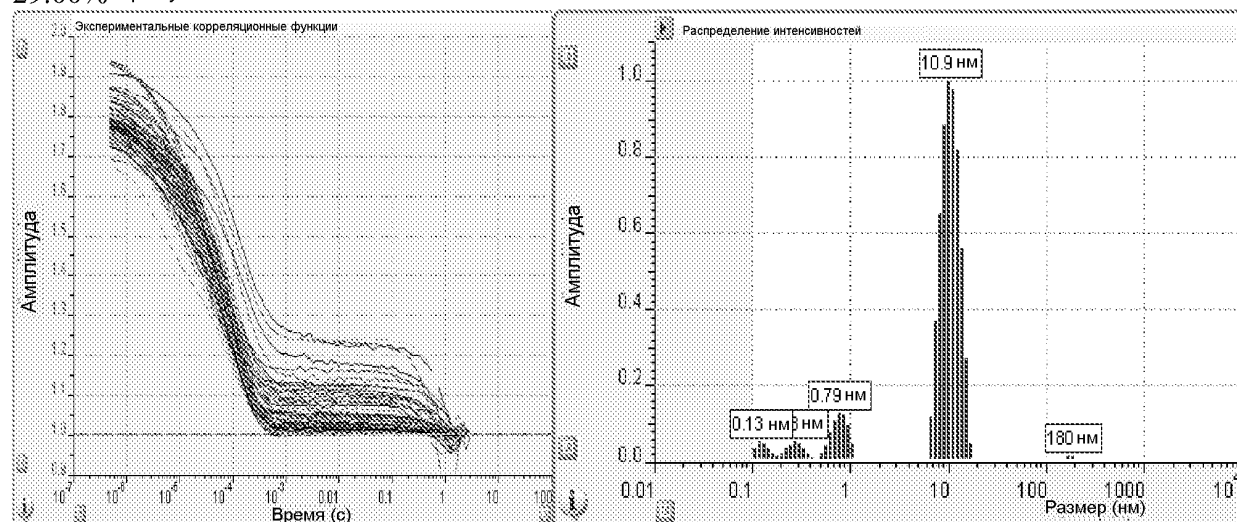
ФИГ. 91



ФИГ. 92

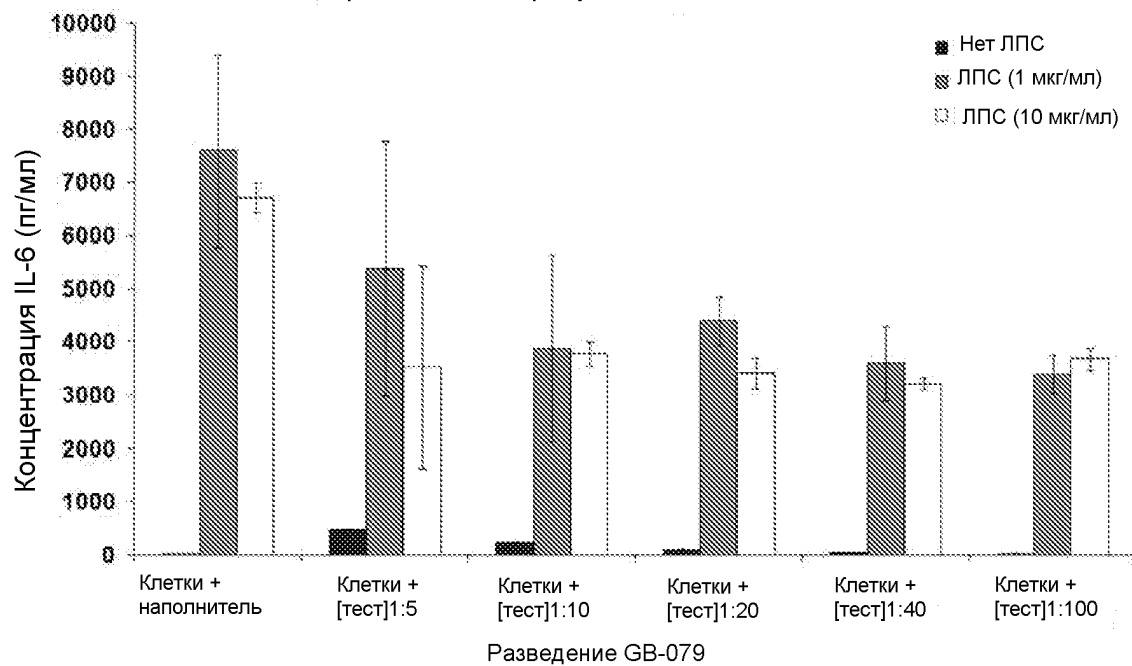
GD-006-01

29.00% пропускание



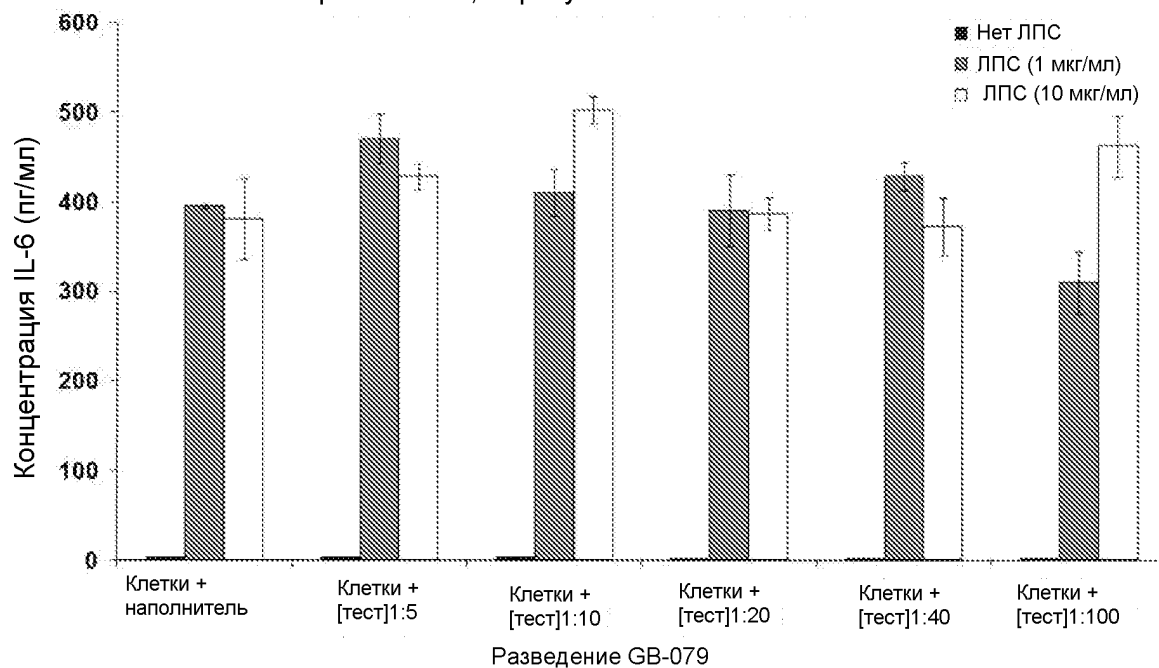
ФИГ. 93

Уровни IL-6, образуемого РВМС человека



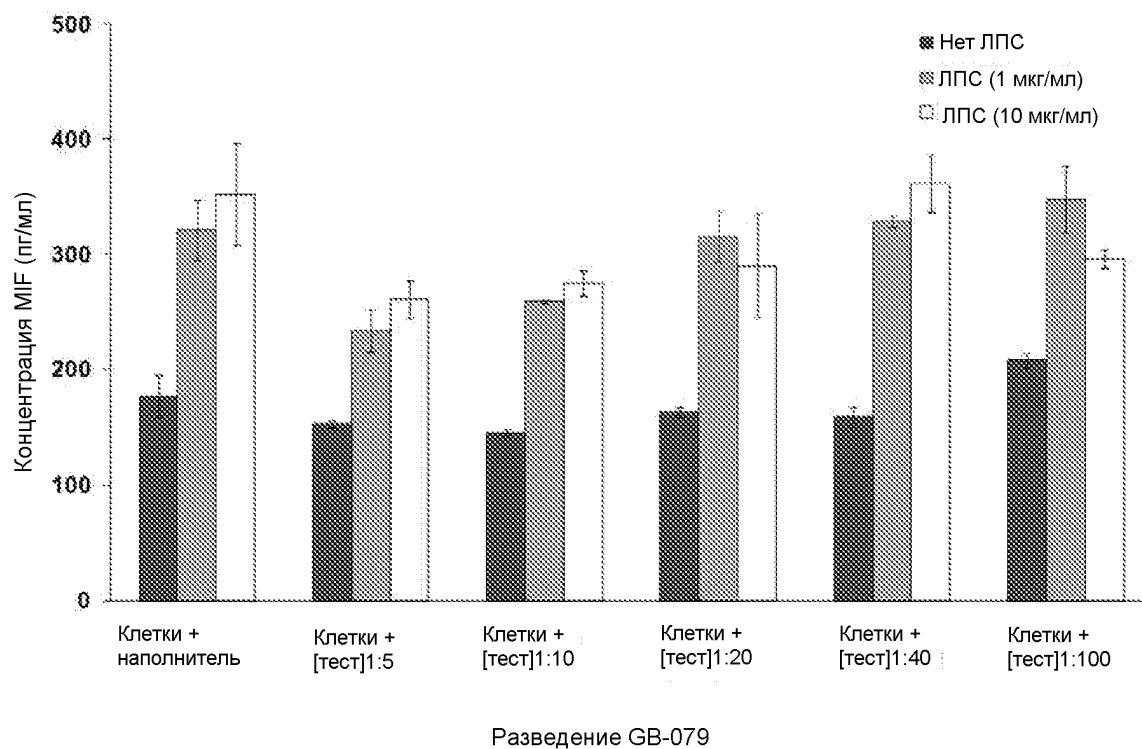
ФИГ. 94а

Уровни IL-10, образуемого PBMC человека

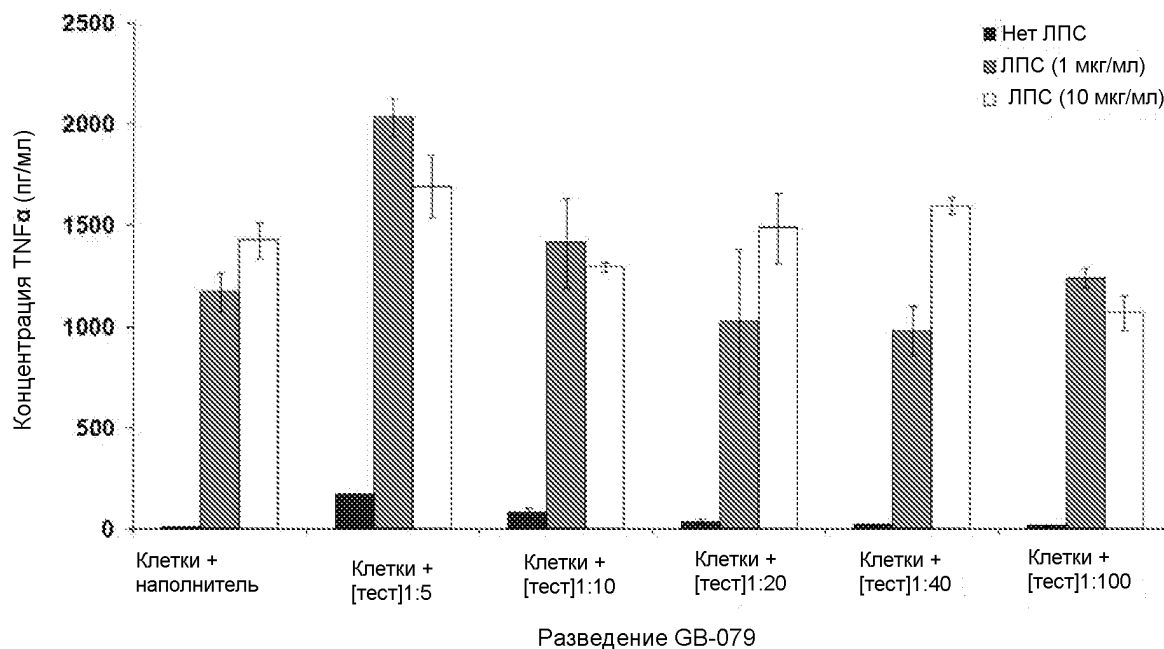


ФИГ. 94b

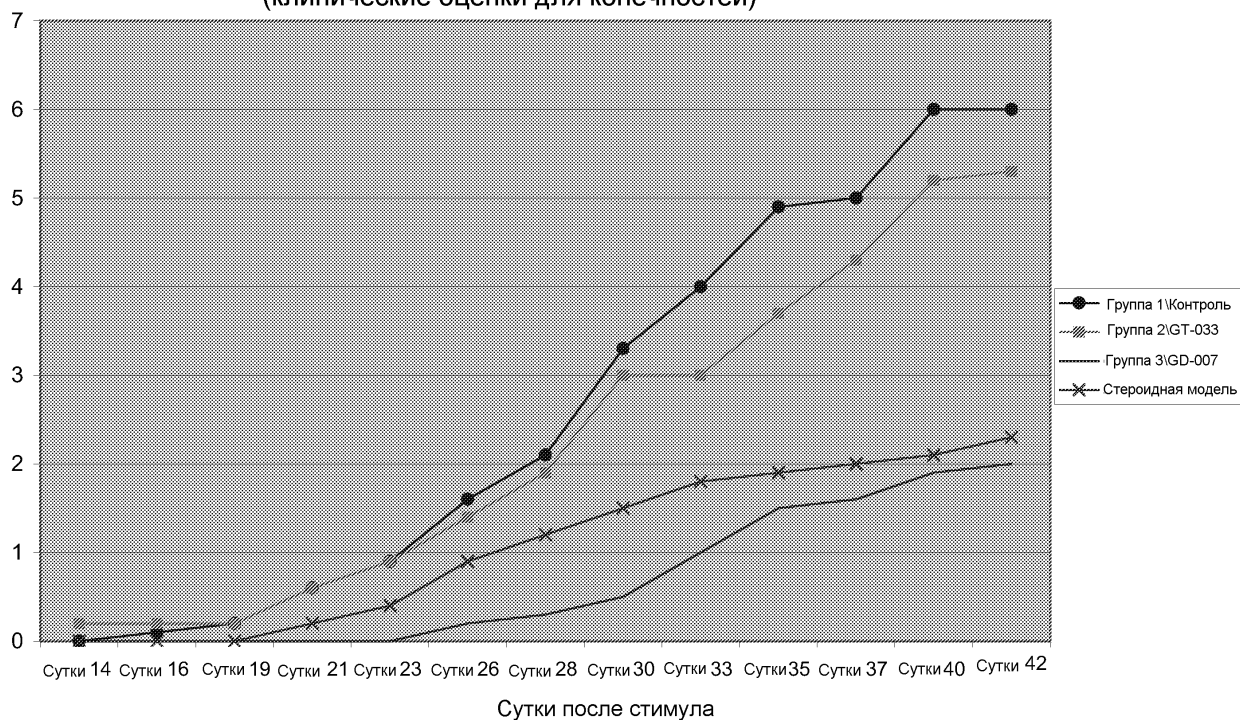
Уровни MIF, образуемого PBMC человека



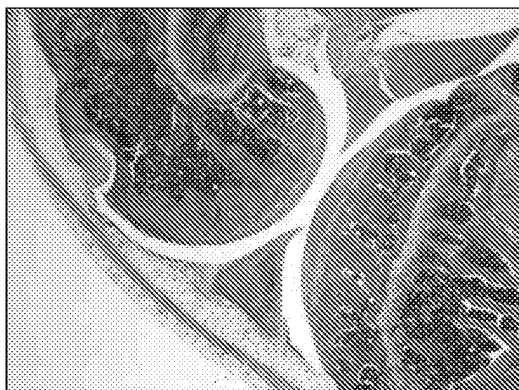
ФИГ. 94c

Уровни $\text{TNF}\alpha$, образуемого PBMC человека

ФИГ. 94d

Индукцированный коллагеном артрит у мышей
(клинические оценки для конечностей)

ФИГ. 95



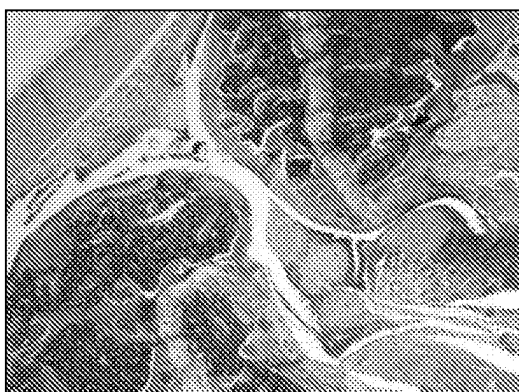
(Нормальный сустав)

ФИГ. 96а



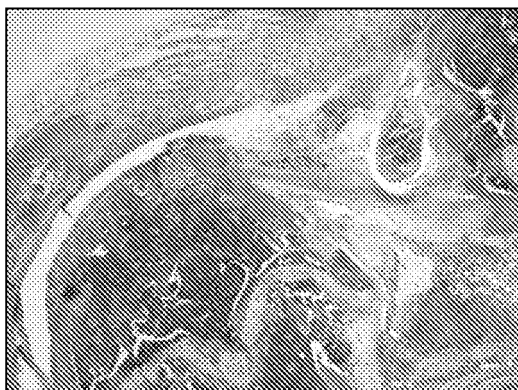
(Степень 1)

ФИГ. 96б

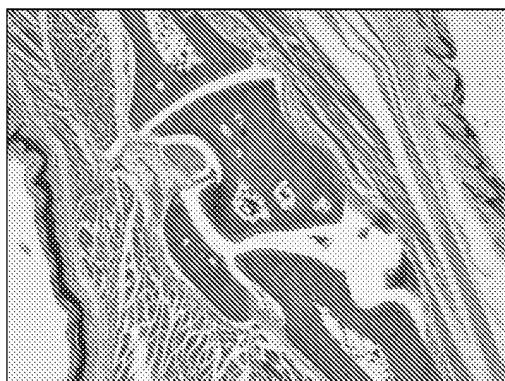


(Степень 2)

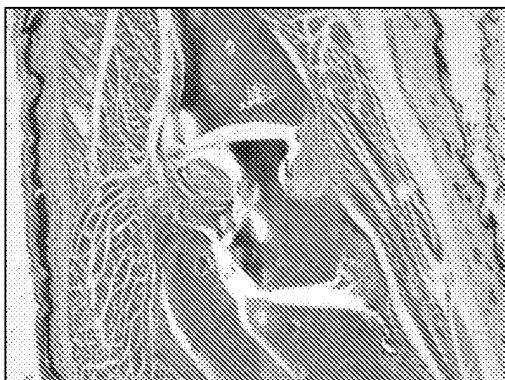
ФИГ. 96с



(Степень 3)
ФИГ. 96d



(Степень 0)
ФИГ. 97a



(Степень 1)
ФИГ. 97b



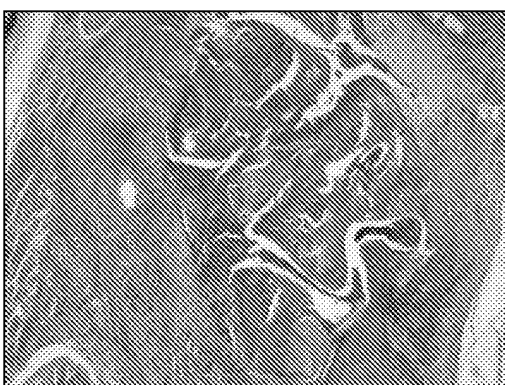
(Степень 4)

