

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047782**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.09</p> <p>(21) Номер заявки
202292278</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2021.03.25</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/14</i> (2006.01)
<i>A61K 47/34</i> (2006.01)
<i>A61K 47/32</i> (2006.01)
<i>A61K 47/36</i> (2006.01)
<i>A61K 9/51</i> (2006.01)
<i>A61K 33/24</i> (2006.01)
<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
<i>A61P 37/00</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) НОВЫЙ НАНОКОМПОЗИТ ОКСИДА ЦЕРИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 10-2020-0036974; 10-2021-0038876</p> <p>(32) 2020.03.26; 2021.03.25</p> <p>(33) KR</p> <p>(43) 2023.01.19</p> <p>(86) PCT/KR2021/003737</p> <p>(87) WO 2021/194287 2021.09.30</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕНИКС БИОТЕК ИНК. (KR)</p> <p>(72) Изобретатель:
Ли Сын-Хун, Чха Бон Гын, Кан Дон-Ван (KR)</p> <p>(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)</p> | <p>(56) KR-A-1020180043989
US-B1-8333993
JEONG, H.-G. et al. Ceria nanoparticles synthesized with aminocaproic acid for the treatment fo subarachn oid hemorrhage. Stroke. 2018, vol. 49, no. 12, pp. 3030-3038. See abstract; page 3031, left column, paragraph [0004]; page 3034, right column, paragraph [0002]; page 3037, left column; and figure 1.
PULIDO-REYES, G. et al. biternalization and toxicological mechanisms of uncoated and PVP-coated cerium oxide nanoparticles in the freshwater alga chlamydomonas reinhardtii. Environmental science: nano. 2019, vol. 6, pp. 1959-0972. See abstract; page 1960, right column, paragraph [0002]; page 1962, left column, paragraph [0003]; page 1963, right column, paragraphs [0002] and [0003]; pages 1967 and 1968, conclusion; and table 1.
CHEN, Y. et al. The effects of PVP surfactant in the direct and indirect hydrothermal synthesis processes of ceria nanostructures. Ceramics international. 2016, vol. 42, pp. 18516-18520. See abstract; page 18516, right column, paragraph [0002]; page 18517, left column, paragraph [0002]; and figure 3.</p> |
|---|--|

- (57) Настоящее изобретение относится к наноконплексу оксида церия, способу его получения и к композиции, содержащей указанный наноконплекс оксида церия в качестве активного ингредиента, для предотвращения или лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний. Настоящее изобретение можно применять в качестве эффективной терапевтической композиции наночастиц посредством нанесения биосовместимого стабилизатора дисперсии, состоящего из оптимальной комбинации, для существенного улучшения биомедицинской стабильности, биосовместимости и эффективности процесса получения наночастиц при сохранении изначального фармакологического эффекта наночастиц.

B1**047782****047782 B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к наноккомплексу оксида церия, покрытому биосовместимым стабилизатором дисперсии, а также к композиции для предотвращения или лечения воспалительных заболеваний, содержащей указанный наноккомплекс оксида церия в качестве активного ингредиента.

Уровень техники

Наночастицы, которые используют для различных целей в области диагностики и лечения, демонстрируют *in vivo* новые физические/химические свойства, отличные от макроматериалов, что обусловлено их наноразмером. В настоящее время проведено много исследований в отношении наночастиц, и в связи с этим были предприняты активные усилия по разработке наночастиц, обладающих оптимальными свойствами, подходящими для медицинского применения, посредством подбора состава, формы, размера и свойств частиц и т.д. в соответствии с назначением.

В то же время оксид церия обладает термической стабильностью при высокой температуре и участвует в окислительно-восстановительной реакции $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$ в зависимости от окружающей концентрации кислорода, что обусловлено структурой его решетки, и, таким образом, находит различное применение, например, для электролитов в твердых батареях, композиций для УФ фильтров, датчиков кислорода, оптических устройств и т.д. В частности, в области медицины оксид церия отмечен в качестве терапевтической композиции против широкого ряда заболеваний, вызванных окислительным стрессом и воспалением, благодаря его превосходной способности поглощать активные формы кислорода.

При использовании обычного способа синтеза наночастиц оксида церия не только трудно получить равномерное распределение наночастиц по размеру, но и затруднительно синтезировать частицы малого размера, составляющего 10 нм или менее. Например, наночастицы оксида церия, синтезированные гидротермическим способом, который представляет собой один из способов, осуществляемых в водной фазе, обычно имеют размер от нескольких сотен нанометров до нескольких микрон, и вследствие этого трудно точно контролировать размер частиц, а сами частицы демонстрируют низкую диспергируемость. Таким образом, были предложены способы получения наночастиц оксида церия, имеющих меньший средний размер частиц и равномерное распределение по размеру, но такие способы не подходят для масштабного промышленного производства, поскольку требуют неэффективного процесса, включающего высокотемпературную обработку при сотнях °C. Соответственно, существует потребность в разработке нового способа, который может обеспечивать эффективное получение наночастиц оксида церия, которые имеют размер 50 нм или менее, характеризуются равномерным распределением по размеру и высокой диспергируемостью, а также пригодны для создания и сохранения уникального антиоксидантного эффекта при умеренных условиях реакции.

В настоящем описании упомянут ряд статей и патентных документов, и указаны ссылки на них. Описание цитированных статей и патентных документов в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки для более наглядного описания известного уровня в той области техники, к которой относится настоящее изобретение и содержание настоящего документа.

Описание

Техническая задача.

Авторами настоящего изобретения проведены тщательные исследования по разработке превосходной наноструктуры оксида церия, которая сохраняет изначальный фармакологический эффект, но при этом обладает дополнительно улучшенной биомедицинской стабильностью, биосовместимостью и эффективностью в процессе получения наночастиц. В результате был подготовлен настоящий документ, в котором описан обнаруженный факт, что если полимерный слой, содержащий повторяющиеся звенья мономера пирролидинового производного формулы 1; и слой биосовместимого стабилизатора дисперсии сформированы в центральной структуре наночастиц оксида церия, то может быть реализовано стабильное и экономичное масштабное производство однородных и мелкодисперсных частиц в течение достаточно длительного времени реакции без использования жестких условий, таких как условия с применением сильного основания и/или сильной кислоты при высокой температуре.

Таким образом, задача настоящего изобретения заключается в обеспечении наноккомплекса оксида церия и способа его получения.

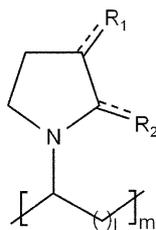
Другая задача настоящего изобретения заключается в обеспечении композиции для предотвращения или лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний, содержащей наноккомплекс оксида церия согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

Другие задачи и преимущества настоящего изобретения станут более понятны из следующего подробного описания настоящего изобретения, формулы изобретения и графических материалов.

Техническое решение.

В одном аспекте предложен наноккомплекс оксида церия, содержащий:

- (a) центральный слой из наночастиц оксида церия;
- (b) внутренний слой, содержащий полимер, представленный следующей формулой 1:



Формула 1

где каждый R_1 и R_2 независимо представляет собой водород или кислород, --- представляет собой одинарную связь или двойную связь, l равен 1 или 2, и m представляет собой целое число от 100 до 1000; и

(с) внешний слой, содержащий один или более из биосовместимых стабилизаторов дисперсии, выбранных из группы, состоящей из полиглутаминовой кислоты (PGA), поли(аспарагиновой кислоты) (PASP), альгината, поли(акриловой кислоты) (PAA), поли(метакриловой кислоты) (PMAA), поли(метилметакриловой кислоты), поли(малеиновой кислоты) (PMA), поли(бутадиен/малеиновой кислоты) (PBMA), поли(винилфосфоновой кислоты) (PVPA), поли(стиролсульфоновой кислоты) (PSSA), поливинилового спирта (PVA) и декстрана.

