

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491499

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.27

(51) Int. Cl. A61K 33/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)  
A61P 39/00 (2006.01)  
C01B 33/12 (2006.01)  
C01G 23/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.03

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНЫХ СУСПЕНЗИЙ ГЕТЕРОКРИСТАЛЛОВ ДИОКСИДА ТИТАНА ИЛИ ЧАСТИЦ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ И СТАБИЛЬНЫЕ СУСПЕНЗИИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ЭТИМ СПОСОБОМ ДЛЯ ИНИЦИИРОВАНИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

(86) PCT/IB2022/054063

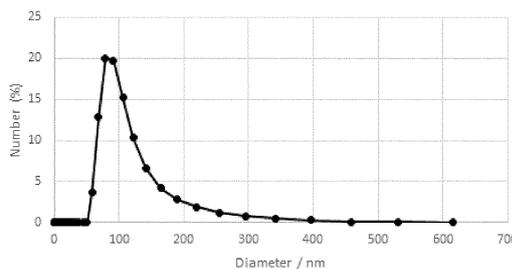
(74) Представитель:

(87) WO 2023/214201 2023.11.09

Комов А.Н. (RU)

(71)(72) Заявитель и изобретатель:  
КУРКАЕВ АБДУЛА (HU)

(57) Исходный материал смешивают с водным раствором фармацевтически приемлемой кислоты с последующим направлением на гомогенизацию для первой стадии смешивания, полученную водную суспензию подвергают термической обработке, направляют на роторный испаритель для получения активированных частиц, смешивают с водой в гидродинамическом кавитационном гомогенизаторе с получением устойчивой суспензии диоксида титана или диоксида кремния и наличием на поверхности решетки до 80% электронно-возбужденного триплетного кислорода  $^3O_2$  в энергетических центрах. Обеспечение каталитической активности для образования активных форм кислорода в живом организме. Поверхность диоксида титана и диоксида кремния обладает сорбционной способностью, что является важным фактором для использования в лекарственных формах, обеспечивая детоксикацию организма, противовирусное, противовоспалительное действие в организме живого организма, повышая индукцию иммунного ответа позвоночных.



A1

202491499

202491499

A1

# СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНЫХ СУСПЕНЗИЙ ГЕТЕРОКРИСТАЛЛОВ ДИОКСИДА ТИТАНА И ЧАСТИЦ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ И ПОЛУЧЕННЫЕ ЭТИМ СПОСОБОМ УСТОЙЧИВЫЕ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ИНИЦИИРОВАНИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Настоящее изобретение относится к области получения стабильных суспензий частиц наноразмера гетерокристаллических минералов и к способам их получения.

В промышленности наблюдается значительная заинтересованность в суспензиях наночастиц диоксида титана и диоксида кремния ввиду разнообразия их свойств и большого количества областей, где они могут быть использованы.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Предпочтительно для приготовления наночастиц использовать минералы с гетерокристаллической структурой, в особенности рутил ( $\text{TiO}_2$ ;  $(\text{Ti}, \text{Nb}, \text{Fe})\text{O}_2$ ), анатаз ( $\text{TiO}_2$ ,  $(\text{Ti}, \text{Nb}, \text{Fe})\text{O}_2$ ) и кварцит ( $\text{SiO}_2$ ). Эти минералы широко распространены в природе и легко диспергируются.

Рутил представляет собой природный минерал, являющийся основной титановой рудой как источник металла, используемый в высокотехнологичных сплавах благодаря его низкой плотности, высокой прочности и коррозионной устойчивости. Микроскопические включения рутила могут быть найдены в кварце, турмалине, рубине, сапфире. Это устойчивое соединение образуется в процессе формирования при высоких температурах и давлениях образует устойчивую в этих условиях форму  $n(\text{SiO}_2)$ - $n(\text{TiO}_2)$ , но при понижении температуры и уменьшении давления эти два компонента разделяются, образуя кристаллы рутила, захваченных кристаллами кварца.

В частности, благодаря своим физико-химическим характеристикам наночастицы становятся весьма полезными в различных областях: лечение различных заболеваний, например, инфекционных, бактериальных или вирусных инфекций, терапия рака, заживление ран, лечение анемии и т. д.