ФИГ. 97с



(Степень 7)

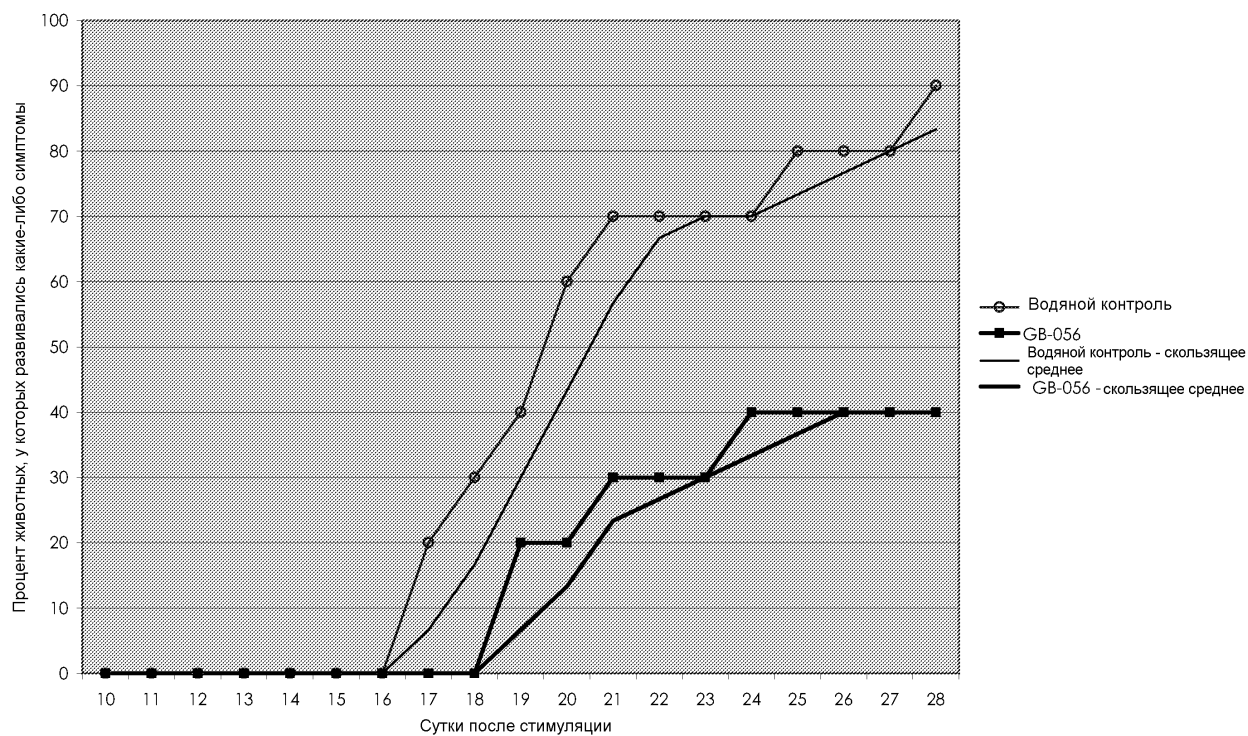
ФИГ. 97d



(Степень 9)

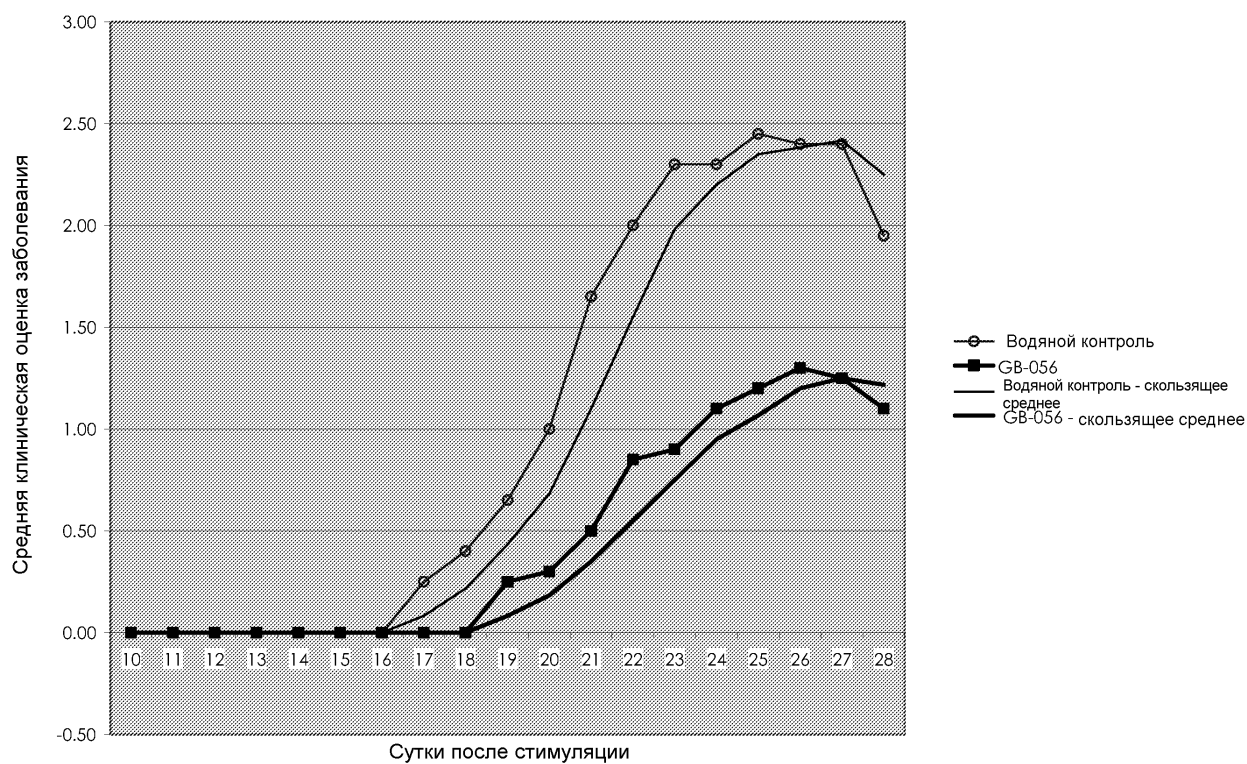
ФИГ. 97е

Кумулятивная заболеваемость ЭАЗ



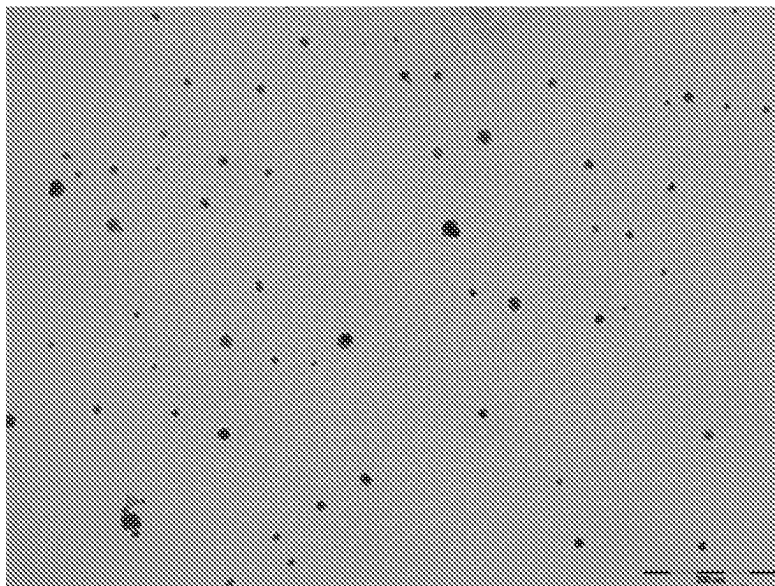
ФИГ. 98

ЭАЗ у мышей (модель рассеянного склероза)

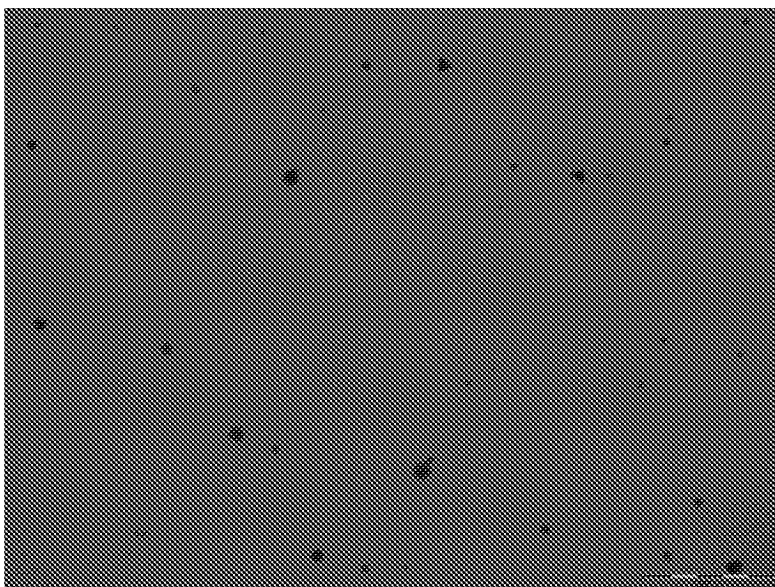


ФИГ. 99

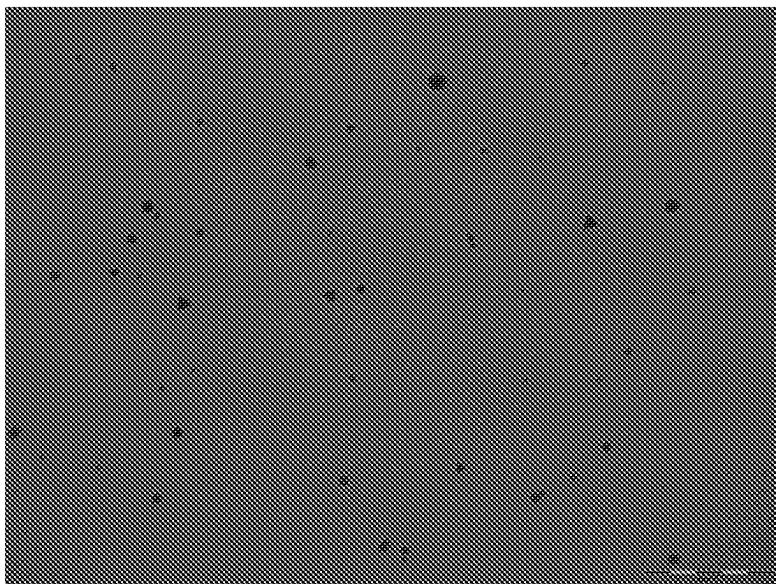
GB-056:



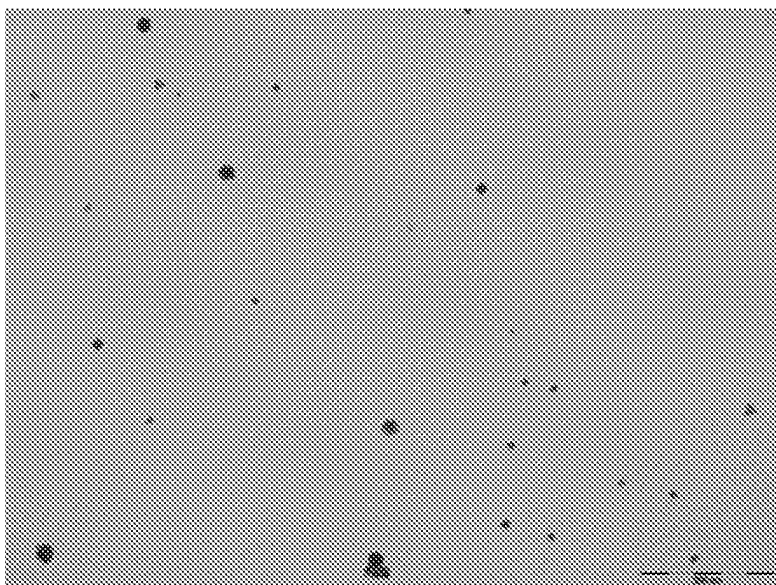
ФИГ. 100а



ФИГ. 100б



ФИГ. 100с

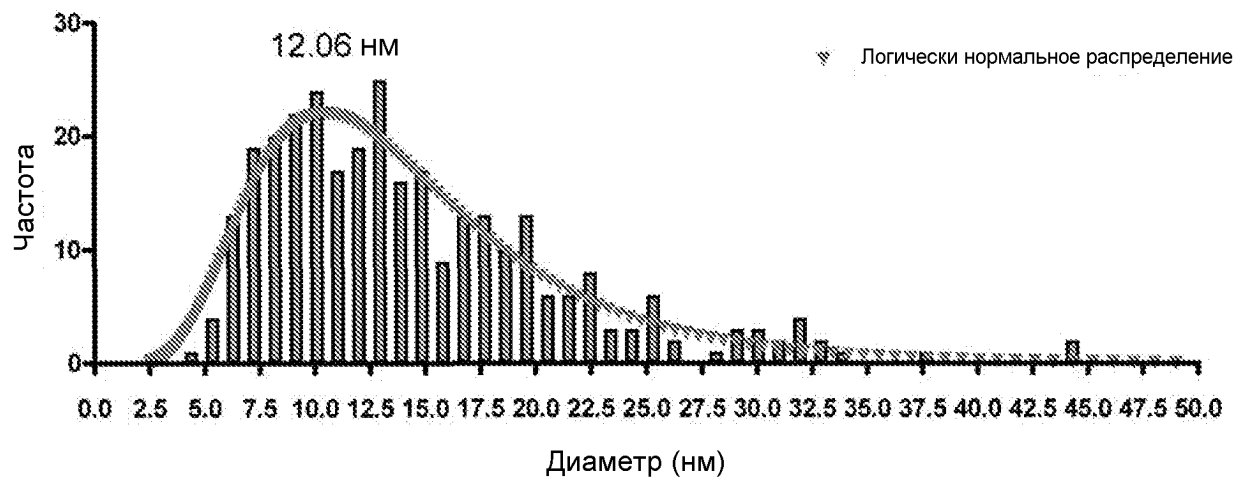


ФИГ. 100d



ФИГ. 100е

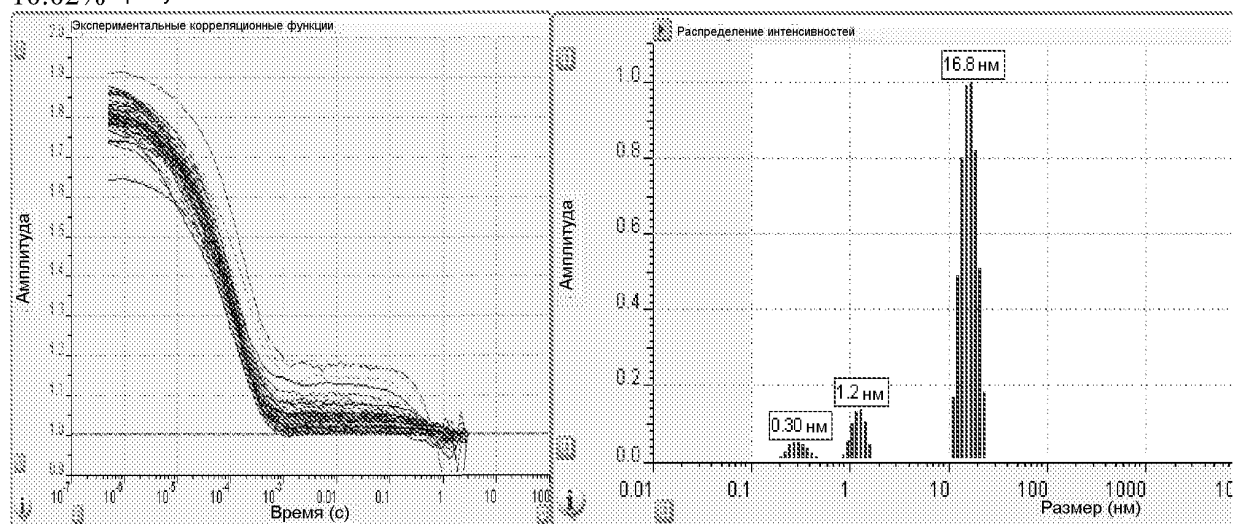
GB-056 Распределение размеров частиц по ТЭМ



ФИГ. 101а

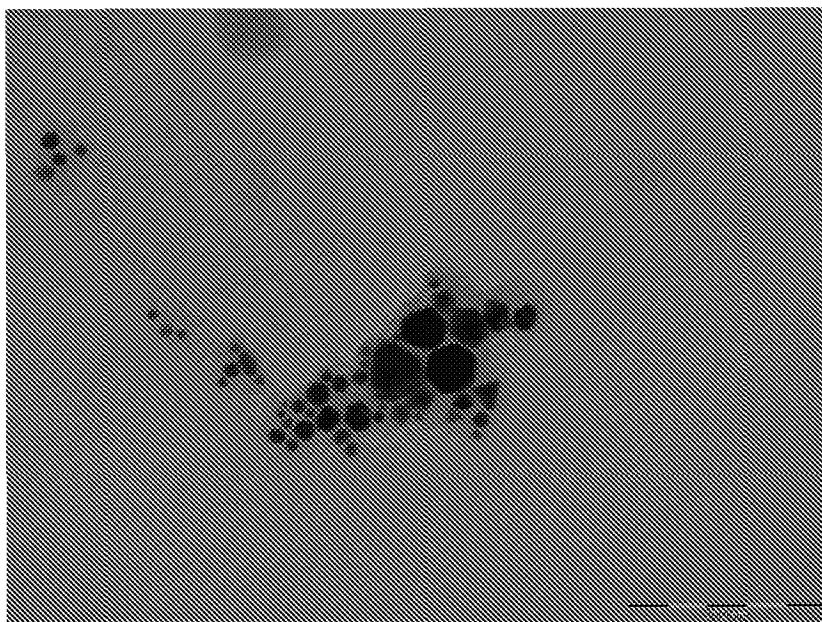
Gold GB-056 Распределение размеров частиц по DLS

10.02% пропускание

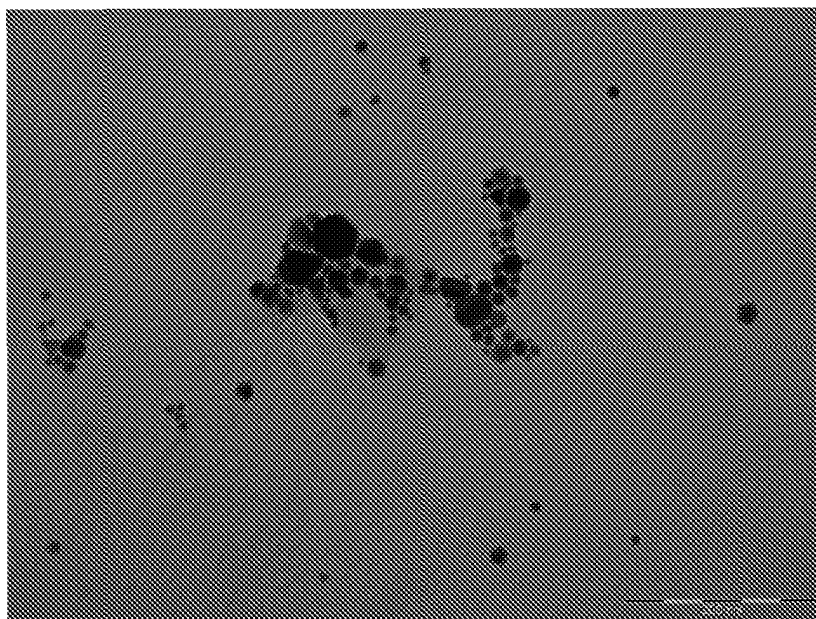


ФИГ. 101b

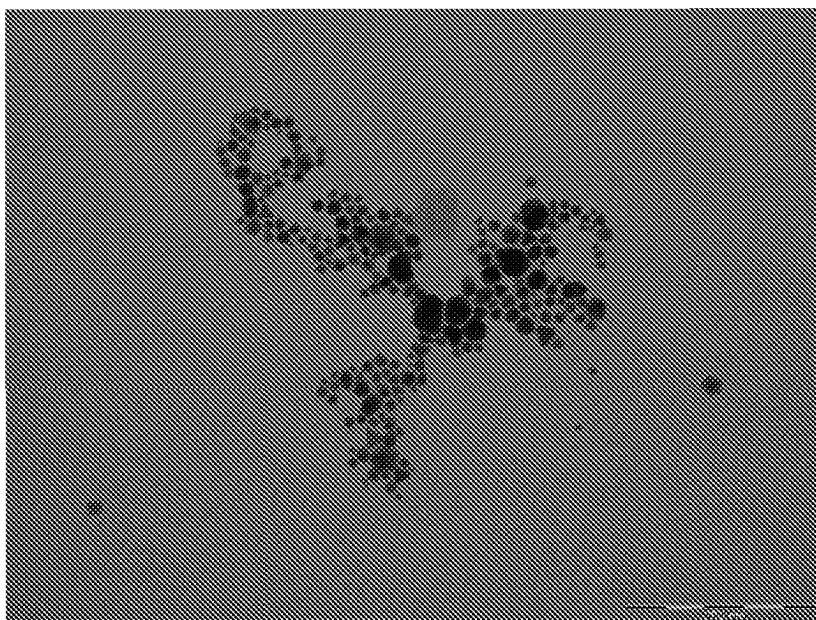
GB-056: сутки 2 - сутки 3



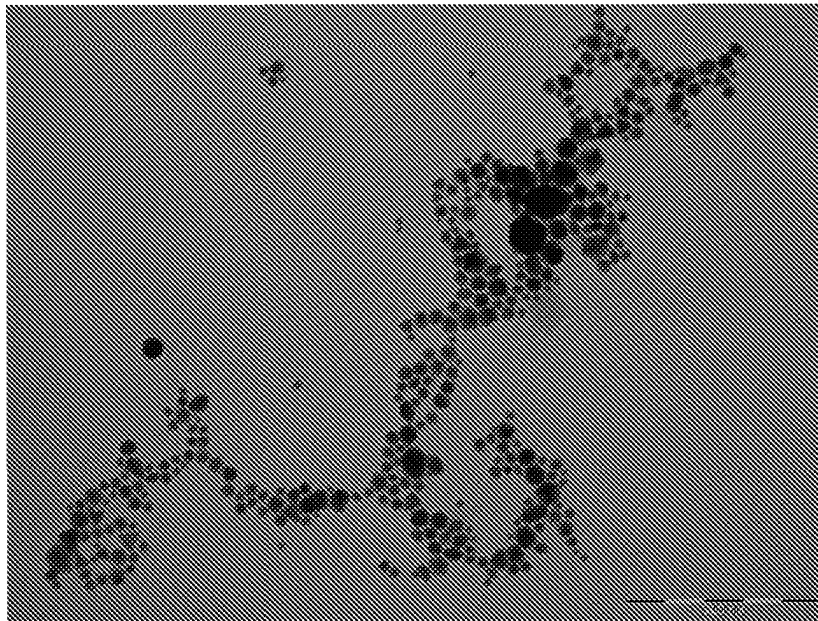
ФИГ. 102a



ФИГ. 102b

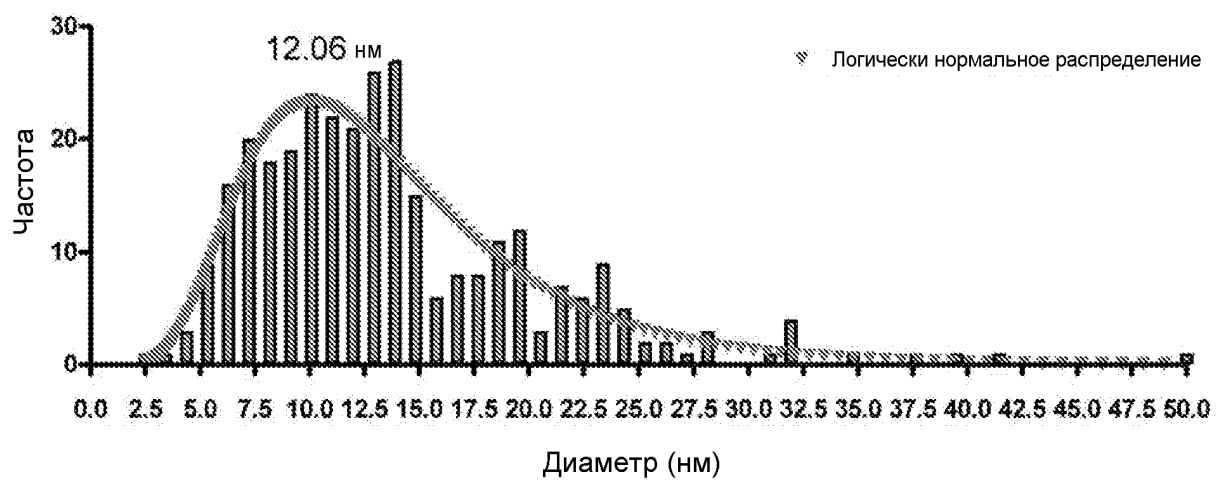


ФИГ. 102c



ФИГ. 102d

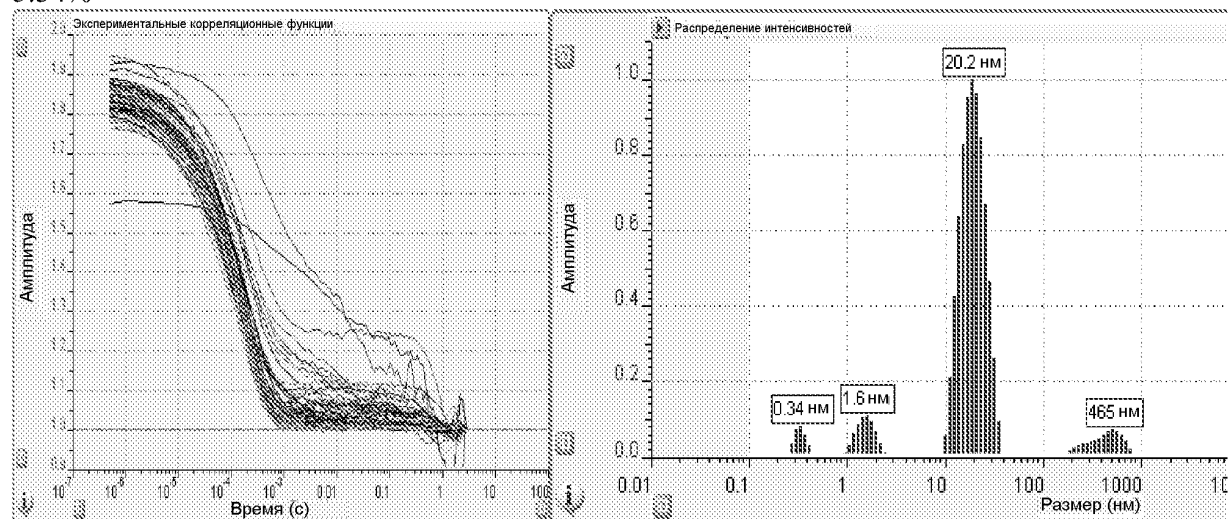
GB-056 Распределение размеров частиц по ТЭМ : сутки 2 - 3



ФИГ. 103a

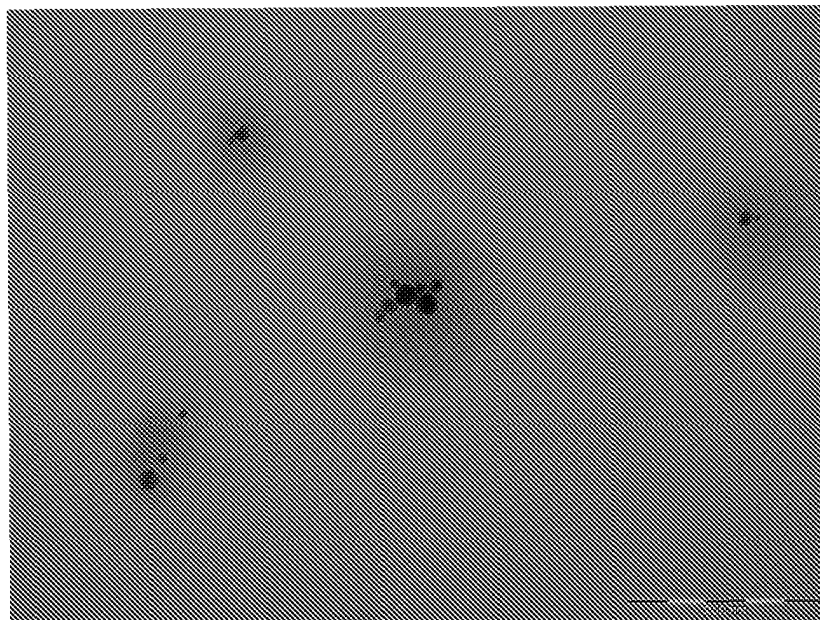
GB-056 Распределение размеров частиц по DLS : сутки 2 - сутки 3

5.34% пропускание

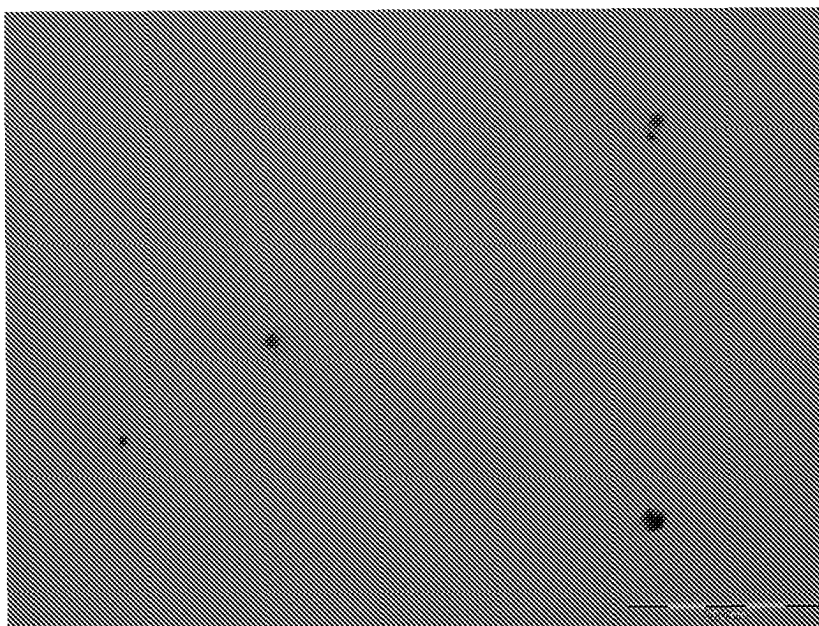


ФИГ. 103b

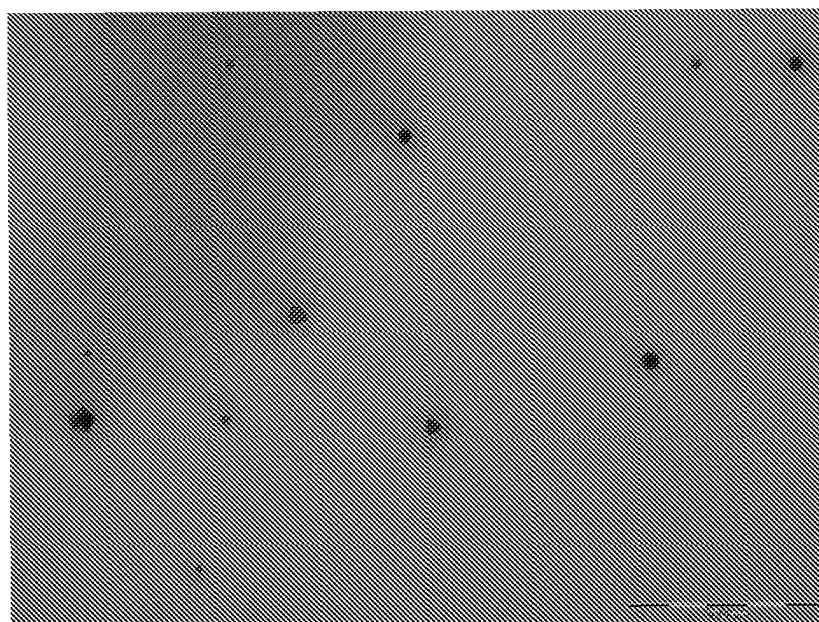
GB-056: сутки 4 - сутки 5



ФИГ. 104a

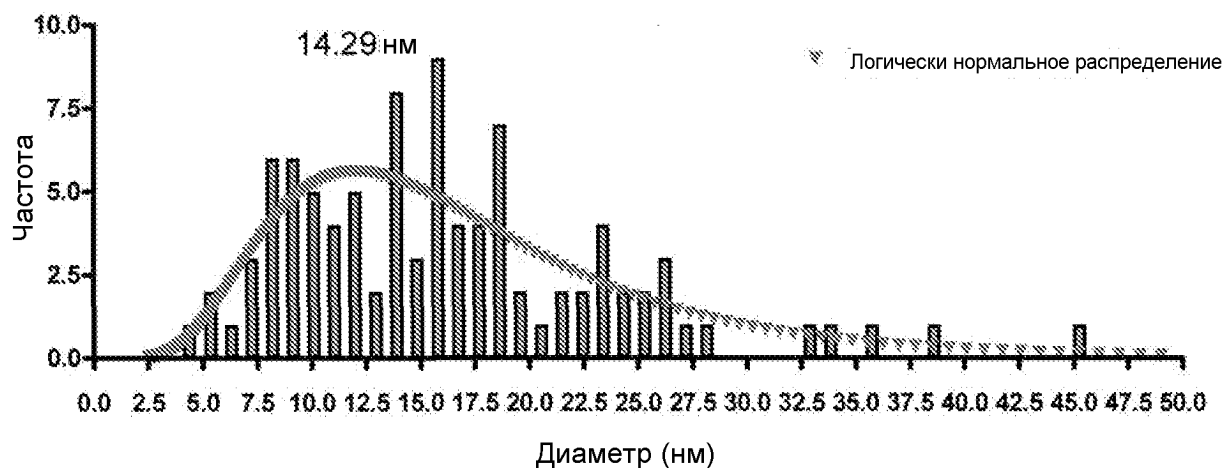


ФИГ. 104b



ФИГ. 104c

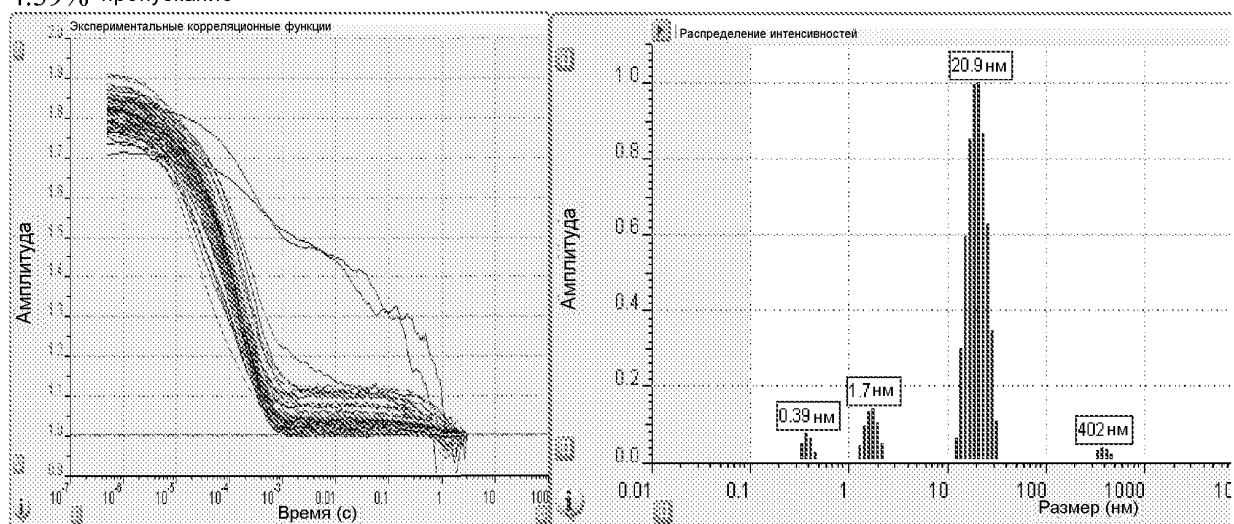
GB-056 Распределение размеров частиц по ТЭМ : сутки 4 -5



ФИГ. 105a

GB-056 Распределение размеров частиц поDLS: сутки 4 - сутки 5

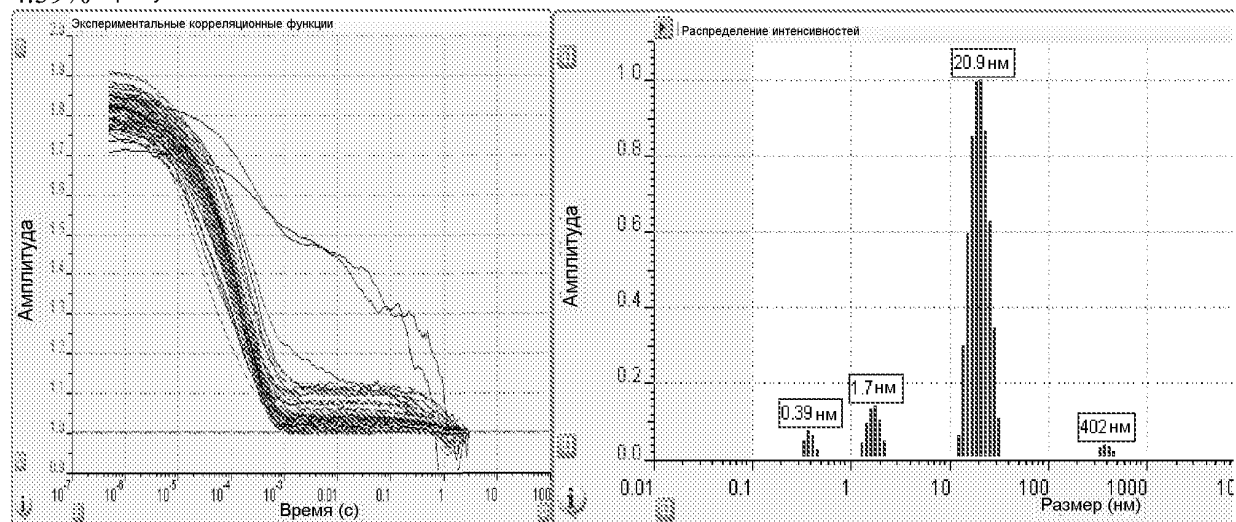
4.39% пропускание



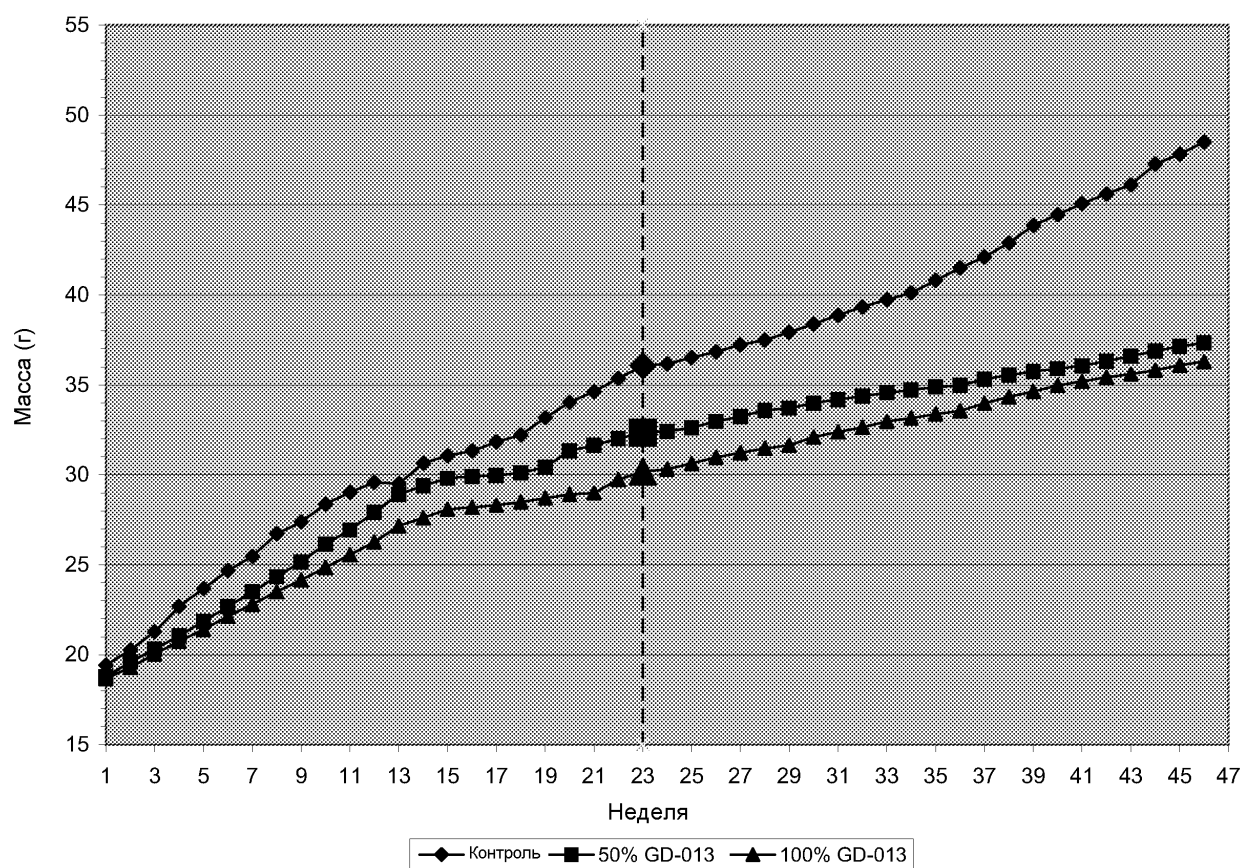
ФИГ. 105b

GB-056 Распределение размеров частиц поDLS: сутки 4 - сутки 5

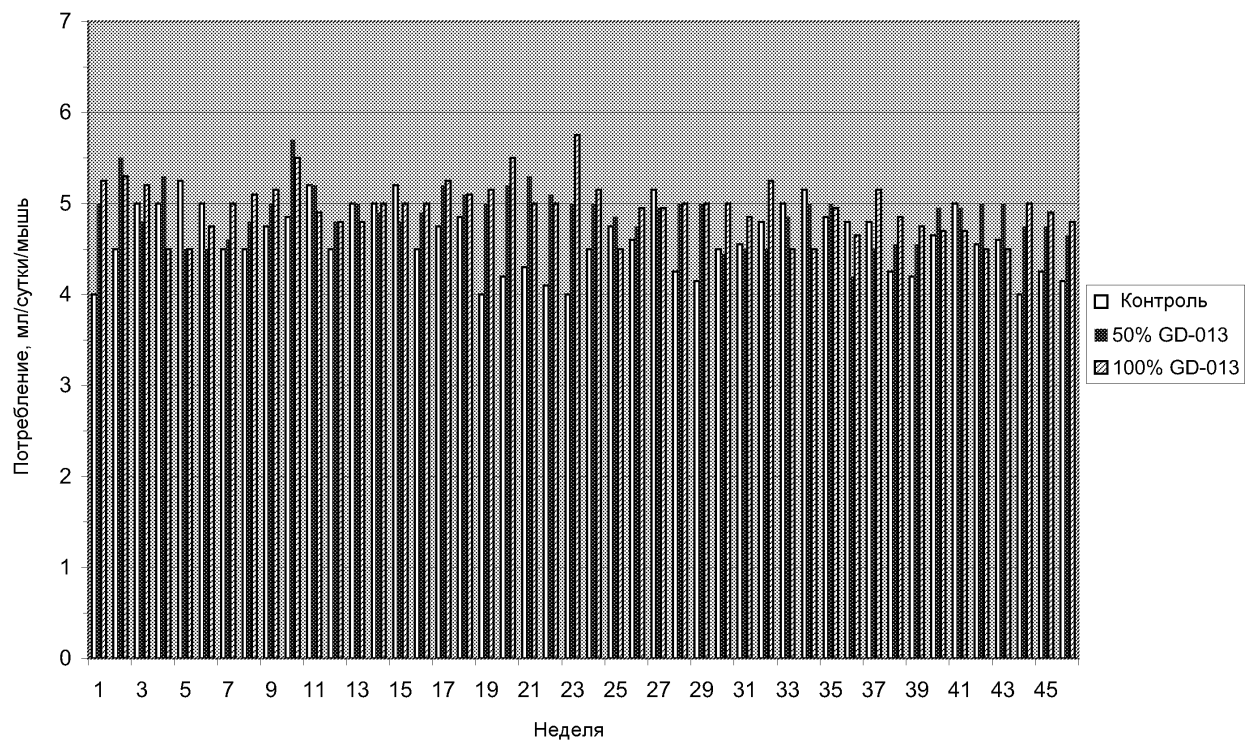
4.39% пропускание



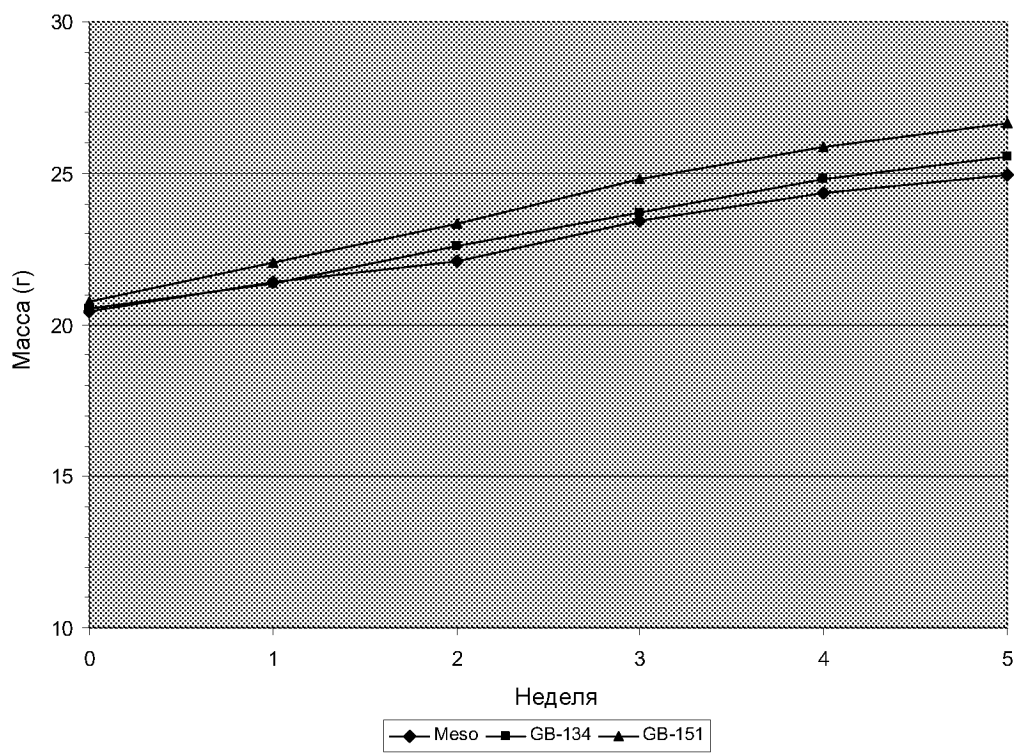
ФИГ. 105b



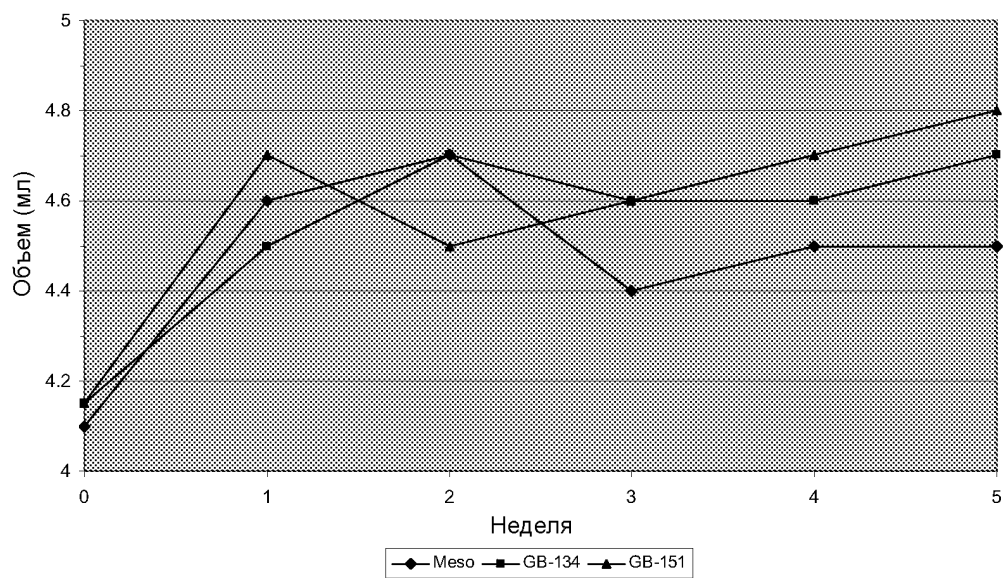
ФИГ. 106



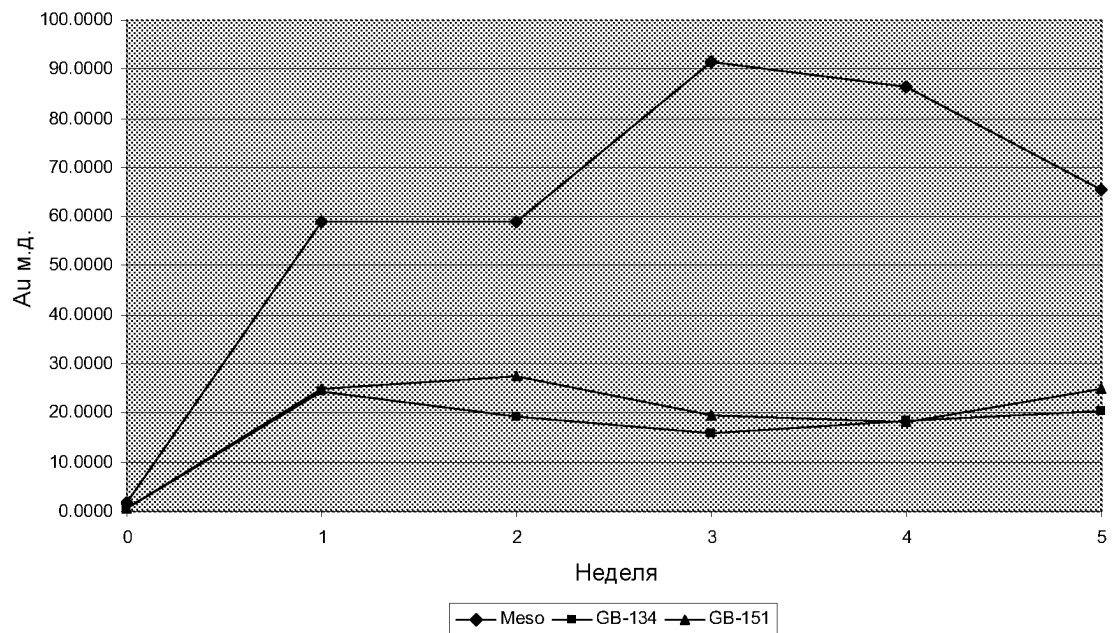
ФИГ. 107



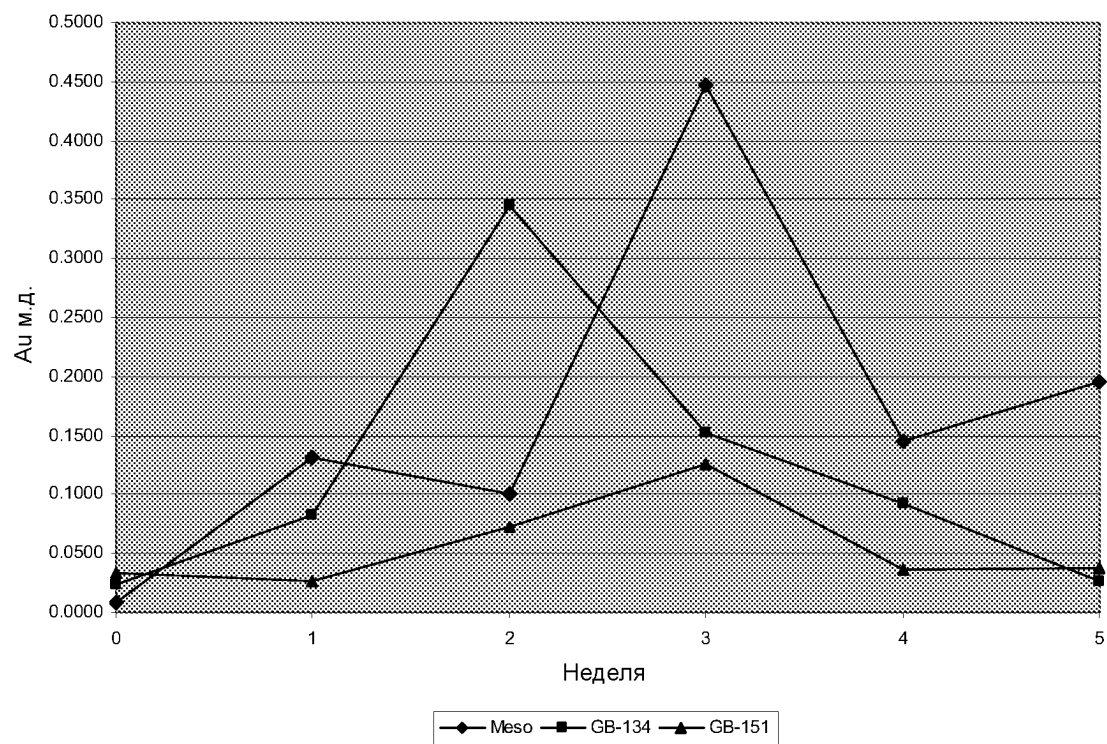
ФИГ. 108



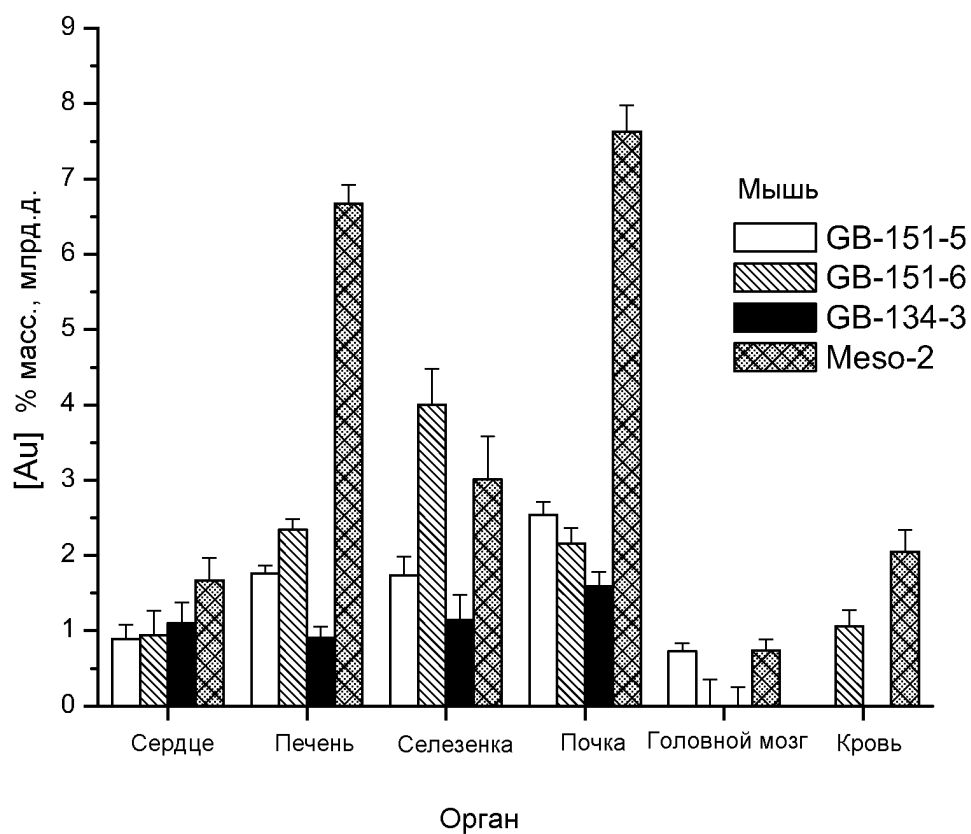
ФИГ. 109



ФИГ. 110



ФИГ. 111



ФИГ. 112