Авторами настоящего изобретения проведены тщательные исследования по разработке превосходной наноструктуры оксида церия, которая сохраняет изначальный фармакологический эффект, но при этом обладает дополнительно улучшенной биомедицинской стабильностью, биосовместимостью и эффективностью в процессе получения наночастиц. В результате авторами настоящего изобретения обнаружено, что если полимерный слой, содержащий повторяющиеся звенья мономера пирролидинового производного формулы 1; и слой биосовместимого стабилизатора дисперсии сформированы в центральной структуре наночастиц оксида церия, то может быть реализовано стабильное и экономичное масштабное производство однородных и мелкодисперсных частиц в течение достаточно длительного времени реакции без использования жестких условий, таких как условия с применением сильного основания и сильной кислоты при высокой температуре.

В известном уровне техники необходимо использовать сильную кислоту/сильное основание, такие как HCl и NaOH, при высокой температуре, составляющей 95°C , в течение очень короткого времени реакции в пределах 1 мин, поскольку для обеспечения стабильности *in vivo* в процессе синтеза наночастиц оксида церия используют, главным образом, полиэтиленгликоль (ПЭГ) или производное ПЭГ, модифицированное сукцинимидильной группой, и, следовательно, возникают существенные трудности при получении большого количества однородных частиц. Однако наноконкомплекс согласно настоящему изобретению обеспечивает стабильные условия синтеза, такие как время реакции, составляющее примерно 2 ч, при 70°C , а также не требует создания условий сильной кислоты или сильного основания и, следовательно, эффективно преодолевает недостатки известного уровня техники. В данном контексте термин "центральный слой" относится к самому внутреннему слою, имеющему только одну поверхность, контактирующую с другими слоями многослойного композита.

В данном контексте термин "многослойный композит" относится к композиту, состоящему из множества слоев, которые состоят из различных компонентов, и включает, без ограничения, слоистую многослойную структуру, многослойную структуру из ядра и оболочки и их комбинации. В частности, многослойный композит согласно настоящему изобретению имеет многослойную структуру типа ядра и оболочки, в которой наночастицы присутствуют в центре, а полимер формулы 1 и биосовместимый стабилизатор дисперсии окружают наночастицы во внешней оболочке. В данном контексте термин "внутренний слой" относится к слою, который расположен ближе к ядру, чем внешний слой, а термин "внешний слой" относится к слою, который окружает внутренний слой структуры из ядра и оболочки и расположен дальше от ядра, чем внутренний слой. Внутренний слой не обязательно должен быть слоем в непосредственном контакте с центральным слоем, и может присутствовать дополнительный слой, расположенный ближе к центральному слою, чем внутренний слой. Внешний слой также не обязательно должен быть самым внешним слоем, и может дополнительно присутствовать самый внешний слой, расположенный дальше от ядра, чем указанный внешний слой.

В соответствии с настоящим изобретением, граница раздела между центральным слоем и внутренним слоем четко определена, но граница раздела между внутренним слоем и внешним слоем может быть или не быть четко определена. В случае неявной границы раздела между внутренним слоем и внешним слоем каждый компонент внутреннего слоя и внешнего слоя может быть смешан в непосредственной близости от границы раздела или во всем сегменте.

В данном контексте термин "полимер" относится к синтетическому или природному полимерному соединению, в котором непрерывно связаны мономеры одного и того же или различных типов. Таким образом, полимер включает гомополимер (полимер, в котором полимеризован мономер одного типа) и интерполимер, полученный полимеризацией по меньшей мере двух различных мономеров, причем ин-

терполимер включает как сополимер (полимер, полученный из двух различных мономеров), так и полимер, полученный из более чем двух различных мономеров. В частности, полимер формулы 1, используемый согласно настоящему изобретению, представляет собой гомополимер.

В данном контексте термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группе и включает, например, метил, этил, пропил, изопропил и т.д. C₁-C₃ алкил относится к алкильной группе, содержащей алкильное звено из 1-3 атомов углерода, и если C₁-C₃ алкил является замещенным, то не включено количество атомов углерода в заместителе.

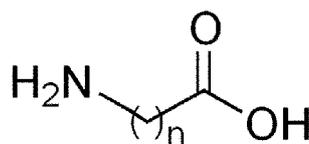
В данном контексте термин "биосовместимость" относится к способности не вызывать кратковременные или долговременные побочные эффекты при введении *in vivo* и при приведении в контакт с клетками, тканями или физиологическими жидкостями органов и, в частности, относится не только к совместимости с тканями и совместимости с кровью, заключающейся в способности не вызывать некроз ткани или свертывание крови при приведении в контакт с биологической тканью или кровью, но и к биоразлагаемости, которая является способностью исчезновения через некоторое время после *in vivo* введения указанного материала, и к "экскретируемости", которая является способностью к выведению из организма без накопления после *in vivo* введения указанного материала. Таким образом, термин "биосовместимый стабилизатор дисперсии" относится к компоненту, который улучшает диспергируемость частиц, обладая при этом свойством биосовместимости, описанным выше.

В данном контексте термин "биоразлагаемость" относится к способности материала к естественному разложению при воздействии физиологического раствора, имеющего pH от 6 до 8, и, в частности, относится к способности материала к разложению с течением времени под действием физиологических жидкостей, разлагающих ферментов или микроорганизмов и т.д. *in vivo*.

В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, наночастицы оксида церия, применяемые согласно настоящему изобретению, могут представлять собой оксид церия (IV) (CeO₂), оксид церия (III) (Ce₂O₃) или их смесь. В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, в формуле 1 R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой кислород, и l равен 1. В соответствии с правилом октета, очевидно, что если R₁ представляет собой водород, то $\text{---}\text{---}$ представляет собой одинарную связь, и если R₂ представляет собой кислород, то $\text{---}\text{---}$ представляет собой двойную связь. Соединение формулы 1, в котором R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой кислород, и l равен 1, представляет собой поливинилпирролидон (PVP).

В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, биосовместимый стабилизатор дисперсии, входящий во внешний слой, представляет собой полиглутаминовую кислоту (PGA). Полиглутаминовая кислота (PGA) может представлять собой поли-α-глутаминовую кислоту, поли-β-глутаминовую кислоту или поли-γ-глутаминовую кислоту, в частности, поли-α-глутаминовую кислоту. Наиболее конкретно, поли-α-глутаминовая кислота представляет собой поли(L-глутаминовую кислоту) (PLGA).

В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, наноконкомплекс согласно настоящему изобретению дополнительно содержит полифункциональный лиганд, представленный следующей формулой 2:



Формула 2

где n представляет собой целое число от 3 до 7.

В данном контексте термин "полифункциональный лиганд" относится к молекуле, содержащей две или более активных функциональных групп и связанной с двумя или более молекулами, действуя как линкер между указанными молекулами.

Полифункциональный лиганд формулы 2, используемый согласно настоящему изобретению, содержит карбоксильную группу, способную связываться с наночастицами оксида церия, и аминогруппу, способную связываться с PVP во внутреннем слое и/или с PGA, PVA или декстраном во внешнем слое, обеспечивая возможность более эффективного и стабильного образования наноконкомплекса согласно настоящему изобретению.

В частности, в представленной выше формуле 2 n равен 5. Соединение формулы 2, в котором n равен 5, представляет собой 6-аминогексановую кислоту (6-АНА).

В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, наноконкомплекс согласно настоящему изобретению имеет средний размер частиц от 5 нм до 100 нм. Более конкретно, наноконкомплекс имеет средний размер частиц от 5 нм до 80 нм, и наиболее конкретно от 5 нм до 50 нм.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, в настоящем изобретении предложена композиция для предотвращения или лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний, содержащая наноконкомплекс согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

Наноконкомплекс оксида церия, применяемый согласно настоящему изобретению, уже описан выше и, следовательно, его описание опущено во избежание излишнего дублирования.

В данном контексте термин "предотвращение" относится к замедлению развития заболевания или состояния у субъекта, у которого еще не было диагностировано заболевание или состояние, но который вероятно будет страдать указанным заболеванием или болезнью.

В данном контексте термин "лечение" относится к (а) замедлению развития заболевания, болезни или симптома; (б) облегчению заболевания, болезни или симптома; или (с) устранению заболевания, болезни или симптома. Композиция согласно настоящему изобретению уменьшает количество активных форм кислорода и подавляет экспрессию воспалительных цитокинов с обеспечением замедления, устранения или облегчения развития симптомов, вызванных избыточным или нежелательным иммунным ответом или воспалением. Таким образом, композиция согласно настоящему изобретению сама может быть композицией для лечения указанных заболеваний или может быть введена в сочетании с другими фармакологическими ингредиентами, обладающими противовоспалительным действием, и применяться в качестве терапевтического вспомогательного средства против вышеуказанных заболеваний. Соответственно, в данном контексте термин "лечение" или "терапевтический агент" включает значение "терапевтическое средство" или "терапевтическое вспомогательное средство". В данном контексте термин "введение" относится к введению терапевтически эффективного количества композиции согласно настоящему изобретению непосредственно субъекту таким образом, что в организме субъекта образуется такое же количество, и указанный термин имеет такое же значение, как "трансплантация" или "инъекция".

В данном контексте термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству композиции, содержащемуся в таком количестве, которое является достаточным для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта у индивидуума, желающего вводить композицию согласно настоящему изобретению, и, следовательно, включает "профилактически эффективное количество".

В данном контексте термин "субъект" включает, без ограничения, человека, мышей, крыс, морских свинок, собак, кошек, лошадей, коров, свиней, обезьян, шимпанзе, бабуинов или макак-резусов. В частности, в данном контексте субъектом является человек. В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, воспалительные или аутоиммунные заболевания, которые предотвращают или лечат композицией согласно настоящему изобретению, представляют собой одно или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из ревматоидного артрита, реактивного артрита, диабета I типа, системной красной волчанки, рассеянного склероза, идиопатического фиброза легких, полимиозита, дерматомиозита, локализованной склеродермии, системной склеродермии, воспалительной болезни кишечника, синдрома Шегрена, феномена Рейно, болезни Бехчета, болезни Кавасаки, первичного билиарного склероза, первичного склерозирующего холангита, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, миастении гравис, аутоиммунного васкулита, первичного ангиита центральной нервной системы, субарахноидального кровоизлияния (SAH), тяжелого церебрального инфаркта, внутримозгового кровоизлияния, гипоксически-ишемической энцефалопатии, травматического повреждения головного мозга/спинного мозга, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома цитокинового шторма, сепсиса и воспалительной болезни печени, и, более конкретно, воспалительные или аутоиммунные заболевания выбраны из группы, состоящей из субарахноидального кровоизлияния, сепсиса, синдрома цитокинового шторма и воспалительной болезни печени.

В данном контексте термин "воспалительная болезнь печени" относится к группе заболеваний, сопровождающихся повреждением печеночной ткани, вызванным чрезмерным или нежелательным иммунным или воспалительным ответом, который обусловлен различными прямыми или косвенными причинами.

Более конкретно, воспалительная болезнь печени выбрана из группы, состоящей из вирусного гепатита, токсоплазмозного гепатита, алкогольной болезни печени, токсической болезни печени, острой и подострой печеночной недостаточности, абсцесса печени, неспецифического реактивного гепатита, инфаркта печени, веноокклюзионной болезни печени, повреждения печени или желчного пузыря и гепатита, связанного с трансплантацией печени.

Если композиция согласно настоящему изобретению получена в форме фармацевтической композиции, то фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители, содержащиеся в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, являются общепринятыми для их получения, и примеры таких носителей включают, но не ограничиваясь ими, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинат, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп, метилцеллюлозу, метилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат, тальк, стеарат магния и минеральное масло и т.д. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать смазывающие вещества, смачивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, эмульгаторы, суспендирующие агенты, консерванты и т.д., помимо вышеуказанных компонентов. Подходящие фармацевтически приемлемые носители и лекарственные формы подробно описаны в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences (19 изд., 1995).

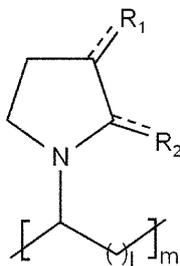
Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить различными

способами введения, в частности, парентерально, и более конкретно - перорально, внутривенно, внутриартериально, подкожно, интраперитонеально, внутрикожно, внутримышечно, интравентрикулярно, интратекально, посредством ингаляции, назально, внутрисуставно или место.

Подходящая назначаемая доза фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может быть различной в зависимости от таких факторов как способ составления лекарственной формы, режим введения, возраст, масса, пол, патологическое состояние, рацион, время введения, способ введения, скорость экскреции и ответная чувствительность пациента. Предпочтительная доза фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет от 0,0001 до 100 мг/кг для взрослых. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть получена в единичной лекарственной форме посредством составления с фармацевтически приемлемым носителем и/или вспомогательным веществом, или может быть получена посредством введения в многодозовый контейнер в соответствии со способом, который может быть без труда осуществлен специалистом в той области техники, к которой относится настоящее изобретение. В таком случае препарат может быть в форме растворов, суспензий, сиропов или эмульсий в масляной или водной среде, или также может быть в форме экстрактов, порошков, гранул, таблеток или капсул, и может дополнительно содержать диспергирующие агенты или стабилизаторы. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, в настоящем изобретении предложен способ предотвращения или лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний, включающий введение субъекту наноконплекса оксида церия согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей его в качестве активного ингредиента. Наноконплекс оксида церия, применяемый согласно настоящему изобретению, и воспалительные или аутоиммунные заболевания, которые можно предупреждать или лечить с применением предложенного наноконплекса оксида церия, уже были описаны выше, и, следовательно, их описание будет опущено во избежание излишнего дублирования.

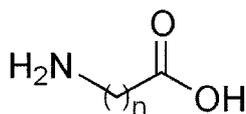
В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения наноконплекса оксида церия, включающий:

(а) получение смешанного раствора посредством добавления предшественника церия, полимера, представленного следующей формулой 1, и сшивающего соединения, представленного следующей формулой 2, к C₁-C₃ спиртовому растворителю;



Формула 1

где каждый R₁ и R₂ независимо представляет собой водород или кислород,  представляет собой одинарную связь или двойную связь, l равен 1 или 2, и m представляет собой целое число от 100 до 1000;



Формула 2

где n представляет собой целое число от 3 до 7;

(b) последовательное нагревание и охлаждение смешанного раствора с получением наночастиц оксида церия; и

(c) смешивание наночастиц оксида церия и одного или более биосовместимых стабилизаторов дисперсии, выбранных из группы, состоящей из полиглутаминовой кислоты (PGA), поли(аспарагиновой кислоты) (PASP), альгината, поли(акриловой кислоты) (PAA), поли(метакриловой кислоты) (PMAA), поли(метилметакриловой кислоты), поли(малеиновой кислоты) (PMA), поли(бутадиен/малеиновой кислоты) (PBMA), поли(винилфосфоновой кислоты) (PVPA), поли(стиролсульфоновой кислоты) (PSSA), поливинилового спирта (PVA) и декстрана, в C₁-C₃ спиртовом растворителе с получением наноконплекса оксида церия, покрытого биосовместимым стабилизатором дисперсии.

В данном контексте термин "нанесение покрытия" относится к образованию нового слоя, имеющего определенную толщину, посредством нанесения определенного материала на требуемую поверхность, при этом требуемая поверхность и материал покрытия могут быть связаны ионными или нековалентными связями. Термин "нековалентная связь" представляет собой концепцию, которая включает не только физические связи, такие как адсорбция, когезия, переплетение и захват, но и связи, при которых возни-

кают такие взаимодействия, как водородные связи и связи Ван-дер-Ваальса, отдельно или в комбинации с физическими связями, описанными выше. При нанесении покрытия из биосовместимого стабилизатора дисперсии согласно настоящему изобретению, слой стабилизатора может образовывать замкнутый слой, полностью окружая модифицируемую поверхность, или может образовывать частично замкнутый слой.

В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, C_1 - C_3 спиртовой растворитель представляет собой этанол.

В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, предшественник церия представляет собой один или более предшественников, выбранных из группы, состоящей из гидрата ацетата церия (III), гидрата ацетилацетоната церия (III), гидрата карбоната церия (III), фторида церия (III), хлорида церия (III), гептагидрата хлорида церия (III), бромиды церия (III), иодида церия (III), гексагидрата нитрата церия (III), гидрата оксалата церия (III), сульфата церия (III) и гидрата сульфата церия (III). Более конкретно, предшественник церия представляет собой гексагидрат нитрата церия (III). В соответствии с конкретным вариантом реализации настоящего изобретения, нагревание проводят при 60-75°C. Как описано выше, одно из преимуществ настоящего изобретения заключается в том, что оно подходит для массового производства в промышленном масштабе, поскольку достаточно продолжительный процесс реакции можно стабильно продолжать при температуре примерно 70°C, в отличие от известного уровня техники, в котором реакцию можно было проводить лишь в течение короткого периода времени при высокой температуре, составляющей 95°C.

Полезные эффекты

Признаки и преимущества настоящего изобретения обобщены ниже:

(a) настоящее изобретение обеспечивает нанокompлекс оксида церия, способ его получения и композицию, содержащую указанный нанокompлекс оксида церия в качестве активного ингредиента, для предотвращения или лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний, и

(b) настоящее изобретение можно рационально применять в качестве эффективной терапевтической композиции наночастиц посредством нанесения биосовместимого стабилизатора дисперсии, состоящего из оптимальной комбинации, для существенного улучшения биомедицинской стабильности, биосовместимости и эффективности процесса получения наночастиц при сохранении изначального фармакологического эффекта наночастиц.

Описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой изображение, демонстрирующее фотографию нанокompлекса оксида церия согласно настоящему изобретению, полученную с помощью просвечивающего электронного микроскопа.

Фиг. 2 представляет собой изображение, демонстрирующее результаты анализа формы и дисперсии нанокompлекса оксида церия в зависимости от свойств растворителя. Фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий изменение размера частиц нанокompлекса оксида церия в зависимости от присутствия или отсутствия указанного соединения.

Фиг. 4 представляет собой график, демонстрирующий результаты анализа изменения размера частиц в зависимости от количества поливинилпирролидона. Фиг. 5 представляет собой график, демонстрирующий результаты анализа размера частиц для каждого времени реакции нанокompлекса оксида церия, проведенного с применением устройства динамического светорассеяния.

Фиг. 6А представляет собой график, демонстрирующий результаты проверки того, покрыт ли полученный нанокompлекс оксида церия биосовместимым стабилизатором дисперсии, проведенной с помощью устройства для анализа поверхностного потенциала. На фиг. 6В представлены результаты анализа размера частиц нанокompлекса оксида церия, проведенного с помощью устройства динамического светорассеяния.

На фиг. 7 представлен график, демонстрирующий результаты оценки способности полученного нанокompлекса оксида церия к поглощению пероксида водорода и гидроксильных радикалов.

На фиг. 8 показано, что в каждом из описанных выше примеров исследовали 10 крыс линии SD, которым вводили дозу от 0,001 до 0,05 мг/кг, и 20 крыс линии SD, которым вводили от 0,1 до 0,6 мг/кг, при этом в контрольной группе исследовали 20 крыс линии SD, и показатель их выживаемости выражен как среднее значение.

Фиг. 9 представляет собой график, на котором показаны результаты исследования 10 крыс линии SD в группах с введением частиц согласно настоящему изобретению, в группе положительного контроля и в группе отрицательного контроля, и показатель их выживаемости выражен как среднее значение.

Фиг. 10 представляет собой график, на котором показаны результаты исследования 10 мышей линии C57BL/6 в группах с введением частиц согласно настоящему изобретению, в группе положительного контроля и в группе отрицательного контроля, и показатель их выживаемости выражен как среднее значение. На фиг. 11 представлен график, демонстрирующий результаты оценки провоцирования токсичности, связанной с активными формами кислорода, после обработки гепатоцитов (hep-1c1c7), провоцирование токсичности в которых было вызвано пирогаллолом, частицами согласно настоящему изобретению в каждой концентрации.

Наилучший способ реализации

Далее настоящее изобретение подробно описано со ссылкой на следующие примеры. Приведенные примеры представлены лишь для более подробной иллюстрации настоящего изобретения, и специалистам в данной области техники понятно, что объем настоящего изобретения не ограничен приведенными примерами в соответствии с сущностью настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Синтез наноконплекса оксида церия.

Получали первый раствор, растворяя 6-аминогексановую кислоту (6-АНА) (0,65585 г, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури) в деионизированной воде (30 мл). Получали третий раствор, добавляя второй раствор, содержащий поливинилпирролидон (PVP) (2,0 г, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури), растворенный в этиловом спирте (25 мл), и нагревая второй раствор до 70°C на воздухе, одновременно перемешивая первый раствор. В то же время получали четвертый раствор, растворяя гексагидрат нитрата церия (III) ($\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,540 г, Alfa Aesar, Уорд Хилл, штат Массачусетс) в этиловом спирте (50 мл) при комнатной температуре (примерно 20°C). Затем получали пятый раствор, добавляя четвертый раствор в третий раствор. Затем поддерживали температуру пятого раствора при 70°C в течение 2 ч, и затем охлаждали до комнатной температуры (примерно 20°C). Посредством указанного способа получали наночастицы оксида церия, с поверхностью которых связаны 6-аминогексановая кислота и поливинилпирролидон (см. фиг. 1). Затем три раза промывали полученные наночастицы оксида церия ацетоном для удаления не прореагировавших материалов.

Пример 2. Протекание синтеза наноконплекса оксида церия в зависимости от растворителя.

Для определения способности к образованию частиц в зависимости от растворителя, используемого для синтеза, подтверждали статус образования наноконплекса оксида церия, используя 100% водный растворитель или растворитель, представляющий собой 70% этиловый спирт.

100% водный растворитель:

Получали первый раствор, растворяя 6-аминогексановую кислоту (0,65585 г, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури) в деионизированной воде (30 мл), и получали третий раствор, добавляя второй раствор, содержащий поливинилпирролидон (2,0 г, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури), растворенный в деионизированной воде (25 мл), при перемешивании первого раствора с последующим нагреванием второго раствора до 70°C на воздухе. В то же время получали четвертый раствор, растворяя гексагидрат нитрата церия (III) ($\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,540 г, Alfa Aesar, Уорд Хилл, штат Массачусетс) в деионизированной воде (50 мл) при комнатной температуре (примерно 20°C). Затем получали пятый раствор, добавляя четвертый раствор в третий раствор. Затем поддерживали температуру пятого раствора при 70°C в течение 2 ч, и затем охлаждали до комнатной температуры (примерно 20°C) с получением наночастиц оксида церия, с поверхностью которых связаны 6-аминогексановая кислота и поливинилпирролидон. Затем три раза промывали полученные наночастицы оксида церия ацетоном для удаления не прореагировавших материалов.

Растворитель, представляющий собой 70% этиловый спирт: Растворитель получали таким же образом, как в примере 1.

В результате анализа фотографии, полученной методом просвечивающей электронной микроскопии, можно подтвердить, что для наноконплекса оксида церия, синтезированного со 100% водным растворителем, было трудно идентифицировать индивидуальную диспергируемость частиц, и они были переплетены и друг с другом и агрегированы подобно паутине, тогда как наноконплекс оксида церия, синтезированный с применением растворителя, представляющего собой 70% этиловый спирт, демонстрировал высокую диспергируемость частиц (см. фиг. 2). На основании представленных выше результатов сделан вывод, что спиртовой растворитель является более целесообразным, чем водный растворитель, с точки зрения скорости реакции и стабильной диспергируемости частиц.

Пример 3. Структурообразование наноконплекса оксида церия в зависимости от компонентов, используемых в качестве реагентов синтеза.

Для подтверждения структурного изменения наноконплекса в зависимости от присутствия или отсутствия во время синтеза 6-аминогексановой кислоты и поливинилпирролидона, последовательно исключали 6-АНА и PVP из процесса синтеза, описанного в примере 1, и в конце проводили эксперимент в форме, включающей все добавки. Размер частиц анализировали с помощью устройства динамического светорассеяния.

В результате было подтверждено, что в отсутствие 6-АНА частицы не образуются, а в отсутствие PVP образуются очень крупные частицы размером 100 нм или более, при этом однородные частицы размером 10 нм были синтезированы только в случае добавления в синтез и 6-АНА, и PVP (см. фиг. 3). Соответственно, было подтверждено, что при дополняющем участии в синтезе указанных двух соединений, 6-АНА и PVP, и при их одновременном использовании может быть эффективно получен наноконплекс, имеющий стабильный размер и дисперсность, в качестве биоактивного материала.

Пример 4. Изменение образования наноконплекса в зависимости от количества PVP.

Для подтверждения способности к образованию наноконплекса в зависимости от количества PVP,

служащего в качестве стабилизатора дисперсии согласно настоящему изобретению, изучали изменение образования наноконплекса, используя различные количества PVP в процессе синтеза, описанном в примере 1: 1,0, 1,5, 2,0 и 2,5 г. В результате анализа размера синтезированных частиц методом динамического светорассеяния показано, что однородные частицы наименьшего размера могут быть получены при использовании PVP в количестве 2,0 г (19 мг/мл). Учитывая влияние размера наноконплекса на дисперсность, функцию и биологическую стабильность, можно сделать вывод, что это является результатом поиска наиболее подходящих условий синтеза.

Пример 5. Изменение размера образующихся частиц наноконплекса оксида церия в зависимости от продолжительности синтеза.

Для определения размера и стабильности частиц наноконплекса оксида церия, которые могут быть синтезированы способом, описанным в примере 1, для каждой продолжительности синтеза брали образцы через 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и 120 минут проведения реакции в пятом растворе и анализировали размер частиц, используя устройство динамического светорассеяния. В результате было подтверждено, что по мере увеличения продолжительности реакции размер частиц постепенно уменьшался с 30 нм до 5 нм, и каждый образец, взятый для каждого момента времени, имел весьма стабильный размер частиц. Таким образом, было подтверждено, что способ согласно настоящему изобретению представляет собой способ, обеспечивающий возможность производства наночастиц с исключительно высокой однородностью (см. фиг. 5).

Пример 6. Покрытие наноконплекса оксида церия биосовместимым стабилизатором дисперсии.

Получали суспензию, добавляя 3,5 мг наночастиц оксида церия, полученных вышеописанным способом, в 0,8 мл натрий-ацетатного буфера (2,5 мМ). Смешивали полученную суспензию с 0,3 мкмоль полиглутаминовой кислоты (PLGA) (средневесовая молекулярная масса: 9000) или с таким же количеством поливинилового спирта (PVA) (средневесовая молекулярная масса: 9500) и декстрана (средневесовая молекулярная масса: 6000), растворенного в 1,2 мл натрий-ацетатного буфера. Наноконплекс оксида церия получали посредством перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 5 минут и связывания положительно заряженной 6-АНА, связанной с поверхностью наночастиц оксида церия, и имеющей отрицательный поверхностный заряд полиглутаминовой кислоты, поливинилового спирта, декстрана и т.д. под действием электростатического притяжения.

Было подтверждено, что наноконплекс оксида церия имеет значение поверхностного потенциала 5 мВ до нанесения покрытия из биосовместимого стабилизатора дисперсии, и имеет значение заряда -40 мВ после нанесения покрытия из PLGA, а также значение заряда, близкое к -1 мВ, после нанесения покрытия из PVA и декстрана, соответственно. Кроме того, было подтверждено, что таким способом наночастицы оксида церия были нанесены покрытия из различных биосовместимых стабилизаторов дисперсии (см. фиг. 6А).

Было подтверждено, что в диспергирующей среде изотонического солевого раствора (водный 0,9% мас./мас. раствор хлорида натрия), который имитирует среду для применения в реальных биомедицинских условиях, наноконплекс оксида церия имел размер от 50 до 100 нм до нанесения покрытия из биосовместимого стабилизатора дисперсии, и при всех условиях при использовании каждого стабилизатора дисперсии размер дисперсных частиц был улучшен с 10 до 50 нм после нанесения покрытия из биосовместимого стабилизатора дисперсии (фиг. 6В).

Пример 7. Оценка антиоксидантного эффекта наноконплекса оксида церия.

Для определения антиоксидантного эффекта наноконплекса оксида церия, покрытого различными биосовместимыми стабилизаторами дисперсии, изучали поглощение иллюстративных активных форм кислорода, пероксида водорода (H_2O_2) и гидроксильных радикалов (-ОН). Для анализа каждой активной формы кислорода использовали набор для анализа пероксида водорода/пероксидазы Amplex™Red - для пероксида водорода, а для гидроксильных радикалов использовали анализ антиоксидантной емкости гидроксильных радикалов (HORAC). В каждом анализе было подтверждено не только то, что наноконплекс оксида церия обладает способностью поглощать различные виды активных форм кислорода, но и то, что указанная способность пропорциональна концентрации частиц (см. фиг. 7). Кроме того, может быть подтверждено, что хотя наноконплекс оксида церия был покрыт различными видами стабилизаторов дисперсии, способность поглощать активные формы кислорода обусловлена центральными частицами как результат эффективного поглощения ими активных форм кислорода.

Экспериментальный пример 1. Лечебный эффект наноконплекса оксида церия против неинфекционных воспалительных заболеваний.

Для подтверждения терапевтического эффекта наноконплекса, синтезированного согласно настоящему изобретению, против неинфекционных воспалительных заболеваний, проводили эксперимент, используя животную модель субарахноидального кровоизлияния, которая является примером неинфекционного воспалительного заболевания. Обобщенно, после изофлурановой анестезии крысам Спраг-Дуули (SD) (Koatech Co., Ltd.) с помощью проленовой иглы размером 4-0 прокалывали левую среднюю мозговую артерию для провоцирования субарахноидального кровоизлияния (SAH). Через 1 ч с момента провоцирования субарахноидального кровоизлияния крысам SD вводили внутривенную инъекцию наноконплекса оксида церия, полученного в примере 7, в дозе 0,001, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6 мг/кг каждый

раз в течение 5 мин, и в то же время вводили такие же объемы изотонического солевого раствора контрольным крысам SD, и периодически проверяли, наступила ли гибель крыс SD с момента провоцирования субарахноидального кровоизлияния и до 14 дней. В результате было обнаружено, что при введении инъекции наноконплекса оксида церия согласно настоящему изобретению крысам SD смертность была существенно снижена по сравнению с контрольной группой и, в частности, смертность в контрольной группе составила 84,2%, а при введении инъекции 0,6 мг/кг наноконплекса оксида церия смертность была снижена до 18,2% (см. фиг. 8).

Экспериментальный пример 2. Эффект, достигнутый в сравнении с проведенными ранее исследованиями, обеспечивает средство лечения неинфекционных воспалительных заболеваний.

Для сравнения и оценки терапевтического эффекта наноконплекса оксида церия, полученного в примере 7, и наноконплекса, разработанного ранее авторами настоящего изобретения (Корейская публикация № 10-2018-0043989), против воспалительных заболеваний у крыс SD (Koatech Co., Ltd.) инициировали субарахноидальное кровоизлияние (SAH) таким же образом, как в экспериментальном примере 1. Через 1 ч с момента провоцирования субарахноидального кровоизлияния крысам SD вводили внутривенную инъекцию наноконплекса оксида церия согласно настоящему изобретению в дозе 0,05 мг/кг, каждый раз в течение 5 мин; крысам SD в группе положительного контроля таким же образом вводили инъекцию 0,25 мг/кг обычного наноконплекса оксида церия, а крысам SD в контрольной группе вводили инъекцию изотонического солевого раствора того же объема. В результате периодической проверки наступления или отсутствия наступления гибели крыс SD с момента провоцирования субарахноидального кровоизлияния до 14 дней было обнаружено, что группа, получавшая наноконплекс оксида церия согласно настоящему изобретению, и группа положительного контроля демонстрировали одинаковый уровень смертности (см. фиг. 9). В частности, смертность в контрольной группе составила 84,2%, смертность в группе, которой вводили инъекцию наноконплекса согласно настоящему изобретению, составила 38,8%, и смертность в группе положительного контроля составила 40%. На основании представленных выше результатов было установлено, что наноконплекс оксида церия согласно настоящему изобретению демонстрировал сопоставимую степень выживаемости даже в дозе, составляющей 1/5 от дозы, использованной в группе положительного контроля, что свидетельствует о терапевтическом эффекте, который в 5 раз превосходит терапевтический эффект в группе положительного контроля. В данном эксперименте было подтверждено, что новый наноконплекс согласно настоящему изобретению обладает существенно улучшенным терапевтическим эффектом и стабильностью по сравнению с известным наноконплексом оксида церия и, следовательно, можно применять в качестве эффективной композиции для лечения воспалительных заболеваний.

Экспериментальный пример 3. Лечебный эффект наноконплекса оксида церия против инфекционного воспалительного заболевания - сепсиса.

Для подтверждения терапевтического эффекта наноконплекса согласно настоящему изобретению против инфекционных воспалительных заболеваний использовали животную модель сепсиса, которая является примером инфекционного воспалительного заболевания. Для провоцирования сепсиса у 6-недельных самцов мышей C57BL/6 (Koatech Co., Ltd.) использовали метод перевязки и пункции слепой кишки (CLP). В частности, мышью C57BL/6 анестезировали изофлураном, дезинфицировали раствором бетадина (10 мас.% повидон-йод) и затем делали кожный разрез для обнажения слепой кишки. Затем перевязывали слепую кишку в дальней части илеоцекальной заслонки, используя шелк 6-0, и затем прокалывали иглой 26 калибра. Такое отверстие вызывает экскреторную утечку в брюшную полость, что приводит к полимикробной бактериемии и сепсису. Сразу после провоцирования сепсиса у мышей C57BL/6 вводили однократную внутривенную инъекцию наноконплекса оксида церия согласно настоящему изобретению в дозе 0,1 мг/кг, в группе положительного контроля крысам SD вводили инъекцию 0,25 мг/кг известного наноконплекса оксида церия, а крысам SD в контрольной группе вводили инъекцию такого же объема изотонического солевого раствора. Затем, в результате периодической проверки наступления или отсутствия наступления гибели мышей C57BL/6 с момента провоцирования сепсиса до 6 дней было обнаружено, что группа, получавшая наноконплекс оксида церия согласно настоящему изобретению, демонстрировала существенно сниженную смертность по сравнению с группой положительного контроля и контрольной группой (см. фиг. 10). В частности, смертность в контрольной группе и в группе положительного контроля составила 60% и 80%, соответственно, тогда как группа, которой вводили инъекцию наноконплекса согласно настоящему изобретению в дозе, которая составляла лишь 0,4 от дозы в группе положительного контроля, демонстрировала смертность лишь 40%.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что наноконплекс согласно настоящему изобретению представляет собой заметно усовершенствованную технологию, демонстрирующую превосходный фармакологический эффект даже в низкой дозе, по сравнению с разработанным ранее наноконплексом.

Экспериментальный пример 4. Терапевтический эффект наноконплекса оксида церия против инфекционного воспалительного заболевания - воспалительная болезнь печени.

Для изучения терапевтического эффекта наноконплекса оксида церия для лечения гепатотоксичности, вызванной воспалением, измеряли степень гепатотоксичности, обусловленной пирогаллолом. Для

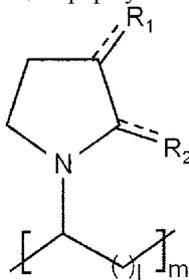
оценки гепатотоксичности обрабатывали гепатоциты (hear-1c1c7) пирогаллолом для провоцирования токсичного воздействия и обрабатывали их наноконкомплексом оксида церия в течение 1 ч при каждой концентрации для оценки токсичного воздействия, связанного с активными формами кислорода. Как показано на фиг. 11, было установлено, что наноконкомплекс оксида церия согласно настоящему изобретению существенно снижает гепатотоксичность, вызванную пирогаллолом, зависимым от концентрации образом. Было подтверждено, что предложенный наноконкомплекс оксида церия обладает превосходным терапевтическим эффектом против гепатоцеллюлярной токсичности, вызванной воспалением, на основании того, что гепатотоксичность в группе, которую обрабатывали, в частности, наноконкомплексом оксида церия в концентрации 500 мкМ, была снижена до уровня, сходного с уровнем в группе отрицательного контроля. Выше были подробно описаны некоторые части настоящего изобретения, но специалистам в данной области техники понятно, что такое конкретное описание является лишь иллюстративным вариантом реализации, и объем настоящего изобретения не ограничен им. Таким образом, реальный объем настоящего изобретения определяется формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический наноконкомплекс оксида церия, содержащий:

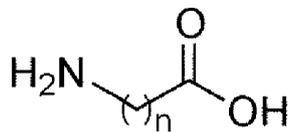
(а) центральный слой из наночастиц оксида церия, выбранных из группы, состоящей из наночастиц оксида церия (III) (Ce_2O_3), наночастиц оксида церия (IV) (CeO_2) и их смеси;

(б) внутренний слой, содержащий полимер, представленный следующей формулой 1 и полифункциональный лиганд, представленный следующей формулой 2:



Формула 1

где R_1 представляет собой водород и R_2 представляет собой кислород, --- представляет собой одинарную связь или двойную связь, l равен 1, и m представляет собой целое число от 100 до 1000;



Формула 2

где n представляет собой целое число 5; и

(с) внешний слой, содержащий полиглутаминовую кислоту (PGA).

2. Фармацевтический наноконкомплекс по п.1, отличающийся тем, что PGA представляет собой поли-L-глутаминовую кислоту (PLGA).

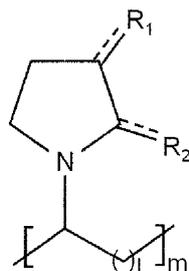
3. Фармацевтический наноконкомплекс по п.1, имеющий средний размер частиц от 5 до 100 нм.

4. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения воспалительных заболеваний, выбранных из группы, состоящей из субарахноидального кровоизлияния, сепсиса и воспалительной болезни печени, содержащая наноконкомплекс по любому из пп.1-3 в качестве активного ингредиента.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что воспалительная болезнь печени выбрана из группы, состоящей из вирусного гепатита, токсоплазмозного гепатита, алкогольной болезни печени, токсической болезни печени, острой и подострой печеночной недостаточности, абсцесса печени, неспецифического реактивного гепатита, инфаркта печени, веноокклюзионной болезни печени, повреждения печени или желчного пузыря и гепатита, связанного с трансплантацией печени.

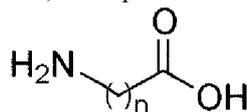
6. Способ получения наноконкомплекса оксида церия, включающий:

(а) получение смешанного раствора посредством добавления предшественника церия, полимера, представленного следующей формулой 1, и сшивающего соединения, представленного следующей формулой 2, к C_1 - C_3 спиртовому растворителю;



Формула 1

где R_1 представляет собой водород и R_2 представляет собой кислород, $\text{---}=\text{---}$ представляет собой одинарную связь или двойную связь, l равен 1, и m представляет собой целое число от 100 до 1000;



Формула 2

где n представляет собой 5; и

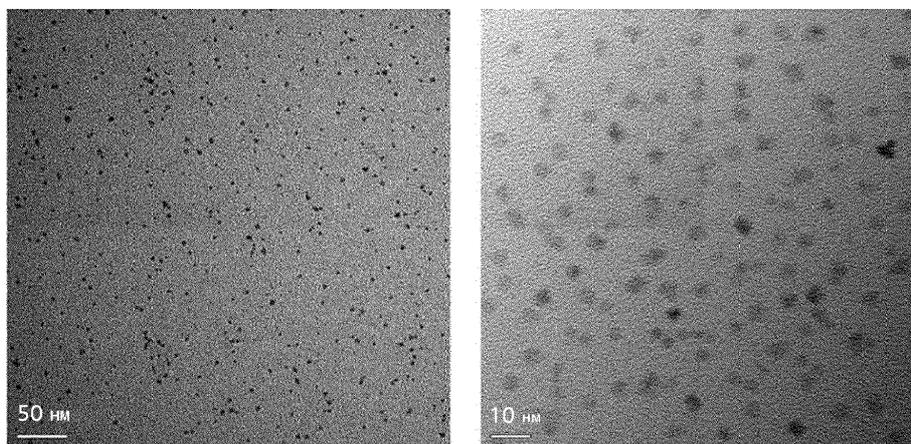
(b) последовательное нагревание и охлаждение смешанного раствора с получением наночастиц оксида церия; и

(c) смешивание наночастиц оксида церия и одного или более биосовместимых стабилизаторов полиглутаминовой кислоты (PGA) в C_1 - C_3 спиртовом растворителе с получением наноконплекса оксида церия, покрытого биосовместимыми стабилизаторами дисперсии.

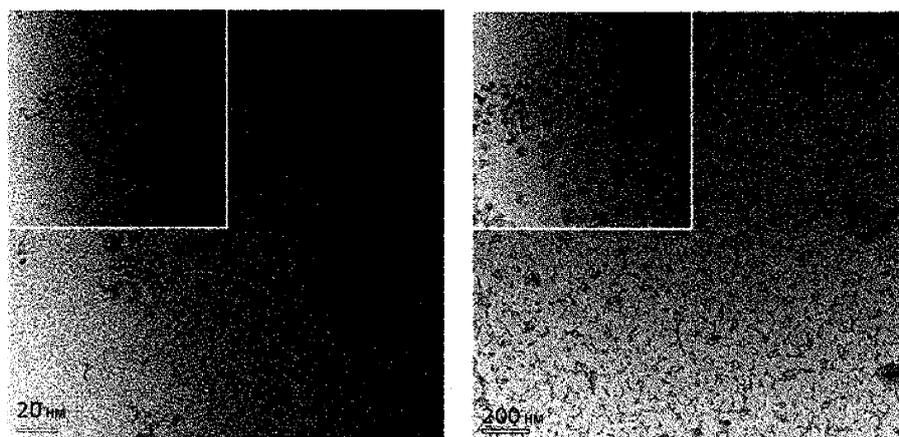
7. Способ по п.6, отличающийся тем, что C_1 - C_3 спиртовой растворитель представляет собой этанол.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что предшественник церия представляет собой один или более предшественников, выбранных из группы, состоящей из гидрата ацетата церия (III), гидрата ацетилацетоната церия (III), гидрата карбоната церия (III), фторида церия (III), хлорида церия (III), гептагидрата хлорида церия (III), бромиды церия (III), иодида церия (III), гексагидрата нитрата церия (III), гидрата оксалата церия (III), сульфата церия (III) и гидрата сульфата церия (III).

9. Способ по п.6, отличающийся тем, что нагревание осуществляют при 60-75°C.



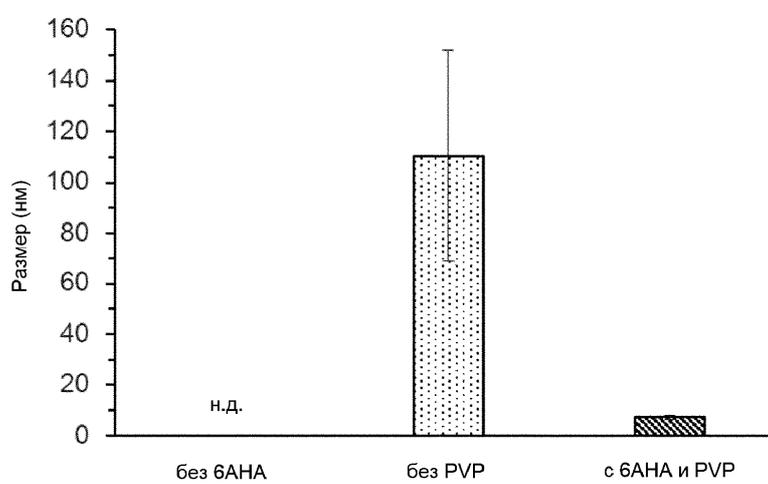
Фиг. 1



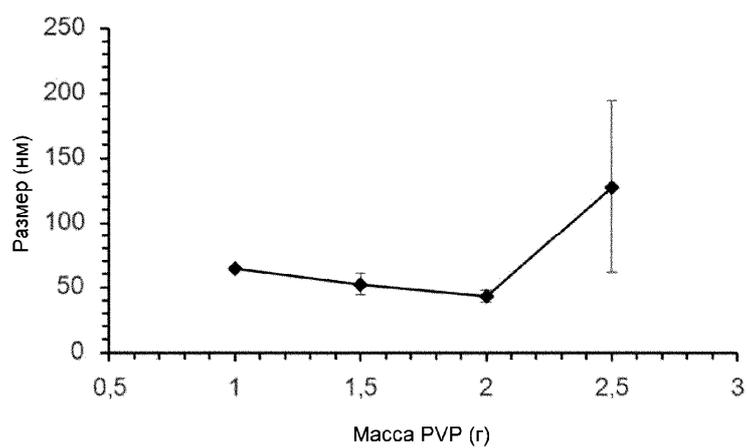
100% водный растворитель

Растворитель из 70% этилового спирта

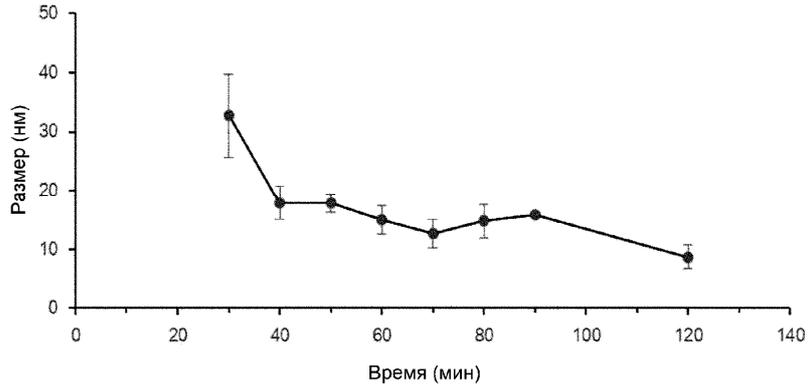
Фиг. 2



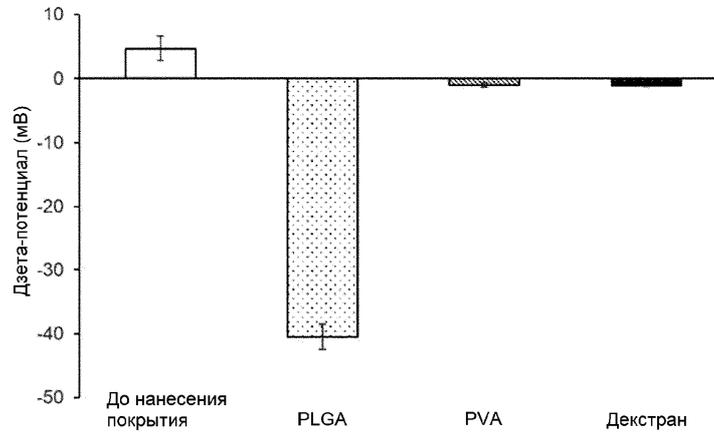
Фиг. 3



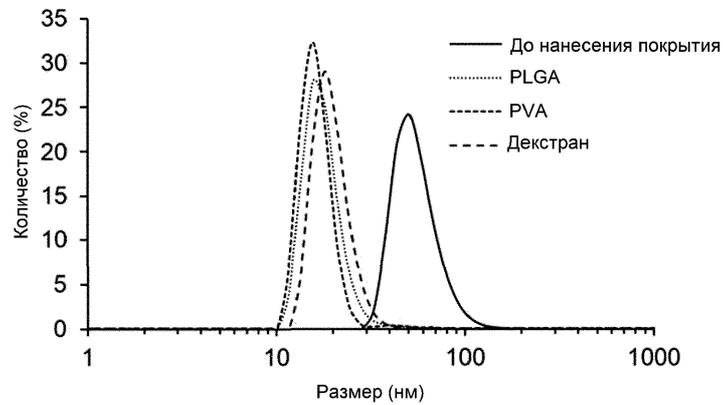
Фиг. 4



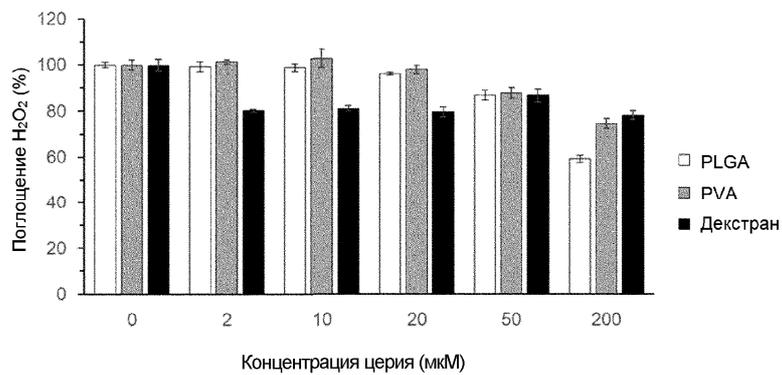
Фиг. 5



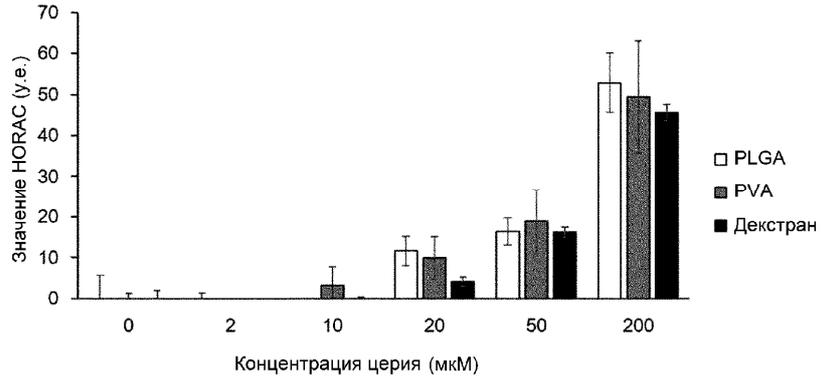
Фиг. 6А



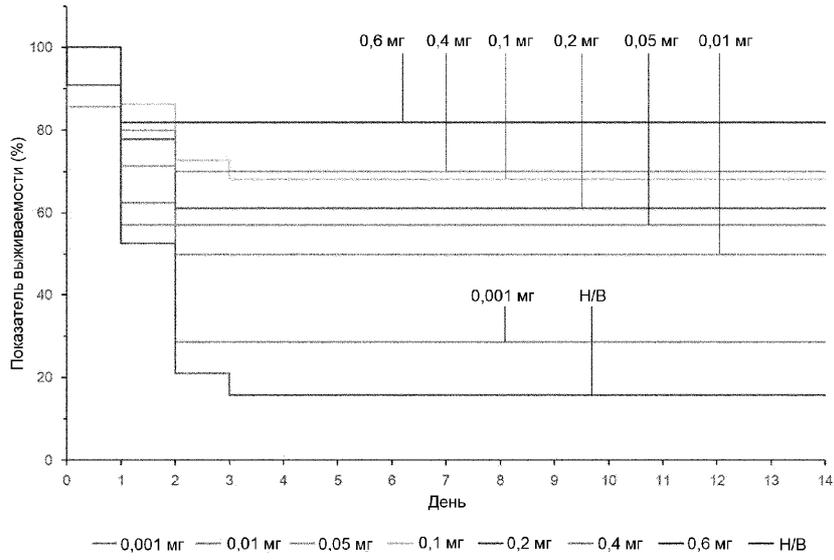
Фиг. 6В



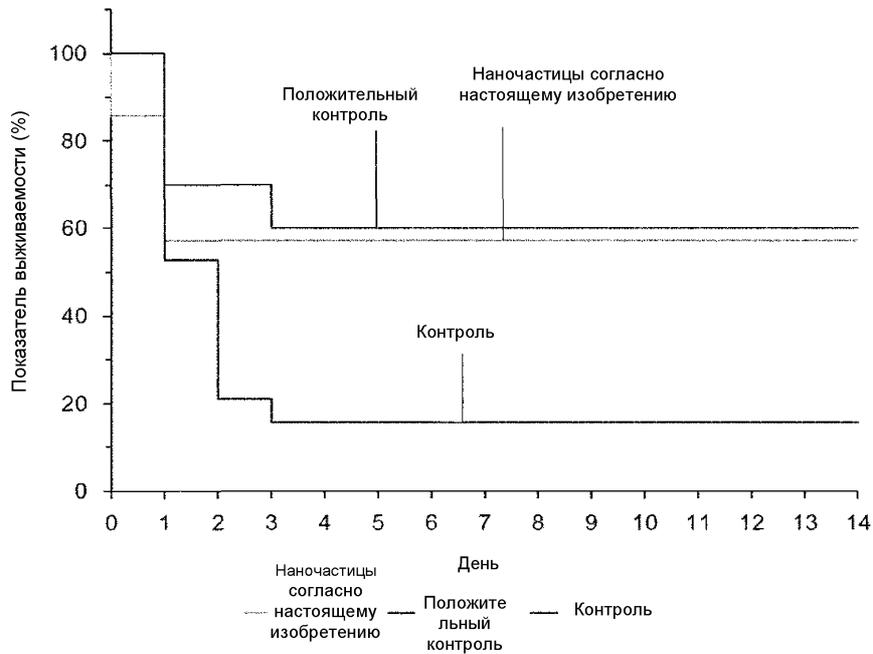
Фиг. 7А



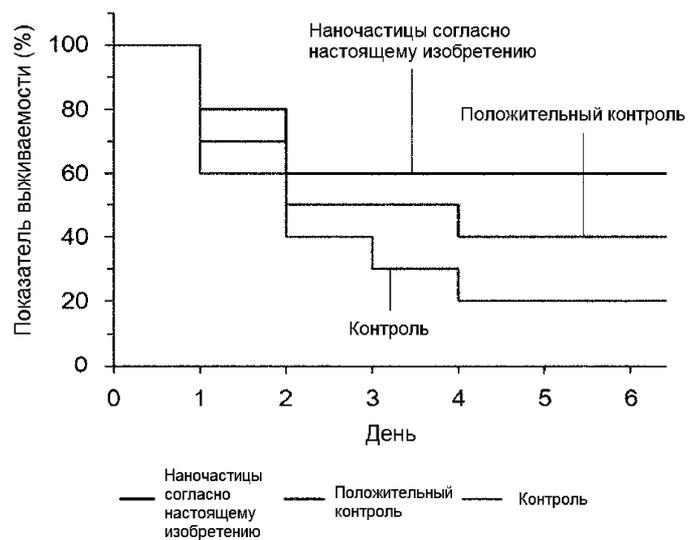
Фиг. 7В



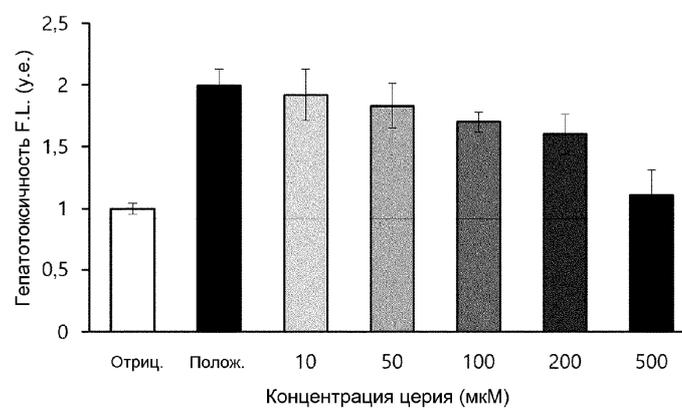
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