W02007048634 «НАНОЧАСТИЦЫ ГЕТЕРОКРИСТАЛА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ».

Синтез, оптимизированный при низкой концентрации, трудно повторить при более высокой концентрации без проблем со стабильностью и агрегацией, поэтому необходимо подчеркнуть, что трудности, возникающие при промышленной адаптации, связаны с синтезом систем, устойчивых во времени при высокой концентрации и контролируемых размерах частиц.

Из области техники известен патент EP2462915A1 Публикация 24.12.2014 Приоритет PCT/JP2010/062958 от 30.07.2010. « Organic-inorganic composite particles and process for production thereof, dispersion containing the particles, and cosmetic containing the particles».

Частицы органо-неорганической композиции для косметики, включающие частицы неорганического оксида, каждая из которых имеет катионный заряд на поверхности частицы, и молекулы полимерного геля, полученные из природного вещества и имеющие анионную функциональную группу и одну или несколько гидроксильных групп в молекуле, при этом указанные молекулы полимерного геля электростатически связаны с поверхностями частиц неорганического оксида.

Частицы неорганического оксида представляют собой частицы оксида или сложного оксида по крайней мере одного металлического элемента, выбранного из цезия, магния, кальция, бария, церия, титана, циркония, ванадия, железа, цинка, алюминия и кремния (за исключением частиц оксида кремния).

Средний диаметр частиц органо-неорганического композита желательно должен находиться в диапазоне от 0,1 до 300 мкм, предпочтительно от 0,15 до 280 мкм. Но могут быть использованы и частицы органо-неорганического композита, при среднем диаметре частиц менее 0,1 мкм, увеличивается сила диспергирования частиц, что затрудняет обработку частиц, поэтому такие частицы нежелательны. Если средний диаметр частиц превышает 300 мкм, увеличивается сила самопроизвольного осаждения, что затрудняет приготовление однородной дисперсии частиц в дисперсионной среде. При этом на заключительном этапе после фильтрации и сушки частиц органо-неорганического композита добавляют воду для окончательного диспергирования.

Для косметического средства дана характеристика однородной текучести полученной суспензии.

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 или агрегата наночастиц в сочетании с внешним неосциллирующим магнитным полем, где указанная наночастица включает: а) ядро, содержащее магнитный материал; б) биосовместимую оболочку, окружающую ядро; и, необязательно, с) маркирующий агент, где внешний диаметр оболочки составляет менее примерно 100 нм, для приготовления композиции, где указанная композиция не содержит никаких 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 материал выбирают из группы, состоящей из железа, никеля, кобальта, гадолиния, самария, неодима, бора, алюминия и любой их смеси. Материал ферромагнитного ядра находится в форме оксида, гидроксида или металла.

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

Известен «Способ получения многокомпонентных частиц» по патенту US 2010/0262115, включающий стадию получения неорганических наночастиц.

Изобретение относится к средству, содержащему наночастицы, для лечения рака, фармацевтическим композициям, их содержащим, а также способам их использования для доставки лекарственных средств и лечения рака с помощью ультразвука или света.

Наночастица, содержащая внутренний объем, содержащий производное гипокреллина-В и поливинилпирролидоновую оболочку, инкапсулирующую внутренний объем гипокреллина-В, представляет собой SL052. Наночастица связана с детектируемым маркирующим агентом. Наночастица, где детектируемый маркирующий агент выбран из флуоресцентного или другого светоизлучающего маркера, радиоактивного индикатора или контрастного агента. Наночастица используется в сочетании с одним или несколькими фармацевтически допустимыми носителями для формирования фармацевтической композиции для лечения опухолей.

Поливинилпирролидон (ПВП) (со средней молекулярной массой 40 000) является производным гипокреллина-В (обозначается как «SL052»). Для получения SL052-NPS использовался метод осаждения. 1,5 мл 0,5% (7,5 мг/мл) водного раствора ПВП добавляли к 6 мл воды при перемешивании при комнатной

температуре. Через десять минут к этой смеси добавляли 1,59 мл 4,6 мМ SL052 в диметилсульфоксиде (ДМСО, Fisher Scientific). Полученный раствор перемешивали в течение десяти минут в темноте с целью получения нанодисперсии с размером наночастиц 136 нм.

Суспензии, о которых сообщается в литературе, получают либо непосредственно в ходе синтеза, либо путем синтеза и осаждения нанопорошка с последующим редиспергированием в растворителе в присутствии добавок [P K Khanna et al. Mater. Lett. 61 (2007) 3366], однако необходимо отметить, что для повышения стабильности системы во времени, облегчения масштабирования и во избежание стадии экстракции, промывки и повторного диспергирования наночастицы порошка предпочтительно переводить в суспензию сразу после синтеза.

Известны способы получения стабильных суспензий металлических наночастиц Au, Ag, Cu, Pd, Pt, Fe, реализуемые в водной среде при пониженной температуре, под давлением и в атмосфере окружающей среды при нагревании с использованием микроволновой аппаратуры, а также устойчивые суспензии наночастиц, полученные таким образом. Публикация заявки РСТ/ЕР2010/052534WO 2010/100107 (10.09.2010).

Под термином «металлические наночастицы» подразумевают частицы Au, Ag, Cu, Pd, Pt, Fe с размерами в диапазоне от 1 до 250 нм, предпочтительно от 1 до 100 нм; в частности, изобретение относится к нанометрическим суспензиям Ag и Au.

Разработанный способ заключается во введении в реакционную среду, уже нагретую до температуры реакции и содержащую восстановитель, хелатирующий агент и катализатор в строго определенных мольных соотношениях хелатирующий агент/металл, восстановитель/металл, катализатор/металл, солевого прекурсора металла. Метод обеспечивает получение коллоидных суспензий, имеющих высокую концентрацию и стабильных во времени (в течение периодов времени более 7 месяцев).

Полученные таким образом суспензии характеризуются скоростью среднего динамического рассеяния света (метод ДРС) около 20-30 нм и демонстрируют моодисперсное распределение до концентраций, а при более высоких концентрациях отмечаются бимодальные распределения при наличии основной популяции частиц в диапазоне размеров 5-10 нм.

Применение суспензий металлических наночастиц Au, Ag, Cu, Pd, Pt, Fe ограничено ввиду сложности выведения из организма человека из-за нестабильного состояния суспензии. В связи с агломерацией частиц происходит выпадение осадка, который не выводится из организма.

Au обладает химической инерцией, не взаимодействует с кислотами, водной средой организма и кислородом и практически не выводится из организма.

Изучение биологических свойств наночастиц серебра показало, что в водной среде эти частицы находятся преимущественно в форме оксида. Оксид серебра обладает положительной биологической активностью (антимикробной и противоопухолевой), в частности, благодаря механизму фотокатализа перехода растворенного кислорода воздуха  $PO_2$  в активную форму АФК.

Кроме того, серебро в суспензии имеет тенденцию к агрегации, потере оксидной формы (переход в каталитически неактивные квазиметаллические частицы), что негативно оценивается токсикологами.

Технической проблемой, на решение которой направлено настоящее изобретение является получение стабильных суспензий на основе кристаллов биораспадающихся, потенциально применяемых в лекарственных формах, а именно двух продуктов диоксида титана или диоксида кремния, приобретающих выраженную биологическую активность в случае их особой структуры при получении из них суспензий, возможности поверхности кристаллов вступать в химико-физические связи с энергетическими, реакционными центрами.

Технический результат заключается в получении стабильных в течении длительного времени суспензий гетерокристаллов диоксида титана или диоксида кремния которые характеризуются наличием кислорода на своей поверхности, обеспечивая инициирование активной формы кислорода АФК в живом организме.

Продукт, представляющий собой гетерокристаллы диоксида титана, далее упоминаются как активированный диоксид титана. Внутренняя часть частиц активированного (нанокристаллического) диоксида титана сохраняет кристаллическую структуру пигментного диоксида титана, используемого в качестве вспомогательного вещества в фармацевтических композициях. Улучшение межфазных свойств (физических, технологических и каталитических характеристик) за счет активации наночастиц приводит не к образованию нового химического соединения, а к тому же соединению с измененными коллоидными и поверхностными свойствами, а именно, наличием кислорода в структуре,

наличием определенного дзета-потенциала на поверхности кристаллов, обеспечивающего инициирование активной формы кислорода в живом организме.

Химической предпосылкой реакции активации гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния является модуляция электростатических свойств поверхности (увеличение дзета-потенциала за счет увеличения поверхностной плотности заряда) за счет хемосорбции  $H^+$  и образования фотокаталитических доменов (дефектов решетки) за счет агрессивной кислотной обработки поверхности.

Соотношение зарядов частиц и кристаллов является одним из факторов, определяющих физическую стабильность суспензий.

Определяя дзета-потенциал при приготовлении суспензии, можно количественно оценить величину электростатического отталкивания между частицами, и чем выше дзета-потенциал, тем выше физическая стабильность. Обычно заряд частицы количественно определяется дзета-потенциалом, измеряемым, например, с помощью электрофоретической подвижности частиц в электрическом поле.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Способ получения стабильных суспензий гетерокристалла диоксида титана и частиц диоксида кремния характеризуется тем, что исходное сырье в виде агрегатов размером более 0,5 мкм смешивают с водным раствором неорганической кислоты, с последующим направлением на гомогенизацию на первой стадии смешивания, после чего полученную водную суспензию подвергают термической обработке, затем водную суспензию направляют в роторный испаритель, работающий под давлением не более 100 кПа при температуре не более 70°C для испарения неорганической кислоты с расходом суспензии через роторный испаритель не более 25 л/мин, а затем полученные активированные частицы смешивают с водой в гидродинамическом кавитационном гомогенизаторе с регулируемым пульсационным волновым режимом до получения стабильной суспензии гетерокристалла диоксида титана или частиц диоксида кремния размером менее 450 нм, и наличием на поверхности решетки до 80% электронно-возбужденного триплетного кислорода  $^3O_2$  в энергетических реакционных центрах, а именно в квантовых точках. (QD) - зоны локального перегрева, обеспечивающие каталитическую активность по образованию Активных форм кислорода (АФК) в живом организме.

Для получения стабильных суспензий гетерокристаллов  $TiO_2$  в качестве исходного материала используют порошок  $TiO_2$ , содержащий модификацию анатаза и рутила в соотношении предпочтительно от 10:90 до 90:10, более предпочтительно от 60:40 до 40:60.

Исходное сырье соответствующим образом смешивают с фармацевтически одобренной, например, соляной или серной кислотой в виде 0,0001 N - 0,1 N водного раствора.

За счет использования агрессивной кислотной обработки снижается уровень микробных, пирогенных и других гидролизуемых органических загрязнений, что весьма важно для последующего устранения токсичности получаемых стабильных суспензий и использования их в составе лекарственных средств.

Фармацевтически одобренные кислоты могут быть также выбраны из следующего ряда кислот: преимущественно соляная кислота, серная кислота, а также метафосфорная кислота, метансульфоновая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, винная кислота.

На стабильность получаемых суспензий, в частности, существенное влияние оказывает pH среды, получаемой в результате кислотной обработки исходного материала.

Стабильность получаемых суспензий обеспечивается низким или нейтральным значением pH суспензионной среды.

Полученную смесь направляют на первичную стадию смешения в гомогенизатор, представляющий собой, например, аппарат, снабженный подающей насадкой, которая посредством эжекционных каналов сообщена с коаксиальной вспомогательной камерой, присоединенной к ней вихревой камерой и камерой смешения, соединенной с выпускным патрубком для вывода однородной водной дисперсии после первой стадии смешения.

Далее полученную после гомогенизации водную суспензию гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния направляют в ультразвуковую ванну с частотой ультразвука 20-90 кГц, где выдерживают при температуре не более 70°C в течение не более 2 часов.

Дисперсионную среду испаряют в вакуумном роторном испарителе под давлением не более 100 кПа при температуре не более 70°C для испарения фармацевтически одобренной кислоты с расходом суспензии через роторный испаритель не более 25 л/мин.

При испарении дисперсионной среды выделяются пары летучих кислот. При этом происходит активация поверхности частиц и кристаллов. После этого получают активированный порошок  $TiO_2$  или  $SiO_2$ , имеющий развитую поверхность и особую структуру кристаллов и частиц.

Получены активированные кристаллы  $TiO_2$  или частицы  $SiO_2$  с наличием в структуре кислорода до 80% в метастабильном электронно-возбужденном состоянии третьей ступени триплета  $3O_2$ , при этом частицы  $TiO_2$  имеют дзета-потенциал +30 - +15 мВ, а частицы  $SiO_2$  имеют дзета-потенциал -20 - -15 мВ, а кристаллы  $TiO_2$  или частицы  $SiO_2$  характеризуются наличием сорбционных свойств. Дзета-потенциал измеряется прибором Malvern Zetasizer Nano ZS (метод фазового анализа рассеяния света). Диапазон дзета-потенциала составляет 10-100 мВ.

Порошок активированных частиц  $TiO_2$  или  $SiO_2$  направляется в гидродинамический кавитационный гомогенизатор, в который дозированно добавляют воду для получения от 0,0001% до 10% стабильной суспензии гетерокристаллов  $TiO_2$  или частиц  $SiO_2$ .

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

Гомогенизатор содержит последовательно соединенные между собой по ходу потока смешиваемой среды блоки обработки текучей среды, при этом первый блок предварительного смешения содержит входной патрубков основной среды, входной патрубков подмешиваемой среды и выходной канал смешиваемой среды, через который последняя перетекает в блок гомогенизации, а затем перетекает в блок регулируемого вывода гомогенизированного продукта, при этом, согласно изобретению, в блоке гомогенизации выполнена кавитационная камера смешения с отражателем потока смеси на выходе из камеры, выполненным в виде сужения по стенкам проточной камеры, при этом в камере установлена вставка с центральным каналом, на внешней поверхности вставки выполнена спиральная канавка, вставка контактирует с внутренней стенкой камеры с возможностью образования открытого спирального канала по спиральной канавке и смешения потоков спирального и центрального каналов в кавитационной камере перед отражателем, а центральный канал снабжен сужающимися и расширяющимися участками, при этом блок регулируемого вывода снабжен управляющий стержень отражателя проточной среды, выступ

которого расположен в канале сообщения с выходом гомогенизирующего блока, а управляющий стержень соединен со средством изменения местоположения его выступа в канале связи.

В кавитационной камере установлена вставка с центральным каналом, на внешней поверхности которой выполнена спиральная канавка. Вставка контактирует с внутренней стенкой камеры с возможностью образования сквозного спирального канала вдоль спиральной канавки и смешивания потоков спирального и центрального каналов в кавитационной камере перед регулируемым отражателем.

Подаваемый в камеру текущий продукт закручивается в спиральном канале, образованном спиральной канавкой, и образует пульсирующий интенсивный вихревой слой.

В камере гомогенизации на поверхности потока образуется интенсивный вихревой слой, который при ударе об отражатель возбуждает турбулентные волновые пульсации с учетом теплофизического воздействия удара, в которых температура обрабатываемой текучей среды/продукта повышается.

Конструкция кавитационного гомогенизатора обеспечивает высокую степень гомогенизации получаемой суспензии.

Устойчивость суспензии определяется наличием процедур и операций способа, использованием исходного материала, а именно, сочетанием анатаза и рутила при получении суспензии гетерокристаллов диоксида титана, использованием раствора кислоты, применением гомогенизаторов различных типов на первой стадии смешивания и гидродинамического кавитационного гомогенизатора для окончательного смешивания и получения устойчивых суспензий. Стабильная суспензия кристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния, полученная в соответствии с разработанным способом, характеризуется распределением активированных кристаллов диоксида титана размером до 1 нм, что составляет 0,3 об.%, до 20 нм - 5-40 об.%, частиц размером до 80 нм - 10-80 об.%, частиц размером до 150 нм - 5-30 об.%, частиц размером до 250 нм - 5-20 об.%, частиц размером более 250 нм - не более 10 об.%, и распределением активированных частиц диоксида кремния размером 40-80 нм - 10-80 об.%, частиц размером 80-150 нм - 10-80 об.%, частиц размером 150-250 нм - менее 30 об.%, частиц размером более 250 нм - не более 15 об.% на основании данных, полученных при спектральном анализе на Спектрометре Malvern Zetasizer Nano ZS характеризуется наличием на поверхности решетки до 80% электронно-

возбужденного триплетного кислорода  $^3\text{O}_2$  в энергетических центрах, а именно, в квантовых точках - зонах локального перегрева, обеспечивающих каталитическую активность для образования активных форм кислорода в живом организме.

На рис. 1 показано распределение частиц диоксида кремния разных размеров в объеме суспензии.

На рис. 2 показано распределение частиц диоксида титана разных размеров в объеме суспензии.

Полидисперсность полученных суспензий обуславливает их уникальные свойства при формировании лекарственных средств, что обеспечивает не только адресную доставку в зону патологического процесса, но и уникальные механизмы действия при использовании в лекарственных средствах.

Полученная полидисперсная суспензия обладает биологической активностью, обусловленной не только фотокаталитическими свойствами, но и термической активацией, впервые достигнутой за счет температуры тела человека  $36,6^\circ\text{C}$ .

В случае вариаций регулируемых модуляций электростатических свойств, достигаемых за счет дефектов решеток протяженных поверхностей кристаллов, кристаллы в зависимости от размеров и структуры поверхности и, соответственно, заряда (дзета-потенциала) приобретают возможность использования в качестве фотокатализаторов в широком диапазоне волн, от ультрафиолетового до инфракрасного излучения.

Еще одним преимуществом гетерокристаллов и частиц при использовании их в качестве фотокатализаторов является возможность их активации с помощью видимого света.

Дополнительным преимуществом является то, что в одной терапевтической дозе модулируются соотношения различных размеров кристаллов и частиц при фотодинамической терапии (ФДТ) в зависимости не только от характера воздействия на патологию.

Стабильность во времени суспензии, полученной по разработанной методике, составляет от 24 месяцев и в течение не менее 15 лет, при испытаниях на стабильность не отмечено изменений оптических свойств (спектроскопия в УФ-видимом диапазоне, рис. 3, рис. 4) и размера частиц (ДРС), что свидетельствует об отсутствии изменений количества и размеров частиц с течением времени.

Ниже приведены испытания по проверке стабильности суспензии серии QD ADAM QD/T ( $\text{TiO}_2$ ).

В таблицах 1 и 2 приведены результаты, полученные в ходе исследования нормальной (долгосрочной) стабильности ( $+25 \pm 1^\circ\text{C}$ ).

Таблица 1

Тесты	Спецификации/Методы
<i>Визуальные наблюдения</i>	Белая или серо-белая суспензия. Встряхнутый падающий свет оранжевого цвета виден, легко ресуспендируется (при визуальном осмотре)
<b>pH</b>	3.2-3.7
<b>Динамика</b>	0.94-1.14 мПа·с (EP 2.2.9)
<b>Вязкость</b>	Диаметр не менее 90 об. % частиц TiO <sub>2</sub> должен быть менее 250 нм. Метод лазерной дифрактометрии (EP 2.9.31).
<b>Размер частиц</b>	0.55 - 100.00 мг/мл (спектрофотометрически)
<b>Распределение</b>	< 0.3 IU/мл (EP 2.6.14)
<b>Диоксид титана</b>	sterile (EP 2.6.1)

Таблица 2

Хранение		Начало	3 М	6 М	9 М	12 М	18 М	24 М	36 М
Тесты	Спецификация								
<i>Визуальные наблюдения</i>	§	соответствует спецификации							
pH	3.2-3.7	3.52	3.57	3.54	3.54	3.53	3.59	3.60	3.61
Динамическая вязкость	0.94-1.14 МПа·с	1.01 МПа·с	0.99 МПа·с	1.01 МПа·с	1.00 МПа·с	0.98 МПа·с	1.06 МПа·с	1.04 МПа·с	1.03 МПа·с
Размер частиц	min 90 об% < 250 нм	100.0 об% < 250 нм	99.9 об% < 250 нм	99.9 об% < 250 нм	99.9 об% < 250 нм	99.9 об% < 250 нм	99.8 об% < 250 нм	100.0 об% < 250 нм	99.9 об% < 250 нм
Содержание диоксида титана	0.60 ± 0.05 мг/мл	0.575 мг/мл	0.590 мг/мл	0.571 мг/мл	0.578 мг/мл	0.572 мг/мл	0.556 мг/мл	0.556 мг/мл	0.573 мг/мл
Стерильность	Стерильный	Стерильный							Стерильный
Содержа	< 0.3 ME/	< 0.03 ME/							< 0.03

ние эндотокс инов	мл	мл							МЕ/ мл
-------------------------	----	----	--	--	--	--	--	--	--------

Полученные данные указывают на то, что:

pH этих образцов не показал значительных тенденциозных изменений.

Динамическая вязкость этих образцов не претерпела значительных изменений при хранении.

Коллоидная стабильность продукта была признана отличной. Тенденциозных изменений в размере частиц продукта не обнаружено.

Содержание диоксида титана в продукте не изменилось в процессе хранения.

Исследования стерильности и содержания эндотоксинов было предписано проводить только в конце хранения. Данные образцы были признаны стерильными и содержащими меньшую концентрацию эндотоксина, чем указано.

В ходе ускоренных, а также длительных испытаний стабильности внешний вид образцов, хранившихся при различных условиях, не показал отклонений от спецификации.

В таблицах 3 и 4 показаны результаты, полученные в ходе исследования нормальной (долговременной) стабильности (QD) ADAM QD/S (SiO<sub>2</sub>), при T=+25 ± 1 °C.

Таблица 3

<i>Тесты</i>	<i>Спецификации/Методы</i>
<i>Визуальные наблюдения</i>	Прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость, однородная или легко гомогенизируемая вручную.
<i>pH</i>	5.0-7.5
<i>Динамическая вязкость</i>	0.94-1.14 МПа·с (EP 2.2.9)
<i>Распределение частиц по размерам</i>	min. 90 % < 250 нм Методом лазерной дифрактометрии (EP 2.9.31)
<i>Содержание диоксида кремния</i>	0.55 - 50.00 mg/ml (спектрофотометрически)
<i>Содержание эндотоксинов</i>	< 0.3 МЕ/мл (EP 2.6.14)
<i>Стерильность</i>	Стерильно (EP 2.6.1)

Таблица 4.

Хранение		Start	3 М	6 М	9 М	12 М	18 М	24 М	36 М
Тесты	Спецификации								
Визуальные наблюдения	§	соответствует спецификации							
pH	5.0-7.5	6.4	6.1	6.8	6.4	6.5	6.8	6.7	6.4
Динамическая вязкость	0.94-1.14 МПа·с	1.02 МПа·с	1.03 МПа·с	0.97 МПа·с	0.99 МПа·с	1.01 МПа·с	0.99 МПа·с	1.01 МПа·с	1.00 МПа·с
Размер частиц	min. 90 % < 250 нм	93.9% < 250 нм	94.8 % < 250 нм	95.5 % < 250 нм	94.8 % < 250 нм	98.1 % < 250 нм	95.4% < 250 нм	97.2% < 250 нм	95.6 % < 250 нм
Содержание диоксида кремния	0.60 ± 0.05 мг/мл	0.59 мг/мл	0.59 мг/мл	0.59 мг/мл	0.60 мг/мл	0.59 мг/мл	0.60 мг/мл	0.60 мг/мл	0.59 мг/мл
Содержание эндотоксинов	< 0.3 МЕ/мл	< 0.03 МЕ/мл							< 0.03 МЕ/мл
Стерильность	Стерильно	Стерильно							Стерильно

Полученные данные показали, что:

pH этих образцов не показал значительных тенденциозных изменений.

Динамическая вязкость образцов не претерпела значительных изменений при хранении.

Коллоидная стабильность продукта была признана отличной. Тенденциозных изменений в размере частиц продукта не обнаружено.

Содержание диоксида кремния в продукте не изменилось в процессе хранения.

Исследования на стерильность и содержание эндотоксинов было предписано проводить только в конце периода, запланированного для исследования хранения, и было установлено, что продукт соответствует спецификациям.

При ускоренных, а также долгосрочных исследованиях стабильности внешний вид образцов, хранившихся при различных условиях хранения, не показал отклонений от спецификации.

Таким образом, длительная стабильность суспензий обеспечивается в результате совокупности приемов и операций разработанного способа, в том числе за счет использования различных режимов специальных кавитационно-волновых гомогенизаторов на стадиях процесса.

Наличие на поверхности кристалла кислорода  $O_2$ , занимающего до 80% структуры, и наличие в разрывах развитой поверхности кристаллических решеток большого числа ионных групп лигандов обеспечивает образование экситонных структур, ионных связей и зон локального перегрева энергии — квантовых точек, где  $O_2$  находится в метастабильном электронно-возбужденном триплетном состоянии ( $^3TO_2$ ) с уникальными характеристиками перехода в биологическую активность — синглетное состояние ( $S^{1-3}O_2$ ).

Иллюстрация измерения количества электронно-возбужденного триплетного кислорода ( $^3TO_2$ ) на поверхности частиц проводилась следующим образом.

Исследования выполнены на кролике - самце весом 0,75 кг (без повреждений).

Через иглу вводилось 5 мл суспензии, где 5 мл – инъекционная вода и 3 мг  $TiO_2$ , на входе в отверстие иглы находился световод для подачи лазерных фотонов и одновременной подачи инъекционной суспензии.

Фотонно-термическая процедура осуществлялась с использованием лазера ИК 960 нм мощностью 3 Вт, дозой 20 Дж, регулируемой синхронно.

В локальном участке исследуемого кролика с помощью дополнительной иглы устанавливался датчик для измерения  $O_2$  и анализатор автоматического хемилюминесцентного газоанализатора синглетного кислорода  $S^{1-3}O_2$  (модель FOMS - 200 OXYGEN, пр-во ФРГ).

Было зафиксировано наличие перехода триплетного кислорода с присутствием в структуре кислорода до 80% в метастабильном электронно-возбужденном состоянии в синглетное состояние ( $S^{1-3}O_2$ ).

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

Активные химические группы на местах разрывов кристаллической решетки легко образуют химические связи с такими же активными молекулами окружающей среды.

Существующие механизмы сорбционного взаимодействия между молекулами различных веществ:

- неспецифическое связывание с пористыми структурами;
- ионная сорбция;
- ковалентный.

В результате того, что поверхность кристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния содержит до 80% кислорода, а также наличия в разрывах развитых решеток поверхности большого количества ионных групп лигандов, обеспечивается образование экситонных структур, ионных связей и ряда зон локального перегрева энергии, возможны все виды сорбции, что определяет возможности детоксикации полученных стабильных суспензий.

Исследования показали, что в одной дозе препарата 1 мг/мл, включающего стабильную суспензию кристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния, их сорбционная емкость вследствие указанных сорбционных свойств кристаллов и частиц в два раза выше по сравнению с существующими препаратами.

На рис. 5 представлены данные сравнительной эффективности сорбции экзогенного креатинина в эксперименте.

Эксперимент выполнен на кролике массой 3 кг. Исследована сорбционная емкость образцов активированного угля массой 10 г, артериовенозная перфузия 50 мл/мин - 20 мин,  $TiO_2$  0,6 мг в 1 мл водной суспензии, внутримышечно, на уровне сорбции креатинина. Опыты выполнены в идентичных условиях освещения.

Изображения на рис. 5:

1 - до использования (мг %). а - без использования, б - образец активированного угля, в - стабильная суспензия  $TiO_2$  или  $SiO_2$

2- после инъекции;

3 - через час;

4-3 часа спустя.

Из полученных экспериментальных данных можно сделать вывод, что сорбционная емкость полученных устойчивых суспензий диоксида титана и диоксида кремния в лекарственных формах обеспечит детоксикацию организма.

Любой, нейтральный неорганический объект, обнаруженный в живой ткани, неизбежно попадает в категорию «инородных тел», т.е. относится к образованиям принципиально патологического характера.

Биосовместимые кристаллы  $TiO_2$  и частицы  $SiO_2$  являются единственными наиболее индифферентными при использовании в различных формах лекарственных средств.

Отсутствие общей и местной токсичности подтверждено результатами токсикологических исследований.

Побочных эффектов при исследовании токсичности и исследовании повторных доз не выявлено, а результаты исследований также подтверждают отсутствие мутагенности и кластогенности. