

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490398** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.06.07**

(51) Int. Cl. *A61K 31/704* (2006.01)  
*A61K 31/724* (2006.01)  
*A61K 33/00* (2006.01)  
*A61K 33/24* (2019.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.05.05**

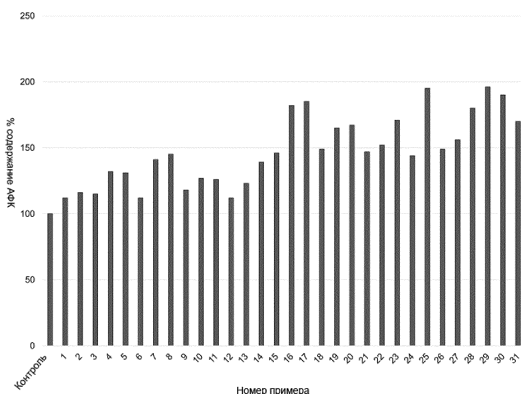
**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И КЛЕТОК ОРГАНИЗМА**

(86) PCT/IB2022/054147  
(87) WO 2023/214204 2023.11.09  
(71) Заявитель:  
**КУРКАЕВ АБДУЛА (HU)**

(72) Изобретатель:  
**Куркаев Абдула, Сзенте Лайос, Пукас  
Ишван (HU)**

(74) Представитель:  
**Комов А.Н. (RU)**

(57) Изобретение предназначено для создания фармацевтических композиций, обеспечивающих восстановление физиологических процессов клеток и всего организма в целом за счет образования АФК в организме, и характеризуется наличием циклических мальтоолигосахаридов, циклодекстринов, используемых в количестве 0,001-99,9 мас.% в сочетании с водным раствором стабильной суспензии гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния размером не менее 450 нм и содержанием в количестве 0,0001-5 мас.%, имеющих на поверхности кристаллов и частиц в энергетических центрах электронно-возбуждаемый триплет кислорода 302 до 80%. В состав фармацевтической композиции дополнительно включены активные фармацевтические ингредиенты и фармацевтически приемлемые добавки в количестве 0,0001-99,0 мас.%. Фармацевтическая композиция дополнительно содержит цитостатик доксорубин, взятый в количестве от 0,0001 до 0,001 мг/мл для внутримышечного введения. Лекарственное средство, входящее в состав фармацевтической композиции, обеспечивает терапевтически значимый эффект по восстановлению физиологических процессов в организме.



**A1**

**202490398**

**202490398**

**A1**

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И КЛЕТОК ОРГАНИЗМА**

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и способам изготовления и применения таких композиций. Кроме того, настоящее изобретение касается композиций, которые демонстрируют улучшение восстановления физиологических процессов клеток и организма за счет синергического взаимодействия между органическими и  
10 неорганическими компонентами и, таким образом, подходят, помимо других полезных эффектов, для снижения частоты возникновения микробных, бактериальных, грибковых и вирусных заболеваний. инфекции посредством взаимодействия с компонентами клеточной мембраны, а также образования активных форм кислорода. Улучшение восстановления физиологических  
15 процессов клеток и организма можно контролировать как лечебным, так и профилактическим образом путем местного или системного введения исходных и химически модифицированных циклических олигосахаридов (называемых циклодекстринами) вместе с наноразмерными частицами металлов или металлоидоксидов (такими как диоксид титана и диоксид  
20 кремния), диспергированные в воде.

### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Давно известно и хорошо изучено улучшение восстановительных процессов в клетках организма с помощью воздействия УФ-видимого света.

25 Циклодекстрины представляют собой ферментно-модифицированные производные крахмала, полученные из предварительно гидролизованного крахмала под действием фермента CTG (циклодекстрин-гликозилтрансферазы). (Szejtli, J.: Cyclodextrin Technology, 1988. Kluwer Academic Publ. Co. Дордрехт, Нидерланды) Циклодекстрины содержат  
30 звенья глюкозы, образующие тор с помощью альфа-1,4-гликозидных связей.

Циклодекстрины представляют собой ферментно-модифицированные производные крахмала, полученные из предварительно гидролизованного крахмала под действием фермента CTG-азы (циклодекстрин-

гликозилтрансферазы). (Szejtli, J.: Cyclodextrin Technology, 1988. Kluwer Academic Publ. Co. Дордрехт, Нидерланды) Циклодекстрины содержат звенья глюкозы, образующие тор с помощью альфа-1,4-гликозидных связей. Наиболее часто используемыми типами циклодекстринов являются 6-членный альфа-циклодекстрин, 7-членный бета-циклодекстрин и 8-членный гамма-циклодекстрин соответственно. Кроме того, производные циклодекстрина, такие как случайно метилированный бета-циклодекстрин (сокр.: RAMEB), 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин (сокр.: HPBCD), сульфобутилированный бета-циклодекстрин (сокр.: SBECD), 6A,6B,6C,6D,6E,7F,6G,6H-Октакис-S-(2-карбоксиэтил)-6A,6B,6C,6D,6E,6F,6G,6H-октатио-гамма-циклодекстрин (общее название: сугаммадекс) или 2-гидроксипропил-гамма-циклодекстрин (сокр.: HPGCD) широко используются в продуктах здравоохранения. Было обнаружено, что циклодекстрины полезны для снижения вирусных инфекций и рака как отдельно, так и в комбинациях с противовирусными/противоопухолевыми цитостатическими фармацевтическими активными веществами.

Циклодекстрины также использовались для образования комплексов включения с противомикробными фармацевтическими активными лекарственными средствами в качестве средства обеспечения улучшенной растворимости в воде, улучшенной доставки активных соединений пациенту, нуждающемуся в этом, как представлено в следующих примерах:

Комплексы циклодекстрина с итраконазолом и их комбинациями характеризуются улучшенной растворимостью в воде и лучшей биодоступностью противогрибкового препарата. Clin. Pharmacol. (1998), 38(7), 593-602; Antimicrob. Agents Chemother. (1997), 41(11), 2554-2558

В публикации WO 2000023454 раскрыты комбинации рибавирин/циклодекстрин. Способ лечения пациента с хронической инфекцией гепатита С с целью эрадикации обнаруживаемой РНК ВГС, включающий комбинированную терапию с использованием терапевтически эффективного количества производных рибавирин в подходящих комбинациях с гидроксипропилбета-циклодекстринами для улучшения пероральной биодоступности лекарственных средств.

Патент США 687599 раскрывает получение и применение комбинаций азидотимидин-циклодекстрин в качестве мощного противовирусного агента. Указанная противовирусная композиция содержит эффективное количество альфа-циклодекстрин-сульфата в качестве фармакологически приемлемого носителя. Противовирусная композиция может также содержать еще один известный противовирусный агент, например, AZT, глюкокортикоид. Инфекцию ретровирусами (в частности, ВИЧ) можно лечить путем введения пациенту эффективного количества указанной композиции отдельно или в сочетании с другими известными противовирусными агентами. Раскрыты получение (по модифицированной известной методике), эффективность ингибирования вирусов и токсичность альфа-циклодекстрин-сульфата, а также сравнение и повышение эффективности ингибирования вирусов альфа-циклодекстрин-сульфата с другими противовирусными средствами.

Комплексная форма ганцикловира с циклодекстрином использовалась для обеспечения повышенной биодоступности противовирусного агента. (Bioorganic & Medicinal Chemistry; 9 (2) 275-282, 2001.)

Использование самого 2-гидроксипропилированного бета-циклодекстрина HPBCD для борьбы с вирусными инфекциями уже описано в ряде предыдущих публикаций.

(см. Journal of Virology, 77(15), 8237-8248 2003; AIDS Research and Human Retroviruses (2001), 17(11), 1009-1019.)

Вагинальная передача клеточно-ассоциированного ВИЧ-1 у мышей блокируется бета-циклодекстрином, агентом местного действия, модифицирующим мембраны. Местное применение бета-циклодекстрина, агента, связывающего холестерин, который препятствует миграции клеток и отпочкованию вируса из липидных рафтов, блокирует передачу клеточно-ассоциированного ВИЧ-1. (см. Journal of Clinical Investigation, 109 (2), 205-211, 2002).

Также было опубликовано, что холестерин в частицах ВИЧ строго необходим для слияния и инфекционности. (СПИД Research and Human Retroviruses, 19 (8), 675-687, 2003 г.).

Эти наблюдения в сочетании с данными прошлых исследований показывают, что бета-циклодекстрин может быть использован в качестве химического барьера для профилактики СПИДа. Было обнаружено, что холестерин-связывающий метил-бета-циклодекстрин снижает вирусную инфекцию SARS-Cov-2 в клеточном тесте - *in vitro*, и была обнаружена положительная корреляция между уровнем холестерина в клетках-реципиентах и инфекционностью вируса (см. Glende, M et al: *Virology* 2008 Nov. 25; 381 (2): 215-221.).

Среди подходящих органических компонентов противомикробных композиций по настоящему изобретению имеются природные и (ионные и неионные) синтетические моно-, ди- и олигосахариды. Такими соединениями являются, например, пентозан-полисульфат, декстроза-сульфат, гепариноиды, природный гепарин и т.д., которые, как известно, обладают сильным противомикробным противовирусным действием. (см. Baba, M. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, ноябрь 1998. 1742-1745., Ito et al. *Antiviral Res.* 7. 361-367. 1987., Mitsuya et al. *Science* 240, 646-649. 1988.; Nahmias et al. *J. Bacteriol.* 87, 1060-1066, 1964.) Было обнаружено, что сульфатированные альфа- и бета-циклодекстрины в сочетании с известными активными противовирусными лекарственными средствами обладают синергическим вирицидным действием. (см. *Antiviral Chem. Chemother.* 4.1., стр. 65-66. 1993. и *Antiviral Chem.* 1.1.41-46. 1990.

Противовирусное действие проявляют и другие типы сульфатированных макромолекул. Три из этих продуктов PR02000, Carraguard и сульфат целлюлозы представляют собой анионные полимеры и ингибируют инфекцию ВИЧ-1, предотвращая слияние вируса и клетки преимущественно за счет взаимодействий на основе заряда. Кроме того, Viva Gel (SPL7013, сульфатированный дендример), предположительно действующий по аналогичному механизму, вступил в первую фазу испытаний безопасности. Еще одним противомикробным препаратом, находящимся в испытаниях III фазы, является буферный гель (Buffergel), содержащий полианионный карбопол. Эти агенты ингибируют как ВИЧ, так и ВПГ в клеточных культурах и на животных.

Помимо линейных полисахаридов, циклические олигосахариды, включая циклоалтрины, циклофруктины, циклодекстрины, цикломаннины и т. д., в их природных формах и, в частности, когда они несут анионные заместители, представляют собой класс веществ, которые, как известно, взаимодействуют с определенными соединениями, присутствующими на клеточных поверхностях, и, таким образом, оказывают заметное противомикробное действие. В частности, известно, что сульфатированные, сульфоалкилированные и карбоксиалкилированные отрицательно заряженные типы циклических олигосахаридов обладают такой микробной активностью.

Публикация WO 2003/080079 раскрывает использование сульфобутилового эфира циклодекстрина в качестве консерванта. Способ включает стадию включения производного циклодекстрина в состав, способный поддерживать рост микроорганизмов. В одном варианте состава используется сульфоалкиловый эфир циклодекстрина в качестве консерванта и, необязательно, в качестве солюбилизующего и комплексообразующего агента. Подходящим циклодекстрином является циклодекстрин марки Dexolve (сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина). Независимо от того, содержит ли композиция обычный консервант или нет, она будет сохраняться в течение, по меньшей мере, минимального заданного периода. Конкретные варианты осуществления изобретения включают носитель, производное циклодекстрина и необязательно один или несколько активных агентов, один или несколько агентов, снижающих активность воды, и/или один или несколько агентов, усиливающих комплексообразование. Производное циклодекстрина снижает водную активность препарата. Жидкий препарат может быть лиофилизирован или высушен иным способом с получением твердого препарата, который необязательно может быть восстановлен.

Комбинации органических олиго- и полименов с неорганическими наночастицами (Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2009209075 A 17 сентября 2009 г.) Описаны частицы комплекса диоксида титана-апатита и циклодекстрины, заявленные как антибактериальные средства для гигиены полости рта для удаления вирусов и воспалений в полости рта и глотки. Названные в

заголовке антибактериальные средства можно использовать в виде препаратов пролонгированного действия для перорального применения. Предложено средство для гигиены полости рта, направленное на удаление бактерий. Считается средством для гигиены полости рта, содержащим частицы диоксида титана и циклодекстрин. Частицы диоксида титана соответственно образуют комплексные частицы с апатитом. Этими действиями устраняется воспаление при удалении бактерий, содержащих вирус, в полости рта и глотки.

Antiviral Research, 81 (3), 261-266, 2009 г. описывает использование рибавирина (РБВ), водорастворимого синтетического нуклеозида с противовирусными свойствами широкого спектра. Однако он неэффективен против большого вирусного энцефалита из-за неспособности преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Ранее на модели *in vivo* вирусного энцефалита кори (МВ) у мышей было показано, что противовирусная активность комплексного препарата рибавирин/альфа-циклодекстрин выше, чем у свободного рибавирина. Необходимо определить роль циклодекстрина в поступлении рибавирина в мозг. Разработана специфическая экстракция рибавирина из ткани головного мозга, основанная на твердофазной экстракции. Его количественно определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в различные моменты времени после внутрибрюшинного введения однократной или многократной дозы свободного рибавирина или комплекса рибавирин/альфа-циклодекстрин. Независимо от тестируемой дозы (40 или 100 мг/кг), количество рибавирина в головном мозге было достоверно выше ( $p < 0,001$ ) при введении препарата в комплексе с альфа-циклодекстрином здоровым или инфицированным вирусом кори мышам.

Публикация US 20080242636 A1, 2 октября 2008 г.: Данное изобретение относится к способу снижения инфекционных случаев вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) путем применения циклодекстрина сульфата-71 (теригин) и подходящего наполнителя, составленного для местного применения на слизистой оболочке вагинальной, анальной, уретральной области или головки полового члена человека до или после заражения вирусом иммунодефицита человека.

WO 2008063634 A1, 29 мая 2008 г. Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам бензодиазепиновых соединений, активных против респираторно-синцитиального вируса (RSV), подходящим для парентерального введения для лечения инфекции RSV у педиатрических 5 пациентов. Так, 6 мг/мл (S)-1-(2-фторфенил)-3-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1 Н-бензо[е][1,4]дiazепин-3 -ил)мочевину (экв. свободного основания) мочевины (экв. свободного основания) растворяли в 40% гидроксипропил-бета-циклодекстрине с добавлением 15 мМ фосфатного буфера при pH 7. Лиофилизированный осадок этого раствора восстанавливали 3,8 мл 5%- 10 ного раствора декстрозы с получением 4,4 мл 3 мг/мл (S)-1-(2-фторфенил)-3-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1 Н-бензо[е][1,4]дiazепин- 3-ил)мочевина в 20% HPBCD.

Vencini M и др. в Journal of Controlled Release, 126(1), 17-25 2008 описали получение и применение сополимера поли(амидоамина) (ПАА) с 15 бета-циклодекстрином путем реакции 6-дезоксидезокси-6-амино-бета-циклодекстрина и 2-метилпиперазин в 2,2-бис(акриламидо)уксусную кислоту. Этот сополимер бета-ЦД/ПАА несет звенья бета-циклодекстрина вдоль макромолекулярной цепи, водорастворим и нецитотоксичен. Комплексообразующую способность сополимера на основе бета- 20 циклодекстрина определяли с использованием противовирусного препарата Ацикловир в качестве модели плохо растворимого в воде препарата. Противовирусную активность полимерного комплекса ацикловира бета-ЦД/ПАА оценивали в отношении вируса простого герпеса I типа в культурах клеток. Комплекс ацикловир бета-ЦД/ПАА проявлял более высокую 25 противовирусную активность, чем свободный препарат.

WO 2004096121 A2, 11 ноября 2004 г. Настоящее изобретение относится к агентам, связывающим холестерин, и способам использования агентов, связывающих холестерин, для предотвращения вирусной 30 инфекции. Соединения по изобретению можно использовать для обеззараживания кожи и поверхностей окружающей среды, которые контактируют с микроорганизмами, такими как вирусы оболочки.

WO 2000012137 A1 20000309 WO 1999-US20060 относится к композициям, включающим жидкую среду, циклодекстриновый компонент и



консервирующий компонент, который имеет пониженную склонность к образованию комплексов с циклодекстриновым компонентом. В одном варианте реализации консервирующий компонент представляет собой хлоритовый компонент. В составы входят активные компоненты препарата.

- 5 В составе NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, карбоксиметилцеллюлоза-натриевая соль, борная кислота, декагидрат бората натрия, тартрат бримодина, сульфобутиловый эфир бетациклодекстрина и вода, стабилизированный ClO<sub>2</sub> 50 ppm. Присутствие компонента циклодекстрина не оказывает вредного воздействия на консервирующую эффективность стабилизированного диоксида хлора. Стабилизированный диоксид хлора
- 10 остается свободным и эффективным консервантом, а не образует комплекс с циклодекстриновым компонентом. Композиция офтальмологически приемлема.

- Объект настоящего изобретения касается получения и использования
- 15 различных наноразмерных дисперсий оксидов металлов в сочетании с циклодекстринами и производными циклодекстринов в водных системах для предотвращения и контроля микробных инфекций. Патент USA 6835717, озаглавленный «Композиции β-циклодекстрина и их использование для предотвращения передачи заболеваний, передающихся половым путем»,
- 20 раскрывает использование бета-циклодекстринов в качестве химических барьеров для предотвращения и лечения вирусных инфекций. Изобретение основано на изменении холестерина статуса оболочки вируса посредством обратимого образования нековалентного комплекса включения между используемым циклодекстрином и поверхностными липидами. Было
- 25 обнаружено, что применение бета-циклодекстрина и его производных эффективно удаляет холестерин с поверхности вируса, с другой стороны, также и с клеточной мембраны местно обработанных поверхностей.

- Благодаря своим физико-химическим характеристикам наночастицы являются полезными в различных областях: лечении различных
- 30 заболеваний, например, инфекционных, бактериальных или вирусных инфекций, терапии рака, заживлении ран, лечении анемии и т. д.

Из области техники известен европейский патент №016541 WO 2007/118884 2007.10.25 (PCT PCT/EP2007/053761) (Композиции магнитных наночастиц и их применение).

Изобретение относится к использованию биосовместимой наночастицы  
5 или агрегата наночастиц в сочетании с внешним неколеблущимся магнитным полем, где указанная наночастица включает: а) ядро, содержащее магнитный материал; б) биосовместимая оболочка, окружающая ядро; и, необязательно, в) маркировочный агент, где внешний диаметр покрытия составляет менее примерно 100 нм, для приготовления  
10 композиции, где указанная композиция не содержит каких-либо других средств для нацеливания на клетку. Настоящее изобретение также относится к полученным композициям и их использованию в области здравоохранения, для лечения рака или в диагностике (например, визуализации), для мониторинга развития опухоли. Ферромагнитный  
15 материал выбирают из группы, состоящей из железа, никеля, кобальта, гадолиния, самария, неодима, бора, алюминия и любой их смеси. Материал ферромагнитного сердечника имеет форму оксида, гидроксида или металла.

Композиции могут существовать в твердой или жидкой форме  
20 (суспензионные наночастицы), например, в форме пасты или аэрозоля.

### РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение предназначено для создания фармацевтических  
25 композиций, обеспечивающих восстановление физиологических процессов клеток и всего организма в целом за счет образования в организме активных форм кислорода (АФК).

Фармацевтическая композиция, на основе которой заявлено лекарственное средство, отличается тем, что обеспечивает терапевтически  
30 значимый эффект по восстановлению физиологических процессов и клеток организма.

Фармацевтическая композиция для восстановления физиологических процессов и клеток организма характеризуется наличием циклических

мальтоолигосахаридов (циклодекстринов), выбранных из группы цикломальтоолигосахаридов, а именно альфа-циклодекстринов, бета-циклодекстринов, гамма-циклодекстринов, случайно метилированных бета-циклодекстринов, 2-гидроксипропил- бета-циклодекстрины, 5 сульфобутилированные бета-циклодекстрины, 2-гидроксипропил-гамма-циклодекстрины или их соответствующие смеси и сугаммадекс (6A,6B,6C,6D,6E,7F,6G,6H-октакис-S-(2-карбоксиэтил)-6A ,6B,6C,6D,6E,6F,6G,6H-октатио-гамма-циклодекстрин), применяют в количестве 0,001-99,9 мас.% в сочетании с водным раствором стабильной 10 суспензии гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния размером № менее 450 нм и содержанием диоксида титана или диоксида кремния в количестве 0,0001 - 5% масс, имеющих на поверхности кристаллов и частиц в энергетических центрах электронно-возбужденный триплетный кислород  $^3\text{O}_2$  .

15 Стабильную водную суспензию по настоящему изобретению выбирают таким образом, чтобы совместное применение в присутствии компонентов циклодекстрина имело низкую токсичность либо ее отсутствие при введении композиций человеку или животному.

Способ получения стабильной суспензии гетерокристаллов диоксида 20 титана или частиц диоксида кремния размером менее 450 нм, имеющих на поверхности кристаллов и частиц в энергетических центрах электронно-возбужденный триплет кислорода  $^3\text{O}_2$  как описано в заявке РСТ / IB 2022/054063, от 03/05/2022 KURKAYEV, A «Способ получения стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния и 25 полученной этим способом стабильной суспензии для инициации активной формы кислорода в организме человека при использовании в медицине».

Фармацевтическая композиция дополнительно содержит активные фармацевтические ингредиенты (API) и фармацевтически приемлемые добавки (РАА).

30 Используемые в настоящее время активные фармацевтические ингредиенты и фармацевтически приемлемые добавки предпочтительно выбираются таким образом, чтобы получить пользу от присутствия компонентов циклодекстрина.

Обычно активные ингредиенты и фармацевтически разрешенные добавки обладают повышенной растворимостью в воде из-за присутствия компонентов циклодекстрина.

5 Фармацевтическая композиция характеризуется тем, что в водном растворе суспензии гетерокристаллы диоксида титана имеют следующее распределение: до 1 нм - 0,3 об.%, до 20 нм - 5-40 об.%, частицы до 80 нм - 10- 80 об.%, частицы до 150 нм - 5-30 об.%, частицы до 250 нм - 5-20 об.%, частицы размером более 250 нм - не более 10 об.%, распределение мелкозернистых дисперсные частицы диоксида кремния размером 40-80 нм  
10 составляют 10-80 %, частицы размером 80-150 нм составляют 10-80 %, частицы размером 150-250 нм менее 30 %, частицы больше 250 нм – не более 15%.

Данные получения стабильной суспензии гетерокристалла диоксида титана или частиц диоксида кремния размером менее 450 нм, при анализе с  
15 помощью прибора фотонной корреляционной спектроскопии Malvern Zetasizer Nano ZS.

Наличие на поверхности кристалла кислорода  $O_2$  в разрывах развитой поверхности кристаллических решеток большого числа ионных групп лигандов обеспечивает образование экситонных структур, ионных связей и  
20 зон локального перегрева энергии, т.е. квантовых точек, где  $O_2$  находится в метастабильном электронно-возбужденном триплетном состоянии ( $^2T_3+$ ) с уникальными характеристиками преобразования в биологическую активность - синглетное состояние ( $S^{-1-3}$ ).

Иллюстрация фармакологического исследования по измерению  
25 количества электронно-возбужденного триплетного кислорода ( $^2T_3+$ ), на поверхности частиц. Выполнено следующим образом. Исследования выполнены на кролике-самце массой 0,75 кг.

Через иглу вводилось 5 мл суспензии, где 5 мл - вода для инъекций и 3 мг  $TiO_2$ , на входе внутри отверстия иглы находился световод для подачи  
30 лазерных фотонов и подачи инъекционной суспензии одновременно.

Фототермическая процедура проводилась с помощью лазера ИК 960 нм мощностью 3 Вт, доза 20 Дж, регулируемая синхронно.

В локально обработанную часть исследуемого кролика с помощью дополнительной иглы устанавливали датчик для измерения  $O_2$ , а также анализатор автоматического хемилюминесцентного газоанализатора синглетного кислорода  $^3O_2$  (модель FOMS - 200 OXYGEN, производство ФРГ.

Зафиксировано наличие конверсии триплетного кислорода с присутствием в структуре кислорода метастабильном электронно-возбужденном состоянии в синглетное состояние ( $S^{-1-3}$ ).

Поверхность частиц гетерокристаллов диоксида титана и диоксида кремния обладает сорбционной способностью, что является важным фактором для использования в лекарственных формах.

Доксорубицин – известный цитостатический препарат, применяемый внутривенно. Специалисты в данной области полагают, что доксорубицин нельзя применять внутримышечно из-за его некротического эффекта. Мы неожиданно обнаружили, что композиция в виде частиц, содержащая доксорубицин (в количестве от 0,0001 до 0,001 мг/мл), помимо наночастиц и циклодекстрина согласно настоящему изобретению, пригодна для внутримышечных инъекций, тогда как терапевтическая функция препарата проявляется без нежелательных некротических побочных эффектов.

Указанные фармацевтические композиции могут применяться внутривенно, внутримышечно, перорально, назально, вагинально, ректально, ЛОР-введении или местно, а также в виде мазей, кремов, лосьонов, растворов, порошков, пластырей и аэрозолей.

Фармацевтическую композицию применяют, в частности, в виде медицинских изделий местного применения в виде гидроколлоидных медицинских пластырей, пропитки для тампонов, впитывающих прокладок, подгузников, лент, повязок и т.п., обладающих противомикробным и антисептическим действием, противовоспалительным действием, иммуномодулирующим действием и адсорбирующее действие в зависимости от формы и способа их применения.

Механизм действия в составе медицинского средства или геля заключается в том, что при взаимодействии электронно-возбужденного  $O_2$

на поверхности кристаллов или частиц с мембраной клеточного фермента образуется комплекс НАДФГ.

Фармацевтическая композиция, на основе которой заявлено лекарственное средство, отличается тем, что обеспечивает терапевтически значимый эффект по восстановлению физиологических процессов и клеток организма.

Настоящее изобретение относится к новой фармацевтической композиции, используемой для восстановления физиологических процессов в клетках организма путем объединения циклодекстринов, выбранных из группы альфа-циклодекстрина, бета-циклодекстрина, гамма-циклодекстрина, случайно метилированного бета-циклодекстрина, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, сульфобутилированного бета-циклодекстрин или 2-гидроксипропил-гамма-циклодекстрин. Циклодекстрины (CDs) представляют собой класс хорошо растворимых в воде и биосовместимых циклических олигосахаридов. Циклодекстрины могут связывать другие молекулы со своими квазицилиндрическими элементами. Такой эффект находит применение в медицине. Циклодекстрины различаются по размеру, например, альфа-циклодекстрин состоит из 6 субъединиц глюкозы, бета-циклодекстрин: 7 субъединиц глюкозы, гамма-циклодекстрин: 8 субъединиц глюкозы.

Метил- $\beta$ -циклодекстрин (Метил-бета-циклодекстрин) представляет собой циклический гептасахарид, используемый для доставки гидрофобных лекарств на основе его свойства солюбилизировать неполярные вещества.

Метил- $\beta$ -циклодекстрин (Метил-бета-циклодекстрин) широко используется как регент, снижающий уровень холестерина.

2-Гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин представляет собой циклический олигосахарид, который используется в качестве вспомогательного реагента в фармацевтических препаратах, а также в качестве модификатора холестерина.

Сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина представляет собой высокорастворимое в воде анионное производное циклодекстрина, обеспечивающее растворимость и стабильность активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и их свойств.

Сугаммадекс представляет собой модифицированный гамма-циклодекстрин с липофильным ядром и гидрофильной периферией. Сугаммадекс используется для отмены нервно-мышечной блокады после введения аминостероидных недеполяризующих нервно-мышечных блокаторов, таких как векуроний или рокуроний.

Представленные примеры добавок включают АФИ и фармацевтически разрешенные добавки, взятые в количестве 0,0001-99,9% масс, такие как леналидомид, ниволумаб, имбрувика, цитостатики: антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, пегилированный липосомальный доксорубицин), таксаны (паклитаксел, доцетаксел, альбумин нанопаклитаксел, связанный с частицами), 5-фторурацил (непрерывная инфузия 5-ФУ, капецитабин), алкалоиды барвинка (винорелбин, винбластин), гемцитабин, соли платины (цисплатин, карбоплатин), циклофосфамид, этопозид и комбинации одного или нескольких из вышеперечисленных веществ, таких как Схемы циклофосфамид/антрациклин+/-5-фторурацил (такие как доксорубицин/циклофосфамид (AC), эпирубицин/циклофосфамид, (EC) циклофосфамид/эпирубицин/5-фторурацил (CEF), циклофосфамид/доксорубицин/5-фторурацил (CAF), 5-фторурацил I, эпирубицин I, циклофосфамид (FEC), циклофосфамид/метотрексат/5-фторурацил (CMF), антрациклины/таксаны (такие как доксорубицин/паклитаксел или доксорубицин I доцетаксел), доцетаксел I капецитабин, гемцитабин/паклитаксел, схемы таксан/платина (такие как паклитаксел I карбоплатин или d оцетаксел I/карбоплатин).

Представленные примеры противовирусных добавок включают: Абакавир, Ацикловир (Ацикловир), Адефовир, Амантадин, Амплиген, Ампренавир (Агенераза), Умифеновир (Арбидол), Атазанавир, Атрипла, Балоксавир марбоксил (Ксофлюза), Биктарви, Боцепревир, Булевирид, Цидофовир, Кобицистат (Тибост), Комбивир, Даклатасвир (Даклинза), Дарунавир, Делавирдин, Дескови, Диданозин, Докозанол, Долутегравир, Доравирин (Пифельтро), Эдоксудин, Эфавиренц, Элвитегравир, Эмтрицитабин, Энфувиртид, Энситрелвир, Энтекавир, Этравирин (Интеленс), Фамцикловир, Фомивирсен, Фосампренавир, Фоскарнет, Ганцикловир (Цитовен), Ибацитабин, Ибализумаб (Трогарзо), Идоксуридин,

Имиквимод, Имуновир, Индинавир, Ламивудин, Летермовир (Превимис), Лопинавир, Ловирид, Маравирук, Метизазон, Мороксидин, Нелфинавир, Невирапин, Нексавир (Кут) апрессин) , Нитазоксанид, Норвир, Осельтамивир (Тамифлю), Пенцикловир, Перамивир, Пенцикловир, 5 Перамивир (Рапиваб), Плеконарил, Подофиллотоксин, Ралтегравир, Ремдесивир, Рибавирин, Рилпивирин (Эдурант), Рилпивирин, Римантадин, Ритонавир, Саквинавир, Симепревир (Олизио), Софос бувир , Ставудин, Тарибавирин (Вирамидин), Телапревир, Телбивудин (Тизека), Тенофовир алафенамид, Тенофовир дизопроксил, Типранавир, Трифлуридин, 10 Тризивир, Тромантадин, Трувада, Умифеновир, Валацикловир (Валтрекс), Валганцикловир (Вальцит), Викривирук, Видарабин, Зальцитабин, Занамивир (Реленза), Зидовудин.

Представленные примеры добавок включают вспомогательные вещества, наполнители, солюбилизаторы, соразтворители, поверхностно- 15 активные вещества, смазочные вещества, гелеобразователи, красители, подсластители, модификаторы вкуса и т.д., такие как хлорид цетилпиридиния, желатин, казеин, лецитин (фосфатиды), декстран, глицерин, камедь акации, холестерин, трагакант, стеариновая кислота, стеарат кальция, моностеарат глицерина, цетостеариловый спирт, 20 эмульгирующий воск цетомакрогола, сложные эфиры сорбитана, алкиловые эфиры полиоксиэтилена (например, эфиры макрогола, такие как цетомакрогол 1000), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, имеющиеся в продаже доступные Tweens®, такие как, например, Tween 20® и Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)); 25 полиэтиленгликоли (например, Carbowaxs 3350® и 1450® и Carbopol 934® (Union Carbide)), бромид додецилтриметиламмония, стеараты полиоксиэтилена, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, 30 метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, некристаллическая целлюлоза, силикат магния-алюминия, триэтаноламин, поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), 4-( Полимер 1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола



с оксидом этилена и формальдегидом (также известный как тилоксапол, суперион и тритон), полуксамеры (например, Pluronic F68® и F108®, которые представляют собой блок-сополимеры оксида этилена и пропилена). окись); полуксамины (например, Tetronic 908®, также известный как Poloxamine 908®, который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, полученный в результате последовательного добавления пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Wyandotte Corporation, Парсиппани, Нью-Джерси)); заряженный фосфолипид, такой как димиристоилфосфатидилглицерин, диоктилсульфосукцинат (DOSS); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), диалкиловые эфиры сульфоянтарной кислоты натрия (например, Aerosol OT®, который представляет собой диоктиловый эфир сульфоянтарной кислоты натрия (American Cyanamid)); Duponol P®, который представляет собой лаурилсульфат натрия (DuPont); Tritons X-200®, который представляет собой сульфонат алкиларилполиэфира (Rohm and Haas); Crodestas F-110®, который представляет собой смесь стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы (Croda Inc.); п-изононилфеноксиполи(глицидол), также известный как Olin-1 OG® или Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Стэмфорд, Коннектикут); Кродестас SL-40® (Croda, Inc.); и SA9OHCO, который представляет собой  $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$  (Eastman Kodak Co.); деканоил-N-метилглюкамид; н-децил β-D-глюкопиранозид; н-децил β-D - мальтопиранозид; н-додецил β-D-глюкопиранозид; н-додецил β-D-мальтозид; гептаноил-N-метилглюкамид; н-гептил-β-D-глюкопиранозид; н-гептил β-D-тиоглюкозид; н-гексил β-D-глюкопиранозид; нонаноил-N-метилглюкамид ; н-нонил-β-D-глюкопиранозид; октаноил-N-метилглюкамид; н-октил-μ-D-глюкопиранозид; октил-D-тиоглюкопиранозид и т.п.

Представленные примеры включают масло какао, экстракт розового масла, экстракт масла семян тыквы, экстракт масла Griffonia Simplicifolia, экстракт масла чистотела, экстракт ромашки, экстракт солодки, чистый экстракт ванили.

Стабильная суспензия гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния характеризуется наличием на поверхности решетки электронно-возбужденного триплетного кислорода  $^3\text{O}_2$  энергетических центрах, а именно в квантовых точках – зонах локального перегрева, обеспечивающих каталитическую активность по образованию активных форм кислорода в живом организме.

Полидисперсность полученных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния определяет их уникальные свойства при формировании фармацевтических композиций, что обеспечивает не только адресную доставку в зону патологических процессов, но и уникальные механизмы действия при их использовании.

В результате того, что поверхность кристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния содержит кислород и присутствие в разрывах развитой поверхности решеток большого количества ионных групп лигандов, происходит образование экситонных структур, ионных связей и диапазона зон локального энергетического перегрева, в связи с чем возможны все виды сорбции, что определяет детоксикационные возможности получаемых фармацевтических композиций.

Присутствие на поверхности кристалла кислорода  $\text{O}_2$ , и наличие в разрывах развитой поверхности решеток кристаллов большого количества ионных групп лигандов обеспечивает образование экситонных структур, ионных связей и зон локальной энергии, т.е. квантовые точки, где  $\text{O}_2$  находится в метастабильном электронно-возбужденном триплетном состоянии ( $^2\text{T}^3+$ ) с уникальными характеристиками превращения в биологическую активность - синглетное состояние ( $\text{S}^{-1-3}$ ).

Ранее было показано, что в одной дозе препарата 1 мг/мл, включающей стабильную суспензию кристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния, их сорбционная способность вследствие указанных сорбционных свойств кристаллов и частиц многократно выше по сравнению с существующими препаратами.

Особенность кристаллов и частиц состоит в том, что  $\text{O}_2$  на их поверхности изначально находится в возбужденном триплетном состоянии, с регулируемой возможностью катализа в АФК даже в тех случаях, когда

температуры тела человека 36,6°C. Использование в фармацевтических композициях, которые за счет синтеза регулируемого активного кислорода, АФК, во-первых, избирательно проникают в патогенные клетки организма, воздействуя на участки воспаления, как инфекционного, так и  
5 неинфекционного характера, в частности клетки, использующие фермент НАДФ - для образования АФК, фагоцитов и макрофагов, вызывая в них многочисленные цитоморфологические изменения (вакуоли в цитоплазме, фрагментация мембраны, нарушение митоза), запускающие апоптозный или некрозный тип гибели патогенных клеток (поскольку патогенные клетки не  
10 имеют эффективные антиоксидантные ферменты).

НАДФ - мембраносвязанный ферментативный комплекс оксидаз, инвертированный во внеклеточное пространство плазматической мембраны, а также в мембраны фагосом, используемый нейтрофильными лейкоцитами (иммунными клетками, лейкоцитами) для поглощения  
15 микроорганизмов, осуществляется при иммунном ответе.

Биосовместимые кристаллы  $TO_2$  и частицы  $SiO_2$  являются единственными наиболее индифферентными в использовании в различных формах лекарственных средств.

При лабораторных и клинических исследованиях кислород  $O_2$  на  
20 кристаллических решетках изначально находится в возбужденном состоянии  $^2T^3$  в случае применения кристаллов-сенситизаторов в составе гидрогелей лекарственных средств (формы применения: местно, в нос, в горло, в слизистый слой, вагинально, ректально, перорально), а также медицинских изделий местного применения в виде гидроколлоидных  
25 медицинских пластырей, пропиток для тампонов, впитывающих прокладок, подгузников, лент, бинтов и т. д., обладающих антимикробным и антисептическим действием, противовоспалительным действием, иммуномодулирующим и адсорбирующим действием в зависимости от формы и способа их применения.

30 Фармацевтическую композицию применяют в качестве вспомогательной терапии как самостоятельно, так и в сочетании с онкотерапией, противовирусными препаратами, вакцинацией, для ортопедических целей.

Отсутствие общей и местной токсичности подтверждено результатами токсикологических исследований.

Побочные эффекты при исследованиях токсичности и экспертизе повторных доз не выявлены, а результаты исследований также  
5 подтверждают отсутствие мутагенности и кластогенности. Парентерально переносимая доза для  $TiO_2$  составляет 21,72 мг/кг массы тела в день, а для  $SiO_2$  - 11,39 мг/кг массы тела в день. Перорально переносимая доза для  $TiO_2$  составляет 2172 мг/кг массы тела в сутки, для  $SiO_2$  1139 мг/кг массы  
10 тела в сутки (Досье № 488.729.2117; 488.729.2119 от 06.07.2010, TOXI COOP Zrt). Стабильная суспензия кристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния обеспечивает индукцию иммунного ответа позвоночного посредством физического или химического взаимодействия с антигенами.

Биологическая инертность кристаллов  $TiO_2$  и частиц  $SiO_2$  общеизвестна, а свою выраженную и регулируемую биологическую  
15 активность они приобретают в ходе специального метода их получения, в результате чего появляются локальные зоны энергетического перегрева (de la Hoz A, Díaz-Ortiz A, Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. Chem Soc Rev. 2005 Feb;34(2):164-78. doi:  
10.1039/b411438h. Epub 2005 Jan 12. PMID: 15672180), обеспечивающий  
20 каталитическую активность образования активных форм кислорода в живом организме.

Регулируемый активный кислород, АФК стал впервые востребован при очаговых патологиях (респираторный взрыв), где потребность в кислороде многократно возрастает.

25 Фотокаталитические свойства гетерокристаллов диоксида титана или диоксида кремния – мобилизация при иммунной реакции на патогены и нормализация продукции АФК в живом организме.

Далее представлены примеры получения фармацевтических композиций для восстановления физиологических процессов и клеток  
30 организма на основе различных циклодекстринов, выбранных из группы цикломальтоолигосахаридов, а именно альфа-циклодекстринов, бета-циклодекстринов, гамма-циклодекстринов, случайно метилированных бета-циклодекстринов,  
2 -гидропропил-бета-циклодекстрины,

сульфобутилированные бета-циклодекстрины, 2-гидропропил-гамма-циклодекстрины или их соответствующие смеси и сугаммадекс в сочетании с водным раствором стабильной суспензии гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния размером не менее 450 нм, имеющие

5 на поверхности кристаллов и частиц в энергетических центрах электронно-возбужденный триплет кислорода  $^3\text{O}_2$ .

Пример 1. Получение и свойства водных нанодисперсий метилированного бета-циклодекстрина (ЦД) и диоксида титана или диоксида кремния.

10 Различные количества случайно метилированного бета-циклодекстрина (RAMEB, Wacker Chemie, Мюнхен, Германия, CAVASOL® W7 M 1,8 с молярным замещением 1,8 метильной группы на единицу глюкопиранозы) растворяли в 100 л очищенной воды при комнатной температуре на медленной скорости от Смешивание 600 об/мин.

15 Полученные растворы были прозрачными и имели pH 6,2-6,5.

В другом образце суспензию активированных кристаллов или частиц  $\text{TiO}_2$  или  $\text{SiO}_2$  (PCT/IB2022/054063) смешивали с водой для инъекций (WFI) в концентрации до 10%  $\text{TiO}_2$  или в концентрации до 5%  $\text{SiO}_2$ , диспергируют в 100 л очищенной воды в гидродинамическом кавитационном

20 гомогенизаторе для получения стабильной суспензии гетерокристаллов  $\text{TiO}_2$  или частиц  $\text{SiO}_2$  в заданной концентрации.

Процесс обработки в гидродинамическом кавитационном гомогенизаторе длится от 10 минут в зависимости от заданных показателей, необходимых для суспензии.

25 Смешение в гидродинамическом кавитационном гомогенизаторе (PCT/IB2022/054057) оказалось достаточным для получения гомогенных суспензий кристаллов или частиц.

На заключительном этапе полученную фармацевтическую композицию расфасовывают в упаковки от 1 г до 20 кг.

30 В примерах 2-31 приведен аналогичный процесс приготовления водных нанодисперсий циклодекстринов (2-гидроксипропилбета-циклодекстрина, сульфобутилированной натриевой соли бета-циклодекстрина) и диоксида титана или диоксида кремния, или их смеси.

Варианты фармацевтических композиций по примерам 1-31 и их характеристики приведены в таблицах 1-3, в таблицах 1-2 показаны суспензии гетерокристаллов  $TiO_2$  и частиц  $SiO_2$ , а в таблице 3 показаны варианты фармацевтических композиций, содержащих суспензию смеси

5 гетерокристаллов  $TiO_2$  и частиц  $SiO_2$  в заявленном количестве.

Таблица 1

Пример №.	Ингредиент	Количество % масс.	Ингредиент	Количество % масс.	Вид образца	Наличие АФК
1	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.0001	Альфа-циклодекстрин (ACD)	99.999	Водная дисперсия	Вырабатывается
2	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0,01	Бета-циклодекстрин (BCD)	99.99	Водная дисперсия	Вырабатывается
3	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0,1	Гамма-циклодекстрин (GCD)	3	Водная дисперсия	Вырабатывается
4	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	2	SBECD*	5	Водная дисперсия	Вырабатывается
5	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	5	HPGCD**	0.001	Водная дисперсия	Вырабатывается
6	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.1	Сугаммадекс	0.5	Водная дисперсия	Вырабатывается
7	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.001	SBECD*	99.99	Водная дисперсия	Вырабатывается
8	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	3	HPGCD**	30	Водная дисперсия	Вырабатывается
9	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.05	Сугаммадекс	0.95	Водная дисперсия	Вырабатывается
10	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.99	SBECD*	1.00	Водная дисперсия	Вырабатывается
11	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.1	HPGCD**	3.00	Водная дисперсия	Вырабатывается
12	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.005	Сугаммадекс	0.095	Водная дисперсия	Вырабатывается

SBECD\* сульфобутилированный бета-циклодекстрин

HPGCD\*\* 2-гидроксипропил-гамма-циклодекстрин

Таблица 2

Пример №.	Ингредиент	Количество % масс.	Ингредиент	Количество % масс.	Вид образца	Наличие АФК
13	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.0015	Альфа-циклодекстрин (ACD)	99.985	Водная дисперсия	Вырабатывается
14	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0,01	Бета-циклодекстрин (BCD)	99.99	Водная дисперсия	Вырабатывается
15	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.3	Гамма-циклодекстрин (GCD)	3	Водная дисперсия	Вырабатывается
16	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	2	SBECD*	87	Водная дисперсия	Вырабатывается
17	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	5	HPGCD**	0.001	Водная дисперсия	Вырабатывается
18	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	1	Сугаммадекс	30	Водная дисперсия	Вырабатывается
19	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.001	SBECD*	99.99	Водная дисперсия	Вырабатывается
20	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	2	HPGCD**	30	Водная дисперсия	Вырабатывается
21	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.5	Сугаммадекс	0.95	Водная дисперсия	Вырабатывается
22	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.99	SBECD*	1.00	Водная дисперсия	Вырабатывается
23	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	3	HPGCD**	3.00	Водная дисперсия	Вырабатывается
24	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.55	Сугаммадекс	0.45	Водная дисперсия	Вырабатывается

SBECD\* сульфобутилированный бета-циклодекстрин

HPGCD\*\* 2-гидроксипропил-гамма-циклодекстрин



Таблица 3

Пример №.	Ингредиент	Количество % масс.	Ингредиент	Количество % масс.	Ингредиент	Количество % масс.	Вид образца	Наличие АФК
25	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	3	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	2	SBECD*	93.00	Водная дисперсия	Вырабатывается
26	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.1	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.1	SBECD*	99.98	Водная дисперсия	Вырабатывается
27	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.001	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.2	SBECD*	3	Водная дисперсия	Вырабатывается
28	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	3	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.3	SBECD*	5	Водная дисперсия	Вырабатывается
29	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.05	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	4.55	SBECD*	0.01	Водная дисперсия	Вырабатывается
30	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.99	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	2.3	SBECD*	0.5	Водная дисперсия	Вырабатывается
31	диоксид кремния (SiO <sub>2</sub> )	0.1	диоксид титана (TiO <sub>2</sub> )	0.1	SBECD*	40.0	Водная дисперсия	Вырабатывается

SBECD\* сульфобутилированный бета-циклодекстрин

Из таблиц 1-3 видно, что фармацевтические композиции, содержащие вышеперечисленные ЦД и суспензии активированных частиц  $\text{SiO}_2$  и/или  $\text{TiO}_2$ , обеспечивают выработку АФК во всех заявленных количественных значениях.

Измерение активных форм кислорода (АФК) в фармацевтических композициях осуществляли путем определения стационарных уровней прооксидантов (гидропероксидов) в клетках HT-1080 фибросаркомы с использованием чувствительного к окислению 5,6-карбокситетракарбокси-2,7-дихлордигидрофлуоресцеина диацетата (CDCFH<sub>2</sub>) 10 мг/мл. Его реакционноспособный продукт, флуоресцентный краситель, обнаруживали с помощью флуоресцентного микроскопа Zeiss или измеряли на флуоресцентном устройстве с использованием полосового фильтра с  $\lambda_{ex} = 485$  нм и  $\lambda_{em} = 530$  нм. (Fluoroscanner Ascent. Florida, LabSystems).

Результаты исследований представлены на фиг. 1, где показана зависимость количества АФК от тестируемого образца фармацевтической композиции. По оси х - % количества АФК, по оси ординат - номера примеров. Результаты измерений в представленных образцах демонстрируют устойчивую зависимость от количества и концентрации наночастиц и циклодекстринов. Состав  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SiO}_2$  с SBECД показывают значимость образования АФК. Тем не менее, во всех образцах было подтверждено образование АФК в разных количествах.

Результаты исследований показывают, что выработка АФК происходит в значительном количестве по сравнению с контрольным образцом (метилованный бета-циклодекстрин).

К-Контроль - 100 %

1. Фармацевтическая композиция по примеру 1 - 112 %
2. Фармацевтическая композиция по примеру 2 - 116 %
3. Фармацевтическая композиция по примеру 3 - 115 %
4. Фармацевтическая композиция по примеру 4 - 132 %
5. Фармацевтическая композиция по примеру 5 - 131 %
6. Фармацевтическая композиция по примеру 6 - 112 %
7. Фармацевтическая композиция по примеру 7 - 141 %
8. Фармацевтическая композиция по примеру 8 - 145 %
9. Фармацевтическая композиция по примеру 9 - 118 %

10. Фармацевтическая композиция по примеру 10 - 127 %
11. Фармацевтическая композиция по примеру 11 - 126 %
12. Фармацевтическая композиция по примеру 12 - 112 %
13. Фармацевтическая композиция по примеру 13 - 123 %
- 5 14. Фармацевтическая композиция по примеру 14 - 139 %
15. Фармацевтическая композиция по примеру 15 - 146 %
16. Фармацевтическая композиция по примеру 16 - 182 %
17. Фармацевтическая композиция по примеру 17 - 185 %
18. Фармацевтическая композиция по примеру 18 - 149 %
- 10 19. Фармацевтическая композиция по примеру 19 - 165 %
20. Фармацевтическая композиция по примеру 20 - 167 %
21. Фармацевтическая композиция по примеру 21 - 147 %
22. Фармацевтическая композиция по примеру 22 - 152 %
23. Фармацевтическая композиция по примеру 23 - 171 %
- 15 24. Фармацевтическая композиция по примеру 24 - 144 %
25. Фармацевтическая композиция по примеру 25 - 195 %
26. Фармацевтическая композиция по примеру 26 - 149 %
27. Фармацевтическая композиция по примеру 27 - 156 %
28. Фармацевтическая композиция по примеру 28 - 180 %
- 20 29. Фармацевтическая композиция по примеру 29 - 196 %
30. Фармацевтическая композиция по примеру 30 - 190 %
31. Фармацевтическая композиция по примеру 31 - 170 %

Далее представлены примеры получения композиций лекарственных средств,  
25 обладающих терапевтически значимым эффектом для восстановления физиологических процессов и клеток организма.

Пример 32. Получение и свойства водных нанодисперсий 2-  
гидроксипропилбета-циклодекстрина и диоксида кремния в виде гидрогеля как  
фармацевтического средства для профилактики и терапии ЛОР- и вирусных  
30 заболеваний.

Таблица 4

<b>Ингредиенты / торговое название</b>	<b>Фармацевтические названия</b>	<b>100,00 %</b>
<b>Фаза I</b>		
<b>Вода</b>	Вода для инъекции (WFI)	До 100 %
<b>Натрозол 250 NHX Pharm</b>	Гидроксиэтилцеллюлоза	1,50 %
<b>Вода</b>	Вода для инъекции (WFI)	10,00 %
<b>HPBCD</b>	2 - Гидроксипропил бета-циклодекстрин, HPBCD, Wacker Chemie, Мюнхен, Германия, CAVASOL® W7 HP PHARMA 4.2 заместителя для циклодекстринового кольца	5,00 %
<b>Фаза II</b>		
<b>Сорбат калия</b>	Сорбат калия	0,10 %
<b>Бензоат натрия</b>	Бензоат натрия	0,5 %
<b>Полисорбат 80</b>	Полисорбат 80	2,00 %
<b>Вазелиновое масло</b>	Жидкий парафин	0,60 %
<b>Фаза III</b>		
<b>ADAM QD/S (0.6 mg/ml)</b>	Диоксид кремния	0,6 %
<b>Глицерин</b>	Глицерин	<b>3,00 %</b>
<b>Пропиленгликоль</b>	Пропиленгликоль	4,00 %
<b>Ментоловый кристалл</b>	Ментол	0,5 %

Композицию ингредиентов, приведенную в Таблице 4, на каждой стадии предварительного смешивания помещали в три бака-смесителя и перемешивание осуществляли одновременно.

5 По результатам готовности предварительного смешивания в трех емкостях составы, достаточно однородные для последующей гомогенизации, использовали для получения устойчивых суспензий (гидрогелей) с помощью гидродинамического кавитационного гомогенизатора, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей из трех емкостных смесителей.

10 На заключительном этапе полученную массу гидрогеля, композиции лекарственных средств расфасовывают в упаковки от 1 г до 20 кг.

Указанные вещества по примеру 32 охарактеризованы следующими способами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ИСР-анализа.

15 Средний размер дисперсных наночастиц диоксида кремния находился в диапазоне 45-150 нм, как определялось с помощью прибора (Malvern Zetasizer Nano ZS).

20 Содержание 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в продуктах определяли методом HPLC. Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: - рН 5,5, прозрачный.

Конечный состав гидрогеля составляет: циклодекстрины 5 мас.%, частицы диоксида кремния 0,6 мас.%, фармацевтически допустимые добавки 12,2 мас.%, вода для инъекций до 100 мас.%.

25 Пример 33. Получение и свойства водной нанодисперсии 2-гидроксипропилбета-циклодекстрина и частиц диоксида титана с получением геля для фармацевтического медицинского средства для получения гидрогеля, в качестве фармацевтического медицинского средства для профилактики и терапии ортопедических, гинекологических, урологических, эндокринологических, аутоиммунных заболеваний, гастроэнтерологические, неврологические, 30 кардиологические, онкологические, дерматологические, вирусные и ЛОР-заболевания.

Таблица 5

Ингредиенты / торговые названия	Фармаевтические названия	100,00 %
<b>Фаза I</b>		
Вода	Вода для инъекции (WFI)	Up to 100 %
Натрозол 250 ННХ Pharm	Гидроксиэтилцеллюлоза	1,50 %
Вода	Вода для инъекции (WFI)	10,00 %
HPBCD	2 - Гидроксипропил бета-циклодекстрин, HPBCD, Wacker Chemie, Мюнхен, Германия, CAVASOL® W7 HP PHARMA 4.2 заместителя для циклодекстринового кольца	5,00 %
<b>Phase II</b>		
Сорбат калия	Сорбат калия	0,10 %
Бензоат натрия	Бензоат натрия	0,5 %
Полисорбат 80	Полисорбат 80	2,00 %
Вазелиновое масло	Жидкий парафин	0,60 %
<b>Phase III</b>		
ADAM QD/T (0.6 мг/мл)	Диоксид титана	0,6 %
Глицерин	Глицерин	3,00 %
Пропиленгликоль	Пропиленгликоль	4,00 %

Состав ингредиентов, указанных в Таблице 5 на каждом этапе предварительного смешивали и помещали в три бака-смесителя, при этом смешивание осуществляли одновременно.

5 По результатам готовности предварительного смешивания в трех емкостях составы, достаточно однородные для последующей гомогенизации, использовали для получения стабильных суспензий (гидрогелей) гидродинамическим кавитационным гомогенизатором, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей из трех емкостных смесителей.

10 На втором этапе полученную массу гидрогеля, композиции лекарственных средств расфасовывают в упаковки от 1 г до 20 кг.

Композиция в соответствии с примером 33 характеризовали следующими методами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ICP-анализа.

15 Средний размер дисперсных наночастиц диоксида кремния находился в диапазоне 45-150 нм., определялось с помощью прибора (Malvern Zetasizer Nano ZS.)

Содержание 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в продуктах определяли HPLC.

20 Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: pH 5,5, прозрачный.

Конечный состав гидрогеля: циклодекстрины 5 мас.%, кристаллы диоксида титана 0,6 мас.%, фармацевтически допустимые добавки 11,7 мас.%, вода для инъекций до 100 мас.%.

25

Пример 34. Получение и свойства водной нанодисперсии 2-гидроксипропилбета-циклодекстрина и частиц диоксида титана в виде гидрогеля в качестве фармацевтического медицинского средства для омоложения, профилактики и терапии ортопедических и космодерматологических заболеваний.

30

Таблица 6

Ингредиенты / торговое название	Фармацевтические названия	100,00 %
<b>Фаза I</b>		
Вода	Вода для инъекции (WFI)	До 100 %
HPBCD	2 - Гидроксипропил бета-циклодекстрин, HPBCD, Wacker Chemie, Мюнхен, Германия, CAVASOL® W7 HP PHARMA 4.2 заместителя для циклодекстринового кольца	1,00 %
ADAM QD/T (0.6 мг/мл)	Диоксид титана	0,6 %
Гиалуроновая кислота	Гиалуроновая кислота, химикаты медицинского класса из Стэнфорда.	1%

Композицию ингредиентов, приведенную в Таблице 6, на первом этапе предварительного смешивания помещали в два бака-смесителя и перемешивание осуществляли одновременно.

По результатам готовности предварительного смешивания в двух емкостных смесителях составы, достаточно однородные для последующей гомогенизации, использовались для получения устойчивых суспензий (гидрогелей) гидродинамическим кавитационным гомогенизатором, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей из двух смесительных емкостей, основной и дозирующей.

На втором этапе полученное гомогенное вещество по примеру 34 расфасовывают в упаковки от 1 г до 20 кг.

Композицию по примеру 34 характеризовали следующими методами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ICP-анализа.

Средний размер дисперсных наночастиц диоксида титана находился в диапазоне 45-150 нм, как определено прибором (Malvern Zetasizer Nano ZS).

Содержание 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и сульфобутилированного бета-циклодекстрина определяли методом HPLC.

Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: pH 5,5, прозрачный.



Конечный состав гидрогеля составляет: циклодекстрины 1,0 мас.%, частицы диоксида титана 0,6 мас.%, фармацевтически допустимые добавки 1,0 мас.%, вода для инъекций до 100 мас.%.

5            Пример 35. Получение и свойства водной нанодисперсии сульфобутилированного бета-циклодекстрина и частиц диоксида кремния в виде гидрогеля, как фармацевтического медицинского средства для профилактики и терапии аутоиммунных, неврологических, онкологических и ЛОР-заболеваний.

10    Таблица 7

<b>Ингредиенты / торговое название</b>	<b>Фармацевтические названия</b>	<b>100,00 %</b>
<b>Фаза I</b>		
<b>Вода</b>	Вода для инъекции (WFI)	Up to 100 %
<b>PVP</b>	поливинилпирролидон	3%
<b>SBECD</b>	Сульфобутилированная натриевая соль бета-циклодекстрина, Будапешт, Венгрия DEXOLVE® фармацевтическая степень (DS~6,5)	0,30 %
<b>ADAM QD/S (0.6 мг/мл)</b>	Доксид кремния	0,6 %

Композицию ингредиентов, приведенную в Таблице 7, на первом этапе предварительного смешивания помещали в два бака-смесителя и перемешивание осуществляли одновременно.

15            По результатам готовности предварительного смешивания в двух баковых смесителях составы, достаточно однородные для последующей гомогенизации, использовались для получения устойчивых суспензий (гидрогелей) гидродинамическим кавитационным гомогенизатором, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из двух смесительных емкостей,  
20    основной и дозирующей.

На втором этапе полученное гомогенное вещество по примеру 35 расфасовывают в упаковки от 1 г до 20 кг.

Композиция по примеру 35 характеризовали следующими методами:

25            Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ICP-анализа.

Средний размер дисперсных наночастиц диоксида кремния находился в диапазоне 45-150 нм, как определялось с помощью прибора (Malvern Zetasizer Nano ZS).

5 Содержание сульфобутилированного бета-циклодекстрина в продуктах определяли методом HPLC.

Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: рН 5,5, прозрачный.

10 Конечный состав гидрогеля составляет: циклодекстрины 1,0 мас.%, частицы диоксида кремния 0,6 мас.%, фармацевтически допустимые добавки 3,0 мас.%, вода для инъекций до 100 мас.%.

15 Пример 36. Получение и свойства водной нанодисперсии 2-гидроксипропилбета-циклодекстрина и диоксида кремния в виде водомасляной смеси, как фармацевтического медицинского средства для профилактики и терапии гинекологических, урологических, ортопедических, эндокринологических, гастроэнтерологических и вирусных заболеваний.

Table 8

Ингредиент / торговое название	Фармацевтическое название	100,00 %
<b>Фаза I</b>		
Белый петролатум	Петролатум	9 %
<b>Цетостеариловый спирт</b>	Цетеариловый спирт	6 %
Масло какао	Масло из семян какао Теоброма	1-5 %
Масла	Экстракт розового масла, экстракт масла семян тыквы, масляный экстракт гриффонии симплицифолии, масляный экстракт чистотела, экстракт ромашки, экстракт лакрицы.	1-7 %
<b>Фаза II</b>		
<b>ADAM S(100mg/ml) QD/T-</b>	Диоксид титана, вода (TiO <sub>2</sub> 10%, 100г/л)	10,00 %
<b>PVP</b>	Поливинил пирролидон	3,00 %
<b>Вода</b>	WFI (вода для инъекций)	53,00 %
<b>HPBCD</b>	2 - Гидроксипропил бета-циклодекстрин, HPBCD, Wacker Chemie, Мюнхен,	0.5%

	Германия, CAVASOL® W7 HP PHARMA 4.2 заместители для циклодекстринового кольца	
<b>Ваниль</b>	Чистый экстракт ванили	0.5 %
<b>Natrosol 250 ННХ Pharm</b>	Гидроксиэтилцеллюлоза	1.5 %

Состав ингредиентов, указанный в Таблице 8, на каждом этапе предварительного смешивания помещали в три емкостных смесителя и перемешивание осуществлялось одновременно.

5 На первом этапе производилось смешивание масляных экстрактов и масла до получения достаточно однородной смеси, для большей однородности использовался гомогенизатор.

По результатам готовности предварительного смешения в трех ёмкостных смесителях составы, достаточно гомогенные для последующей гомогенизации, использовали для получения устойчивых суспензий (водно-масляной смеси) гидродинамическим кавитационным гомогенизатором, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из одного ёмкостного смесителя, как основного, и из двух смесителей, как дозированного.

15 На втором этапе полученную водно-масляную смесь, состоящую из лечебных средств, расфасовывают в тару от 1 г до 20 кг.

Составы из Примера 36 характеризовали следующими способами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ИСП-анализа.

20 Средний размер диспергированных наночастиц диоксида кремния находился в пределах 45-150 нм, как определено с помощью Malvern Zetasizer Nano ZS.

Содержание 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в продуктах определяли методом HPLC.

Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: рН 5,5, прозрачный

25 Конечный состав гидрогеля: циклодекстрины 1,0% масс., частицы диоксида кремния 0,6% масс., фармацевтически допустимая добавка 3,0% масс., вода для инъекций до 100% масс.

Конечный состав водно-масляной смеси: циклодекстрины 0,50% масс., частицы диоксида кремния 0,6% масс., фармацевтически допустимые добавки 89,5% масс.

5 Пример 37. Получение и свойства водной нанодисперсии частиц 2- гидроксипропилбета-циклодекстрина и диоксида кремния с получением лиофилизированного порошка фармацевтического средства в виде таблеток, порошков, капсул для профилактики и терапии ортопедических, гинекологических, эндокринологических, аутоиммунных, гастроэнтерологических, неврологические и вирусные заболевания.

10

Таблица 9

Ингредиент / торговое название	Фармацевтическое название	100,00 %
<b>Фаза I</b>		
<b>Вода</b>	WFI (вода для инъекций)	Up to 100 %
<b>HPBCD</b>	2 - Гидроксипропил бета-циклодекстрин, HPBCD, Wacker Chemie, Мюнхен, Германия, заместители CAVASOL® W7 HP PHARMA 4.2 для циклодекстринового кольца	3,00 %
<b>ADAM QD/T (0.6 mg/ml)</b>	Диоксид титана	0,6 %

Состав ингредиентов, указанный в Таблице 9, на каждом этапе предварительного смешивания помещали в два емкостных смесителя и перемешивание осуществлялось одновременно.

По результатам готовности предварительного смешения в трех ёмкостных смесителях составы, достаточно гомогенные для последующей гомогенизации, использовали для получения устойчивых суспензий (водно-масляной смеси) гидродинамическим кавитационным гомогенизатором, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из одного ёмкостного смесителя, как основного, и из другого, как дозированного.

На втором этапе полученное гомогенное вещество из Примера 37 лиофилизировали в сосуде до полного обезвоживания. Лиофилизацию проводили за счет мягкой сушки без применения высоких температур.

Полученный лиофилизат, состав (субстанцию) в виде порошка для последующего формирования лекарственных средств в виде таблеток и капсул расфасовывают в упаковки от 1 г до 1000 г.

Состав из примера 37 характеризовали следующими методами:

5 Содержание диоксида титана в продуктах определяли методом ИСП-анализа.

Средний размер диспергированных наночастиц диоксида кремния находился в пределах 45-150 нм, как определено с помощью Malvern Zetasizer Nano ZS.

10 Содержание 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в продуктах определяли методом HPLC.

Характеристика полученной готовой композиции имеет следующие показатели: порошок белого цвета.

Конечный состав лиофилизата следующий: циклодекстрины 3,0% масс., частицы диоксида титана 0,6% масс., вода для инъекций до 100% масс.

15 Пример 38. Получение и свойства водной нанодисперсии 2-гидроксипропилбета-циклодекстрина и частиц диоксида кремния, сульфобутилциклодекстрина и диоксида титана в виде лиофилизированного порошка для фармацевтического лекарственного средства в виде таблеток, порошков, капсул для профилактики и лечения ортопедических, гинекологических, 20 эндокринологических заболеваний., аутоиммунные, гастроэнтерологические, неврологические и вирусные заболевания.

Таблица 10

Ингредиент / торговое название	Фармацевтическое название	100,00 %
<b>Фаза I</b>		
<b>Вода</b>	WFI (вода для инъекций)	Up to 100 %
<b>HPBCD</b>	2 - Гидроксипропил бета-циклодекстрин, HPBCD, Wacker Chemie, Мюнхен, Германия, заместители CAVASOL® W7 HP PHARMA 4.2 для циклодекстринового кольца	3,00 %
<b>SBECD</b>	Сульфобутилированная натриевая соль бета-циклодекстрина, Будапешт, Венгрия DEXOLVE® фармацевтического класса (DS~6,5)	3,00 %

	<b>Фаза II</b>	
<b>ADAM QD/T (0.6 mg/ml)</b>	Диоксид титана	0,6 %

Состав ингредиентов, указанный в таблице 10 на первом этапе предварительного смешивания помещали в три емкостных смесителя и смешивание осуществлялось одновременно.

5 По результатам готовности предварительного смешения в трех емкостях использовали составы, достаточно гомогенные для последующей гомогенизации, в частности, для получения стабильных суспензий гидродинамическим кавитационным гомогенизатором, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из одного смесителя как основного, и из двух  
10 смесителей, как дозированного.

На втором этапе полученное гомогенное вещество из Примера 38 лиофилизировали в сосуде до полного обезвоживания. Лиофилизацию проводили за счет мягкой сушки без применения высоких температур.

15 Полученный лиофилизат, композицию (субстанцию) в виде порошка для последующего формирования лекарственных средств в виде таблеток и капсул расфасовывают в упаковки от 1 г до 1000 г.

Составы из Примера 38 характеризовали следующими способами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ICP-анализа.

20 Средний размер диспергированных наночастиц диоксида кремния находился в пределах 45-150 нм, как определено с помощью Malvern Zetasizer Nano ZS.

Содержание 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и сульфобутилированного бета-циклодекстрина в продуктах определяли методом HPLC.

25 Характеристика полученной готовой композиции имеет следующие показатели: порошок белого цвета.

Конечный состав лиофилизата следующий: циклодекстрины 6,0% масс., кристаллы диоксида титана 0,6% масс., вода для инъекций до 100% масс.

30 Пример 39. Получение и свойства водной нанодисперсии сульфобутилированного бета-циклодекстрина и частиц диоксида кремния в виде

лиофилизированного порошка для фармацевтического лекарственного средства - таблеток, порошков, капсул для профилактики и терапии ортопедических, гинекологических, эндокринологических, аутоиммунных, гастроэнтерологических, неврологических и вирусных заболеваний.

5

Таблица 11

Ингредиент / торговое название	Фармацевтическое название	100,00 %
<b>Phase I</b>		
<b>Вода</b>	WFI (вода для инъекций)	Up to 100 %
<b>SBECD</b>	Сульфобутилированная натриевая соль бета-циклодекстрина, Будапешт, Венгрия DEXOLVE® фармацевтического класса (DS~6,5)	3,00 %
<b>ADAM QD/S (0.6 мг/мл)</b>	Диоксид кремния	0,6 %

Составы ингредиентов, указанные в таблице 11 на первом этапе предварительного смешивания помещали в три емкостных смесителя и смешивание осуществлялось одновременно.

10

По результатам готовности предварительного смешивания в двух емкостях составы, которые были достаточно однородными для последующей гомогенизации, были использованы, в частности, для получения стабильных суспензий с помощью гидродинамического кавитационного гомогенизатора, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из одной емкости в качестве основной, а из другой - в качестве дозированной.

15

На втором этапе полученное гомогенное вещество из Примера 39 лиофилизировали в сосуде до полного обезвоживания. Лиофилизация осуществлялась за счет мягкой сушки без использования высоких температур.

20

Полученный лиофилизат (субстанцию) в виде порошка для последующего формирования лекарственных средств в виде порошков, таблеток и капсул фасуют в упаковку от 1 г до 1000 г.

Составы из Примера 39 были охарактеризованы следующими способами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ICP-анализа.

25

Средний размер дисперсных наночастиц диоксида кремния находился в диапазоне 45-250 нм, как определено Malvern Zetasizer Nano ZS.

Содержание сульфобутил-бета-циклодекстрина в продуктах определяли методом HPLC.

5 Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: порошок белого цвета.

Конечная структура лиофилизата такова: циклодекстрины 3,0 мас.%, частицы диоксида кремния 0,6 мас.%, вода для инъекций до 100 мас.%.

10 Пример 40. Получение и свойства водной нанодисперсии частиц 2-гидроксипропилбета-циклодекстрина и диоксида кремния в виде стабильной суспензии в качестве фармацевтического медицинского средства для профилактики и терапии эндокринологических заболеваний.

Таблица 12

Ингредиент / торговое название	Фармацевтическое название	100,00 %
<b>Фаза I</b>		
<b>Вода</b>	WFI (вода для инъекций)	Up to 100 %
<b>PVP</b>	поливинилпирролидон	3%
<b>HPBCD</b>	2 - гидроксипропилбета-циклодекстрин, HPBCD, Wacker Chemie, Мюнхен, Германия, CAVASOL® W7 HP PHARMA 4.2 заместители циклодекстринового кольца	0,10 %
<b>ADAM QD/S (0.6 мг/мл)</b>	Диоксид кремния	0,6 %

15

Составы ингредиентов, перечисленных в таблице 12, на первом этапе предварительного смешивания помещали в два ёмкостных смесителя и перемешивание осуществлялось одновременно.

20 По результатам готовности предварительного смешивания в двух ёмкостных смесителях составы, которые были достаточно однородными для последующей гомогенизации, были использованы, в частности, для получения стабильных суспензий, с помощью гидродинамического кавитационного гомогенизатора, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из одного ёмкостного смесителя в качестве основной, а из другого в качестве дозированной.



На втором этапе полученную квазистабильную суспензию, состоящую из лекарственных средств разливают в упаковки объемом от 1 мл до 1000 мл.

Составы из Примера 40 были охарактеризованы следующими способами:

5 Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ИСР-анализа.

Средний размер дисперсных наночастиц диоксида кремния находился в диапазоне 45-150 нм, как определено Malvern Zetasizer Nano ZS.

Содержание 2-гидроксипропилбета-циклодекстрина в продуктах определяли методом HPLC.

10 Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: рН 5,5, беловатый цвет.

Конечный состав суспензии: циклодекстрины 0,10 мас.%, частицы диоксида кремния 0,6 мас.%, фармацевтически допустимые добавки 3,0 мас.%, вода для инъекций до 100 мас.%.

15 Пример 41. Получение и свойства водной нанодисперсии кристаллов 2-гидроксипропилбета-циклодекстрина и диоксида титана в виде стабильной суспензии в качестве фармацевтического медицинского средства для профилактики и терапии ортопедических, урологических, гинекологических, эндокринологических, аутоиммунных, гастроэнтерологических, неврологических, 20 вирусных и дерматологических заболеваний.

Таблица 13

Ингредиент / торговое название	Фармацевтическое название	100,00 %
<b>Фаза I</b>		
<b>Вода</b>	WFI (вода для инъекций)	Up to 100 %
<b>PVP</b>	поливинилпирролидон	3%
<b>HPBCD</b>	2 - гидроксипропилбета-циклодекстрин, HPBCD, Wacker Chemie, Мюнхен, Германия, CAVASOL® W7 HP PHARMA 4.2 заместители циклодекстринового кольца	0,30 %
<b>ADAM QD/T (0.6 mg/ml)</b>	Диоксид титана	0,6 %

Составы ингредиентов, перечисленных в таблице 13, на первом этапе предварительного смешивания помещали в два ёмкостных смесителя и перемешивание осуществлялось одновременно.

По результатам готовности предварительного смешивания в двух емкостях составы, которые были достаточно однородными для последующей гомогенизации, были использованы, в частности, для получения стабильных суспензий с помощью гидродинамического кавитационного гомогенизатора, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из одной емкости в качестве основной, а из другой - в качестве дозированной.

На втором этапе полученную квазистабильную суспензию, состоящую из лекарственных средств разливают в упаковки объемом от 1 мл до 1000 мл.

Составы из Примера 41 были охарактеризованы следующими способами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ИСР-анализа.

Средний размер дисперсных наночастиц диоксида титана находился в диапазоне 45-150 нм, как определено Malvern Zetasizer Nano ZS.

Содержание 2-гидроксипропилбета-циклодекстрина в продуктах определяли методом ВЭЖХ.

Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: рН 5,5, беловатый цвет.

Конечный состав суспензии: циклодекстрины 0,30 мас.%, кристаллы диоксида титана 0,60 мас.%, фармацевтически допустимые добавки 3,0 мас.%, вода для инъекций до 100 мас.%.

Пример 42. Получение и свойства водной нанодисперсии сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина и частиц диоксида кремния в виде стабильной суспензии в качестве фармацевтического медицинского средства для омоложения, профилактики и терапии ортопедических, космодерматологических, дерматологических заболеваний.

Таблица 14

Ингредиент / торговое название	Фармацевтическое название	100,00 %
<b>Фаза I</b>		

<b>Вода</b>	WFI (вода для инъекций)	Up to 100 %
<b>PVP</b>	поливинилпирролидон	3%
<b>SBECD</b>	Натриевая соль сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина, Будапешт, Венгрия Фармацевтический сорт DEXOLVE® (DS~6,5)	0,10 %
<b>ADAM QD/S (0.6 mg/ml)</b>	Диоксид кремния	0,6 %

Составы ингредиентов, перечисленных в таблице 14, на первом этапе предварительного смешивания помещали в два ёмкостных смесителя и перемешивание осуществлялось одновременно.

По результатам проверки готовности предварительного смешивания в двух ёмкостных смесителях составы, которые были достаточно однородными для последующей гомогенизации, были использованы, в частности, для получения стабильных суспензий с помощью гидродинамического кавитационного гомогенизатора, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из одного ёмкостного смесителя в качестве основного состава и из другого в качестве дозированного.

На втором этапе полученное однородное вещество из Примера 42 засыпают в упаковки от 1 г до 20 кг.

Составы из Примера 42 были охарактеризованы следующими способами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ICP-анализа.

Средний размер дисперсных наночастиц диоксида кремния находился в диапазоне 45-250 нм, как определено Malvern Zetasizer Nano ZS.

Содержание сульфобутилированного бета-циклодекстрина в продуктах определяли методом HPLC.

Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели: pH 5,5, беловатая суспензия.

Конечный состав суспензии: циклодекстрины 0,10 мас.%, частицы диоксида кремния 0,6 мас.%, фармацевтически допустимые добавки 3,0 мас.%, вода для инъекций до 100 мас.%.

Пример 43. Получение и свойства водной нанодисперсии сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина, частиц диоксида кремния и доксорубина в виде

суспензии в качестве фармацевтического медицинского средства для терапии онкологических заболеваний.

Таблица 15

Ингредиент / торговое названия	Фармацевтическое название	100,00 %
<b>Фаза I</b>		
<b>Вода</b>	WFI (вода для инъекций)	Up to 100 %
<b>SBECD</b>	Натриевая соль сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина, Будапешт, Венгрия фармацевтический сорт DEVOLVED® (DS~6,5)	0,10 %
<b>ADAM QD/S (0.6 mg/ml)</b>	Диоксид кремния	0,6 %
<b>Доксорубицин</b>	Доксорубицин Ebeve Austria порошок	0.001 %

5

Составы ингредиентов, перечисленных в таблице 15, на первом этапе предварительного смешивания помещали в два ёмкостных смесителя и перемешивание осуществлялось одновременно.

По результатам готовности предварительного смешивания в двух ёмкостных смесителях составы, которые были достаточно однородными для последующей гомогенизации, были использованы, в частности, для получения стабильных суспензий с помощью гидродинамического кавитационного гомогенизатора, где процесс гомогенизации осуществлялся одновременно с подачей смеси из одной емкости в качестве основной, а из другой - в качестве дозированной.

На втором этапе полученное однородное вещество из Примеру 43 засыпают в упаковки от 1 г до 20 кг.

Составы из Примера 43 были охарактеризованы следующими способами:

Содержание диоксида кремния в продуктах определяли методом ICP-анализа.

Средний размер дисперсных наночастиц диоксида кремния находился в диапазоне 45-150 нм, как определено Malvern Zetasizer Nano ZS.

Содержание сульфобутилированного бета-циклодекстрина в продуктах определяли методом ВЭЖХ.

Характеристика полученного готового состава имеет следующие показатели:  
pH 5,5, прозрачный.

25

Конечный состав суспензии: циклодекстрины 0,10 мас.%, частицы диоксида кремния 0,6 мас.%, фармацевтически допустимые добавки 0,001%, вода для инъекций до 100 мас.%.

5 Пример 44. Получение и свойства фармацевтического состава (1) в форме гидрогеля или гидроколлоидных медицинских изделий, имеющих в своей структуре циклодекстрины SBECД, HPBCD 0,5 мг/г и кристаллы  $TiO_2$  или частицы  $SiO_2$ , QD, 0,005 мг в 1 грамме гидрогеля или гидроколлоидной композиции.

Способ нанесения пластыря:

10 Исходный материал различных необходимых компонентов ChinMed Technologies погружают в смеситель, массу нагревают при температуре от 190°C, после гомогенизации вводят фармацевтическую композицию, содержащую стабильную суспензию кристаллов  $TiO_2$  или частиц  $SiO_2$ , взятых в концентрации 0,0001 – 1,0%, и циклодекстрины SBECД или HPBCD, взятые в концентрации 0,0001 – 1,0%. После смешивания произошла стерилизация. На выходе полученную  
15 мягкую однородную массу с двух сторон перерабатывали в рулонную ленту, наматывали на рулонную бумагу, добавляя в поверхностную часть полиуретановый клей (PU) для изоляции липкости, а затем доставляли на окончательное формование и упаковку.

Используемый фармацевтический состав в виде изделий обладает  
20 антимикробным и антисептическим действием, противовоспалительным действием, иммуномодулирующим и адсорбирующим действием, в зависимости от формы и способа применения.

Фармацевтический состав в структуре гидроколлоидной массы медицинского изделия, пластыря, находится в квазистабильном состоянии кристаллов и частиц,  
25 механизм действия заключается в том, что в момент контакта с кожей или слизистой происходит термическая реакция, приводящая к накоплению энергии, получаемой из поверхностно насыщенных энергией реактогенных центров кристаллов а из частиц особого класса оксидов ( $TiO_2$ ,  $SiO_2$ ), являющихся полупроводниками, образуются активные молекулы кислорода. Демонстрация  
30 кислородной активности способствует появлению энергии и, соответственно, передаче обратной энергии на определенные участки тела, и в результате дополнительная энергия способствует ферментативному комплексу NADPH, в условиях повышенной потребности, инициированию дополнительной продукции

РФК в патогенных очагах с терапевтическими целями, а также способствует нормализации функционирования рецепторов нейромедиаторов организма. Так, на примере ключевого моноаминового нейромедиатора серотонина регуляция ингибирования обратного захвата серотонина происходит путем селективного  
5 блокирования поглощения серотонина мембраной пресинаптической клетки. Благодаря устранению дисбаланса нейромедиатора в синаптической щели усиливается нейротрансмиссия в серотонинергических синапсах.

Обеспечение сбалансированного уровня нейромедиаторов в организме оказывает очевидное положительное влияние на состояние здоровья человека и  
10 способствует устранению симптомов различных патологических состояний. И здоровое функционирование рецепторов серотонина в организме также помогает быстро восстановить гомеостаз, способствует общему улучшению самочувствия и улучшению деятельности основных органов и систем организма.

Образование реактивной формы кислорода детектируется системой,  
15 показанной на фиг.2, где:

1. Гидрогелевые и гидроколлоидные медицинские изделия, содержащие фармацевтическую композицию, содержащую циклодекстрины SBECD, HPBCD в количестве 0,0001 – 1,0% и кристаллы  $TiO_2$  или частицы  $SiO_2$ , QD в количестве 0,0001 – 1,0% в 1 грамме гидрогеля или гидроколлоидной массы.
- 20 2. Волоконно-оптический датчик оксидов кислорода с чувствительным покрытием в виде твердого тела для контроля концентрации  $S'O_2+$ , активной формы кислорода (АФК).
3. Анализатор кислорода  $O_2$ , модель FOMS – 200.
4. ПК для обеспечения визуализации результатов в онлайн-режиме.
- 25 5. Спектр излучения ИК-лазера с излучением 960 нм, или ИК-лазера.
6. Нагреватель с циркулирующей теплой воды (стабильно 36,6°C).

Фармацевтический состав (1) в виде гидрогеля в структуре медицинского изделия, содержащий циклодекстрины SBECD, HPBCD в количестве 0,5 мг/г и  
30 кристаллы  $TiO_2$  или частицы  $SiO_2$ , QD, в количестве 0,005 мг в 1 грамме гидрогеля или гидроколлоидной массы, помещают в среду, к которой добавляется датчик для регистрации (2), передающий сигналы на анализатор (3) и ПК (PC) (4), источник теплового воздействия (5) в спектре излучения ИК-лазера с длиной волны 960 нм

или ИК-лазера, (б) нагреватель с циркуляцией теплой воды (стабильно 36,6°C) подключены.

5 Особенностью фармацевтической композиции является то, что регулируемый катализ в РФК происходит при температуре тела человека 36,6°C посредством фото- или термokatалитической индукции O<sub>2</sub> на поверхности кристаллов или частиц фармацевтической композиции.

10 Изучение онко-биологических эффектов фармацевтических композиций: циклодекстринов и суспензий TiO<sub>2</sub> и SiO<sub>2</sub>.

15 Из данных литературы известно, что TiO<sub>2</sub> и SiO<sub>2</sub> обладают способностью уменьшать объем опухолей in vivo (Behnam, Mohammad Ali et al. "Применение наночастиц диоксида титана (TiO<sub>2</sub>) в фототермической терапии модели рака меланомы". Иранский журнал фундаментальных медицинских наук, том 21,11 (2018): 1133-1139. doi:10.22038/IJBMS.2018.30284.7304), и циклодекстрины обладают способностью улучшать действие терапевтического средства (Bai, H., Wang, J., Phan, C.U. et al. Cyclodextrin-based host-guest complexes loaded with regorafenib for colorectal cancer treatment. Nat Commun 12, 759 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21071-0>).

20 Приведенные ниже результаты демонстрируют улучшение противоопухолевой активности фармацевтических составов за счет состава циклодекстринов и стабильных дисперсий ADAM QD/T, TiO<sub>2</sub> и ADAM QD/S, которые модулируют защитный механизм опухолевых клеток.

25 Ряд экспериментальных данных показал критическую роль активных форм кислорода (АФК) и сопутствующих метаболических процессов, включая активацию сигнальных путей, в цитотоксическом действии диоксида титана и диоксида кремния.

Суть экспертизы

30 Демонстрация противоопухолевого эффекта фармацевтических композиций, состоящих из циклодекстринов и стабильной дисперсии ADAM QD/T, TiO<sub>2</sub> и ADAM QD/S, SiO<sub>2</sub>, при местном применении.

Ряд экспериментальных данных по используемым фармацевтическим композициям показывает критическую роль активной формы кислорода (АФК) и

сопутствующих метаболических процессов, включая активацию сигнальных путей, в цитотоксическом действии диоксида титана и диоксида кремния. Таким образом, важность механизма клеточного ответа на генерируемые (АФК) была предложена в качестве базового элемента в этом исследовании.

5

Сравнительные агенты:

Соединения  $TiO_2$  и  $SiO_2$ :

-  $TiO_2$  (CYL- 3015) 3 мг/5 мл, 0,6 мг/мл;

-  $SiO_2$  (CYL-3263) 3 мг/5 мл, 0,6 мг/мл;

10

- Доксорубицин (CYL-3251) 0,2 мг/мл;

-  $SiO_2$  - доксорубицин (CYL-3252) 0,6 мг/мл; 0,2 мг/мл;

- HPBCD (CYL-3264) 5 мг/мл;

-  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265) 0,6 мг/мл; 5 мг/мл;

-  $SiO_2$  - SBECD - доксорубицин (CYL-3261) 0,6 мг/мл; 5 мг/мл 0,2 мг/мл.

15

*Линии опухолевых клеток мыши и человека:*

A. ZR-75.1 Her-2 экспрессирующая клеточная линия аденокарциномы молочной железы человека.

20

B. HT-1080: продуцирующая матриксную металлопротеазу 2.9 клеточная линия фибросаркомы человека,

C. Клеточная линия медуллобластомы Даоя

*Цитоморфологические исследования*

25

В этих исследованиях клетки ( $5 \times 10^4$ ) высевали в 6-луночные планшеты и культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки. Культуры инкубировали в течение 2 часов в термостате  $CO_2$  при температуре  $37^\circ C$ . После периода предварительной инкубации среду удаляли, клетки промывали физиологическим раствором (2 x 1 мл 0,9% NaCl) и подвергали воздействию тестируемых образцов с применением различных концентраций в течение 60 мин.. После периода предварительной инкубации среду удаляли, клетки промывали физиологическим раствором (2 x 1 мл 0,9% NaCl) и подвергали воздействию тестируемых образцов с применением различных концентраций в течение 60 мин. После удаления тестируемых соединений добавляли свежую среду RPMI 1640, содержащую 10% FBS, и культуры инкубировали еще 24 часа при

30



температуре 37<sup>0</sup>С в увлажненном термостате (5% CO<sub>2</sub>). В конце периода последующей обработки среду в виде супернатантов культур, содержащую высвобожденные клетки, удаляли и сохраняли для подсчета клеток.

*Анализ роста опухоли в естественных условиях*

5 *Толстая кишка 38 мышинная модель*

Фрагменты аденокарциномы толстой кишки мыши были трансплантированы подкожно мышам-самцам линии С57BL. Процедуры проводили через 10-12 дней после трансплантации, когда масса опухоли составляла около 0,2-0,4 г. Кожу над опухолью сбривали и тестируемые соединения немедленно вводили в опухоль.

10 Лечение в вышеуказанных дозах в расчете на массу мкг/опухоль проводили внутриопухолево.

Изменения в росте опухоли оценивали, контролируя объем опухоли и измеряя массу опухоли на момент завершения экспериментов. Для оценки скорости роста объем опухоли через 24-26 дней после трансплантации делили на объем опухоли, измеренный во время первого лечения ( $V_t/V_0$ ). В этот период опухоли находились в состоянии быстрого роста.

*Модель ксенотрансплантата опухоли человека*

20 Опухолевые клетки HT1080 и ZR-75.1, полученные из клеточных культур, трансплантировали ортотопически в количестве 2×10<sup>6</sup> голым мышам. Объемы опухолей измеряли, как описано выше. Исследуемые вещества вводили внутрь опухоли, как указано в зоне эксперимента.

Данные были выражены в виде среднего значения +/- стандартного отклонения.

25 *Полученные результаты*

*Цитотоксичность исследуемых веществ.*

*Исследования клеток медуллобластомы Даоя.*

30 В этом исследовании сравнивались цитотоксические эффекты TiO<sub>2</sub> (CYL-3015), SiO<sub>2</sub> (CYL-3263), HPBCD (CYL-3264); TiO<sub>2</sub> - HPBCD (CYL-3265). Клетки медуллобластомы выявили высокую чувствительность к исследуемым веществам в указанных концентрациях. Наблюдались различные цитоморфологические изменения: стрелки указывают на изменения в результате воздействия тестов на образцы, частицы вблизи вакуолизации цитоплазмы на фиг. 3, появление

многоядерных и гигантских клеток на фиг. 4, гибель клеток в виде апоптотических тельцов на фиг. 5 и 6. Тестируемые вещества  $TiO_2$  (CYL-3015),  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265) сами по себе вызывали резкое повреждение клеток (фиг. 3-6).

#### 5 *Исследования по культуре клеток HT1080*

В последующих экспериментах соединения доксорубина (CYL-3251) и  $SiO_2$  - доксорубина (CYL-3252),  $SiO_2$  - SPECD - доксорубина (CYL-3261),  $TiO_2$  (CYL-3015) и  $TiO_2$  - HPBCD были исследованы в различных соединениях, чтобы прояснить, возможно ли устранить токсичность доксорубина с сохранением  
10 цитотоксического действия, связанного с Sbecd, hpbcd,  $TiO_2$ ,  $SiO_2$ . При введении только доксорубина, т.е. без других компонентов, наблюдалась очевидная цитотоксичность доксорубина в начальной концентрации.

При введении композиций  $TiO_2$  - HPBCD, когда концентрация  $TiO_2$  составляла 600 мкг/мл, а циклодекстрина 5000 мкг/мл, отмечалась цитотоксичность.

15 При введении  $SiO_2$  (CYL-3263) наблюдалась очевидная цитотоксичность при концентрации 600 мкг/мл. Кроме того, доксорубин в концентрации 200 мкг/мл проявлял значительную цитотоксичность. При использовании  $SiO_2$  - SPECD - доксорубина (CYL-3261) следует отметить повышение эффективности соединения при концентрации  $SiO_2$  600 мкг/мл, SPECD 5000 мкг/мл и  
20 доксорубина в концентрации 200 мкг/мл и вызывало более выраженную и специфическую цитотоксичность (фиг. 7-8).

Результаты исследования подтвердили противоопухолевую эффективность фармацевтических композиций  $SiO_2$  - Доксорубин (CYL-3252),  $SiO_2$  - SPECD - доксорубин (CYL-3261) для трансформированных опухолевых линий клеток, на  
25 рис. 9b и рис. 9c структурно-морфологические изменения по сравнению с контрольной фиг. 9a очевидны, когда нормальные человеческие фибробласты не были затронуты (см.: фиг. 10 и 11.)

30 *Критические метаболические процессы* для цитотоксической эффективности фармацевтических композиций  $TiO_2$  (CYL - 3015);  $SiO_2$  (CYL-3263); - доксорубин (CYL-3251);  $SiO_2$  - доксорубин (CYL-3252); HPBCD (CYL-3264);  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265);  $SiO_2$  - SPECD - были изучены доксорубин (CYL-3261).

Принимая во внимание концепцию о том, что лучшее понимание механизма противоопухолевого действия исследованных образцов могло бы дать рекомендации по созданию нового эффективного терапевтического протокола, было решено охарактеризовать активные формы кислорода как предполагаемую мишень для  $TiO_2$  и  $SiO_2$  в опухолевых клетках. Следовательно, противоопухолевую эффективность  $TiO_2$  и  $SiO_2$  можно ожидать от выявления клеточных процессов, определяющих, приведет ли лечение к гибели или выживанию опухолевых клеток.

В этом исследовании усиленное образование АФК показало зависимость от комбинаций тестируемых веществ. Таким образом,  $SiO_2$ -SPECED-доксорубицин (CYL - 3261) продуцировал большее количество РФК по сравнению с тестируемым образцом  $SiO_2$ -доксорубицин фиг. 12, фиг. 12b  $SiO_2$ -доксорубицин, фиг. 12c  $SiO_2$ -SPECED-Доксорубицин.

#### *Противоопухолевое действие тестируемых веществ в in vivo*

Принимая во внимание значительную, выраженную противоопухолевую активность наночастиц  $TiO_2$  и  $SiO_2$  in vivo, необходимо понимать оптимальные условия для ее эффективности.

Роль скорости роста опухоли в противоопухолевом действии фармацевтических композиций.

Поскольку размер пересаженного фрагмента опухоли определяет скорость роста опухоли, эффективность  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265) и  $SiO_2$  - SBECD - доксорубицина сравнивали в двух экспериментальных группах с пересаженными фрагментами опухоли толстой кишки 38 малого или большого размера. Во время терапии наблюдалась значительная разница в объеме опухолей ( $V_0$ ) между двумя экспериментальными группами. Скорость роста в течение последующих 10 дней была в 2 раза выше у животных с пересаженными небольшими фрагментами опухоли по сравнению с животными с пересаженными большими фрагментами опухоли. Оценка изменений объема опухоли показала достаточно убедительные доказательства зависимости эффективности вводимых тестируемых веществ от скорости роста, поскольку  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265) и  $SiO_2$  - SBECD – доксорубицин (CYL-3261) подавляют опухоли с высокой скоростью роста. Эксперимент показал, что  $TiO_2$  – HPBCD и  $SiO_2$  - SBECD – доксорубицин на 30% и 50% соответственно

подавляют рост трансформированных клеток в культуре толстой кишки 38 по сравнению с контролем.

*Исследования на модели ксенотрансплантата опухоли человека*

5 Было большой проблемой изучить действие  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265) и  $SiO_2$  - SBECD - доксорубицина *in vivo* на опухоли ZR.75.1 и HT1080, которые показали замечательную чувствительность в клеточных культурах. Было отмечено, что при внутриопухолевом введении в концентрациях, вызывающих цитотоксичность в клеточных культурах, изменений в росте той же опухоли в модели ксенотрансплантата человека зарегистрировано не было.

10

Таким образом, был сделан вывод:

1.)  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265) вызывает серьезные цитоморфологические изменения,  $SiO_2$  (CYL-3263) в меньшей степени. В целом, в клетках наблюдались редуцированные микроворсинки, фрагментированные мембраны, вакуоли, аберрантная организация ядра, включая апоптотические тельца и некротические клетки.

15  $TiO_2$  (CYL-3263) индуцировал повреждение клеток в такой низкой концентрации, как 3 мг/мл.

2.) Доксорубин (CYL-3251) проявлял умеренную цитотоксичность 0,2 мг/мл. HPBCD (CYL-3264) в дозе 5 мг/мл не проявлял цитотоксического действия.  $TiO_2$  – HPBCD (CYL-3264),  $SiO_2$  - доксорубин (CYL-3252) и  $SiO_2$  - SBECD - доксорубин (CYL-3261) проявляли цитотоксичность.

25 3.) При сравнении цитоморфологии четырех линий клеток человека клетки медуллобластомы Daou оказались наиболее чувствительными, а фибробласты не проявляли признаков клеточного повреждения.

4.)  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265) и  $SiO_2$  - SBECD - Доксорубин эффективен при быстрорастущих опухолях, но при медленно растущих опухолях тесты необходимы в течение более длительного периода исследований, чем это выполнено в настоящем исследовании.

30 5.)  $TiO_2$  - HPBCD (CYL-3265) и  $SiO_2$  - SBECD - доксорубин увеличили продолжительность жизни голых мышей с опухолью HT1080 без уменьшения объема опухоли, где также необходимо увеличить сроки исследования (поскольку в

начальный период исследований опухоль сохраняет свой объем в период так называемое терапевтическое воспаление).

6.) Фармацевтические композиции  $\text{SiO}_2$  - SBECD- Доксорубин (CYL-3261),  $\text{TiO}_2$  – HPBCD (CYL-3265) и цитостатики (Доксорубин, Леналидомид (Ревлимид), Ниволумаб, Имбрутиниб) показали положительный эффект на модели метастазирования в селезенку и печень, значительно уменьшив начальную опухоль после внутрибрюшное введение, перед введением цитостатика. Более того, наблюдалась тенденция к уменьшению метастатических очагов.

10 Новые фармацевтические композиции  $\text{TiO}_2$  – HPBCD,  $\text{SiO}_2$  - SBECD - доксорубин в представленной форме демонстрируют дополнительные преимущества по сравнению с исходными тестируемыми веществами с учетом цитоморфологических изменений. Следовательно, указанные фармацевтические композиции могут быть использованы для обеспечения противоопухолевой активности в качестве адъюванта.

15 Представленные эксперименты дали дополнительные данные о вариабельности противоопухолевой эффективности фармацевтических композиций в зависимости от биологического анализа, т.е. *in vitro* или *in vivo*, типа клеточной популяции и присутствия биологических субстратов.

20 Фармацевтические композиции, представленные в примерах, обеспечивают образование АФК в поврежденных клетках. АФК индуцируют как физиологические процессы, так и молекулярные механизмы, приводящие к гибели патогенных клеток.

25 Влияние фармацевтических композиций на восстановление физиологических процессов, омоложение и продолжительность жизни *Caenorhabditis Elegans*.

Приведенные ниже результаты исследования демонстрируют способность используемых фармацевтических композиций восстанавливать физиологические процессы в организме, а также омолаживать и продлевать жизнь испытуемого животного.

30 Литературная база переписки *C.elegans* как модель для исследований.

Нематода *Caenorhabditis elegans* - многоклеточная генетическая модель для исследования фундаментальных вопросов биологии. Его репродуктивный цикл относительно короток, и это животное легко содержать в лабораторных условиях.

Как человеческий организм, *C. elegans* растет, развивается (из зрелой одноклеточной яйцеклетки во многоклеточный взрослый организм), размножается, обладает ощущениями, двигается, учится, имеет поведение, стареет, заболевает, умирает и т.д. - т.е. проявляет основные биологические черты, которые характеризуют высшие живые системы. Его генетический материал (ДНК) и продолжительность развития клеток хорошо известны, что позволяет эффективно изучать функционирование генов и белков на уровне отдельной клетки. Около 50% генов *C. elegans* имеют гомологию с человеческими. Функциональный анализ этих генов привел к открытию нескольких эволюционно значимых биологических недостатков, например, генетики апоптоза (запрограммированной гибели клеток) и дифференцировки клеточной судьбы с помощью клеточных сигналов. Эти важные открытия были удостоены Нобелевской премии в 2002 и 2006 годах. Наша цель состоит в том, чтобы представить *C. elegans* в промышленных, клинических и биологических исследованиях.

15

#### *C. elegans* как генетическая система

*C. elegans* - микроскопический организм длиной 1,2 мм. Срок его размножения относительно короток (3 дня при 25°C), и, как и все микроорганизмы, его можно хранить в большом количестве на пластиковой тарелке. Виды нематод также могут содержаться в течение неопределенного времени в жидком азоте. *C. elegans* существует в двух половых формах: самозрелые гермафродиты являются источником чистых генетических колоний, при этом самцы делают возможным спаривание между различными генетическими колониями. Животное состоит примерно из 1000 соматических клеток, причем срок развития (клеточный возраст) инвариантен и полностью определен. Трехмерная анатомическая структура нервной системы червя (содержит 302 нейрона) и сеть его нервов хорошо известны. Поскольку под световым микроскопом тело *C. elegans* прозрачно, на уровне отдельной клетки можно легко определить как нормальные, так и патологические события в развитии.

30 Геном *C. elegans* расшифрован и насчитывает около 20 000 генов, функциональный анализ которых уже содержит очень подробные данные. 8.000 генов червя на данный момент охарактеризованы на предмет мутации, но попытки генерировать идеально функционирующую форму потенциально каждого гена

продолжаются (проект Gene Knockout). Одновременно научный метод на основе последовательности генов позволил инактивировать кодовый потенциал первичного генома червя (проект Gene Knockout). Теперь раскрыта программа белок-белкового взаимодействия и карта систематической экспрессии генов.

5 Огромный потенциал сочетания генетики, клеточной биологии и молекулярной биологии сделал *C. elegans* привлекательной системной моделью для исследования биологии. Благодаря наличию большого количества генетического соответствия между червем и системой человека *C. Elegans* стал одной из самых популярных моделей обследования серьезных заболеваний человека. (См. Olsen et al. *Caenorhabditis elegans* как модель старения и связанных с возрастом заболеваний, опубликованных в *Annals of the New York Academy of Sciences* и Huang et al. *PNAS* 25 мая, также Cheng et al. *PNAS* 2004, том 101, №. 21 8084-8089 Измерения возрастных изменений физиологических процессов, которые предсказывают продолжительность жизни *C. elegans*).

15

#### Материалы и методы:

В исследованиях использовались композиции, содержащие SBECD и ADAM QD суспензию активированных частиц  $\text{SiO}_2$  и  $\text{TiO}_2$ .

1. ADAM QD/T, водная нанодисперсия  $\text{TiO}_2$ , используемая для исследований на животных, представляла собой стерильную нанодисперсию фармацевтического класса в концентрации 0,6 мг/мл.

2. ADAM QD/S, водная нанодисперсия  $\text{SiO}_2$ , используемая для исследований на животных, представляла собой стерильный раствор в концентрации 0,6 мг/мл.

3. SBECD, натриевая соль сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина, Будапешт, Венгрия Фармацевтическая марка DEXOLVE® (DS~6,5), порошок в концентрации 0,3 мг/мл.

#### Протокол исследований и пошаговая методология:

- эмбрионы были изолированы (синхронизация)
- 30 - личинок идентичной фазы (L4) помещали на стандартные пластины гарцинии NGM (среда для выращивания нематод) в чашках Петри.
- все животные находились в возрасте с первого по девятый день жизни и жили в среде, содержащей перечисленные выше компоненты, после девятого дня

их помещали в стандартную агариновую чашку NGM без других добавок в качестве FUDR.

- гибель животных постоянно регистрировалась в зависимости от времени.

- кривые продолжительности жизни были созданы на основе показаний

5 считывания.

Состав чашек NGM (все химические соединения и реагенты аналитического класса); NaCl, агар, пептон, 5 мг/мл холестерина в этаноле, неавтоклавированный, 1 м буфера  $K_3PO_4$  pH 6,0 (108,3 г  $KH_2PO_4$ , 35,6 г  $K_2HPO_4$ ,  $H_2O$  на 1 л), 1 м  $MgSO_4$ ,  
10 чашки Петри, перистальтический насос.

Заключения:

Результаты представляют собой среднее значение трех параллельных, независимых определений, циклов исследований *C. elegans*.

Влияние ADAM QD/T,  $TiO_2$  на продолжительность жизни *C. elegans*:

15 Гетерокристаллическая суспензия  $TiO_2$  в концентрации 0,6 мг/мл, используемая в стандартной культуральной среде (NGM), показала значительное улучшение продолжительности жизни и продление молодости в течение определенного срока жизни.

20 Животные, обработанные суспензией  $TiO_2$ , оставались молодыми и, соответственно, сохраняли "качество жизни" в течение более длительного времени.

Аналогичные тенденции были отмечены у дикого вида *C. elegans*, обработанного суспензией  $SiO_2$  в аналогичных условиях.

Комбинация нанодисперсий  $TiO_2$ ,  $SiO_2$  с концентрацией 0,6 мг/мл и SBECD 3 мг/мл еще больше увеличила продолжительность жизни и размножение животных.

25 Помимо регистрации ряда животных, был определен коэффициент выживаемости *C. elegans* как функция времени, более того, исследование *C. elegans* дало возможность выявить процесс старения с помощью флуоресцентного микроскопического исследования гистологии животных. Поскольку процесс старения всегда коррелирует с образованием флуоресцентного старческого  
30 пигмента (как правило, липофусцина) в интерстициальных тканях *C. elegans*, использование соответствующей микроскопии немедленно дает реальную картину жизни животных в процессе их старения.



В результате выполненной микроскопии, с использованием светового микроскопа Nomarski, флуоресцентное изображение *C. elegans* молодого взрослого животного в возрасте 3 дней не показывает старческой флуоресценции в интерстициальных тканях.

5 В результате выполненной микроскопии, с использованием светового микроскопа Nomarski, флуоресцентное изображение молодого взрослого животного, в возрасте 14 дней, *C. elegans* показывает самосветящийся старческий пигмент в интерстициальных тканях (часто скопление липофусцина).

10 Как видно из таблицы 16, было отмечено положительное влияние обработки суспензиями ADAM QD/T  $TiO_2$ , ADAM QD/S,  $SiO_2$  и SBECD 3 мг/мл на продолжительность жизни *C. elegans*. В результате введения  $TiO_2$  в среде *C. elegans* продолжительность жизни животных увеличилась на 20% по сравнению с контрольной группой и на 23% при использовании  $TiO_2$ + SBECD.

15 Совместное введение полидисперсных суспензий, взятых в количестве 0,6 мг/мл, и SBECD, взятого в количестве 0,3 мг/мл, в матрицу культуральной среды NGM показало увеличение продолжительности жизни животного, а также омолаживающий эффект на дикий вид *C. Elegans*.

Таблица 16

Продолжительность жизни (дни)	Количество живых <i>C.elegans</i> (%) <i>C. elegans</i>					
	Контроль NGM	$TiO_2$	$SiO_2$	SBECD	$TiO_2$ SBECD	$SiO_2$ SBECD
10	90	96	94	90	100	98
13	42	44	40	41	45	42
14	20	28	21	20	31	22
15	8	17	9	7	22	21
18	0	20	2	0	23	20

20

Из результатов экспериментов настоящего исследования следует, что:

- Исследования продолжительности жизни *C. elegans* были выполнены надлежащим образом и на основе надежного метода исследований для выявления омолаживающего эффекта наночастиц водной суспензии  $TiO_2$ ,  $SiO_2$  и их комбинаций с SBECD.

25 - Фармацевтические комбинации, взятые в указанных концентрациях в культуральной среде NGM, показали положительное влияние на

продолжительность жизни различных (мутантных и диких видов) видов *C. elegans*. Оказывая омолаживающий эффект при пероральном применении, может обладать практически полезными омолаживающими свойствами.

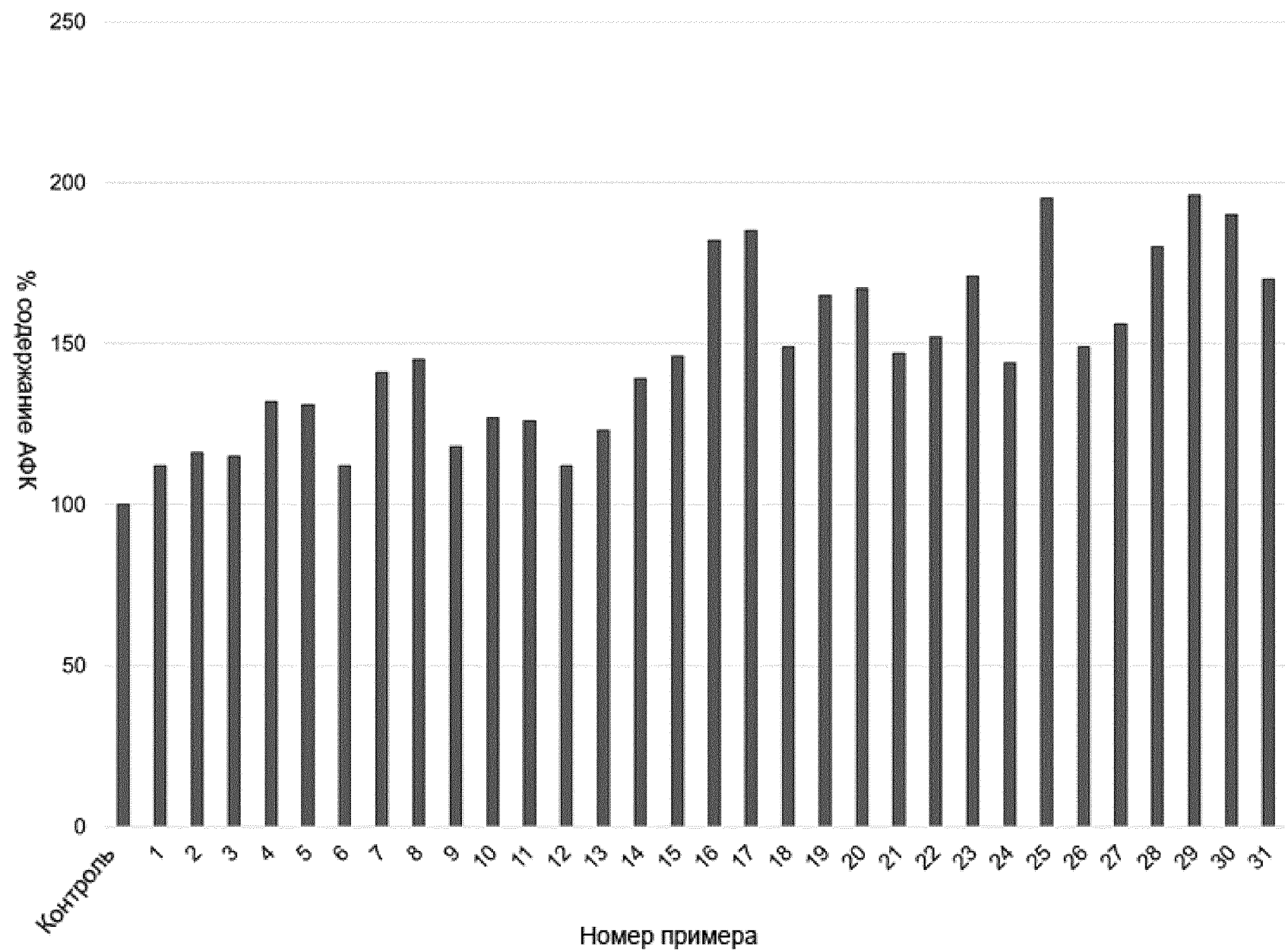
5 - Это наблюдение подтверждает в дополнительных исследованиях длительных инъекций биологических организмов, что эффективность на основе флуоресцентной оценки старческих пигментов, например, спектрофотометрического отслеживания накопления липофусцина в процессе лечения, значительно выше, чем при пероральном применении.

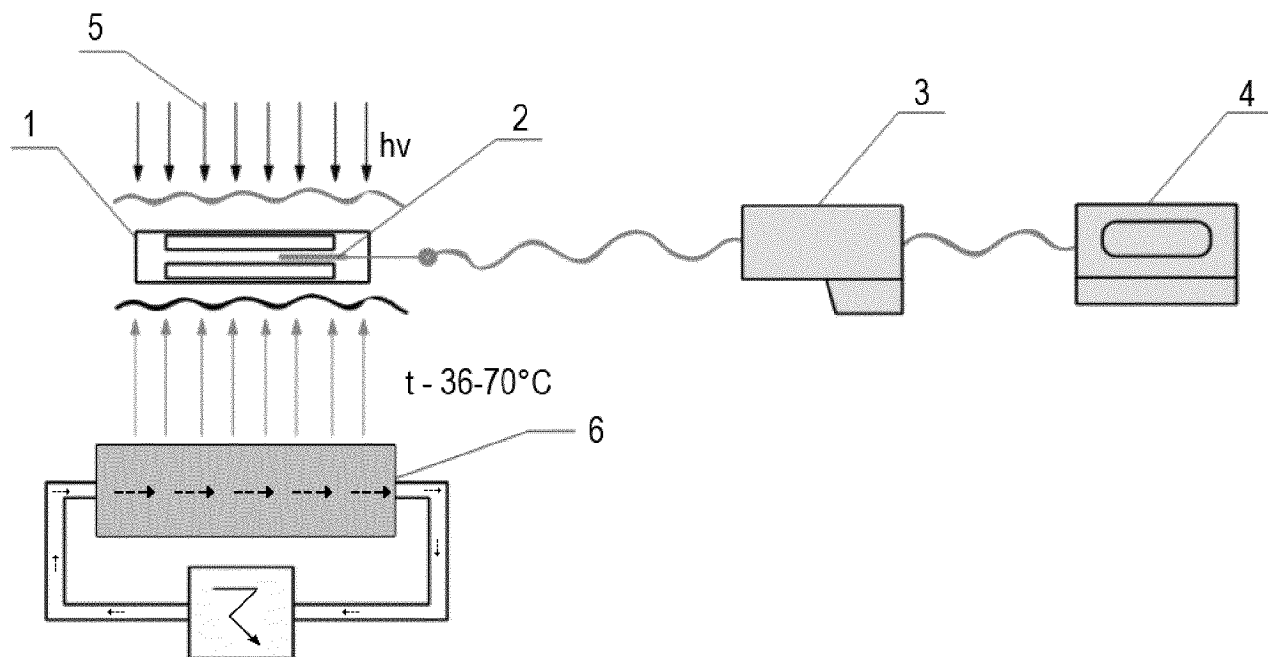
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для восстановления физиологических процессов и клеток организма, характеризующаяся наличием циклодекстринов - циклических мальтоолигосахаридов, выбранных из группы альфа-циклодекстринов, бета-циклодекстринов, гамма-циклодекстринов, метилированных бета-циклодекстринов, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстринов, сульфобутилированных бета-циклодекстринов, 2-гидроксипропил-гамма-циклодекстрины или их смеси и сугаммадекс, используемые в количестве 0,001-99,9 мас.% в сочетании с водной стабильной суспензией гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния размером не менее 450 нм и содержанием в количестве 0,0001 - 5 % мас., имеющих на поверхности кристаллов или частиц в энергетических центрах электронно-возбужденный триплетный кислород  $^3\text{O}_2$ .
2. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся тем, что композиция дополнительно содержит активные фармацевтические ингредиенты и фармацевтически приемлемые добавки в количестве 0,0001 - 99,0 % по массе.
3. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся наличием на поверхности решетки диоксида титана и диоксида кремния электронно-возбужденного триплетного кислорода  $^3\text{O}_2$  в энергетических центрах, а именно в квантовых точках - зонах локального перегрева, обеспечивающих каталитическую активность для образования в организме активных форм кислорода.
4. Фармацевтическая композиция по пп.1 и 2, характеризующаяся дополнительным содержанием цитостатика доксорубина, взятого в количестве от 0,0001 до 0,001 мг/мл для внутримышечного введения.
5. Фармацевтическая композиция по пп.1 и 2, характеризующаяся тем, что в адьювантной терапии фармацевтическая композиция используется отдельно или включает активные фармацевтические ингредиенты и фармацевтически приемлемые добавки.
6. Фармацевтическая композиция по пп.1 и 2, характеризующаяся тем, что осуществляют ее введение - внутривенно, внутримышечно, перорально, назально, вагинально, ректально, ЛОР- или местным введением, и применением в виде порошков, таблетированных форм, мазей, кремов, лосьонов, растворов, пластырей и аэрозолей.
7. Фармацевтическая композиция по пп.1 и 2, характеризующаяся применением, в частности, в виде медицинских изделий местного применения в виде гидроколлоидных медицинских пластырей, пропитки для тампонов, абсорбирующих прокладок, подгузников, лент или бинтов.

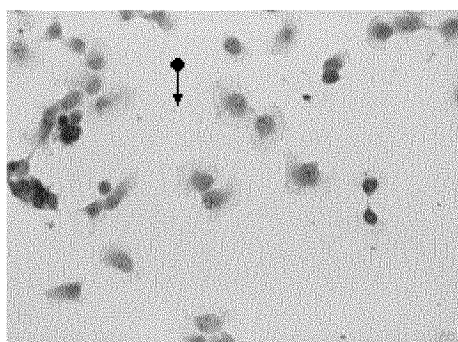
8. Лекарственное средство, содержащее фармацевтическую композицию по пп.1, 2 и 5, характеризующаяся обеспечением терапевтически значимого эффекта для восстановления физиологических процессов и клеток организма.

Фиг. 1

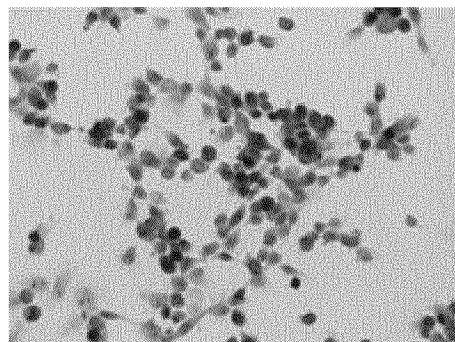




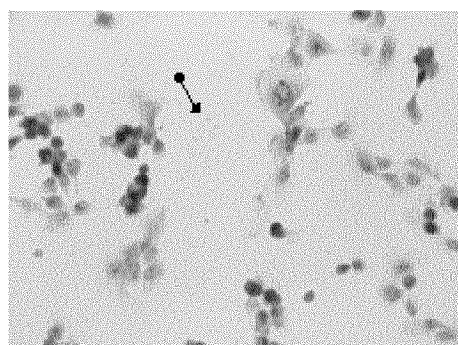
Фиг. 2



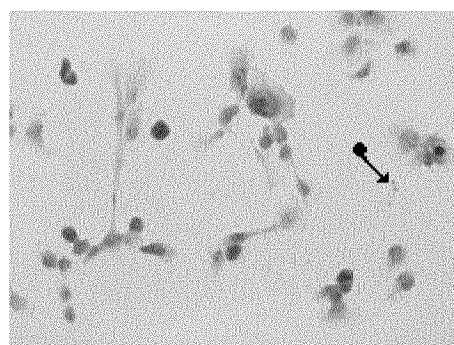
Фиг. 3



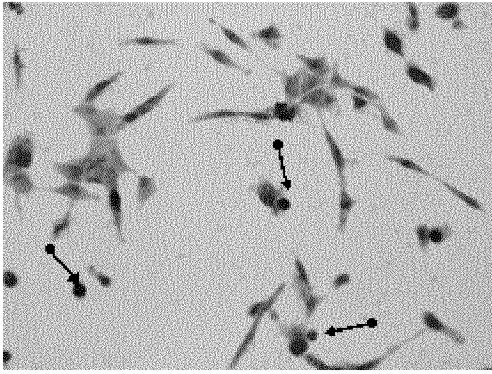
Фиг. 4



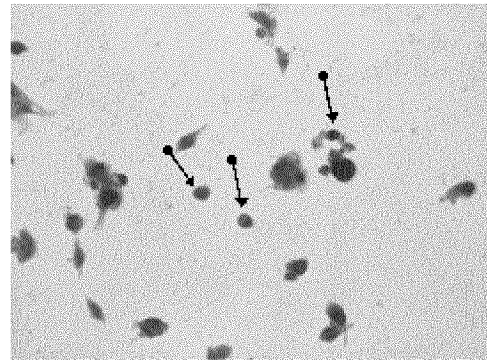
Фиг. 5



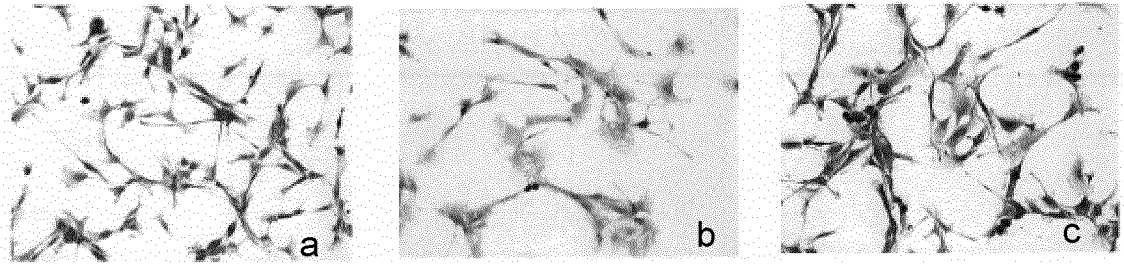
Фиг. 6



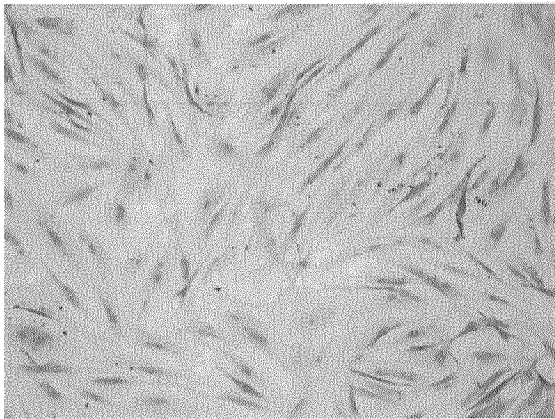
Фиг. 7



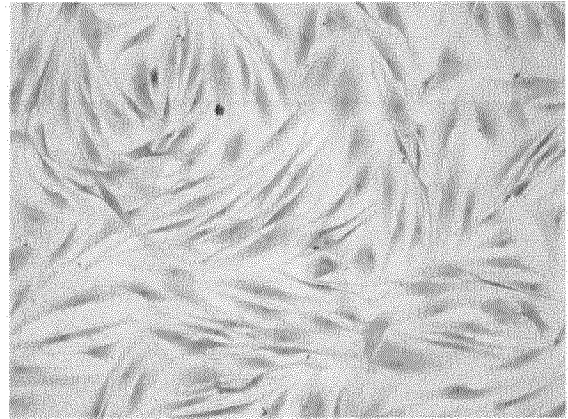
Фиг. 8



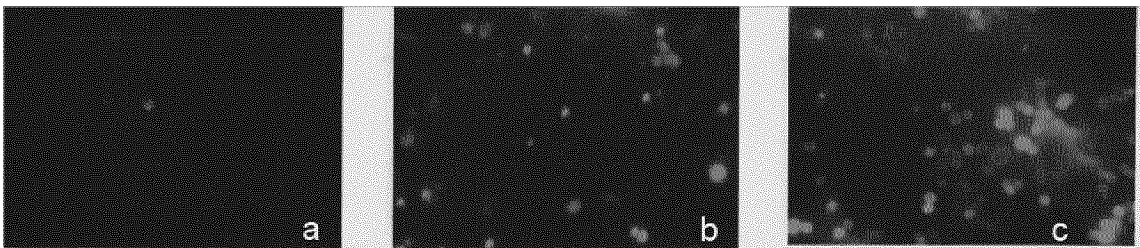
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12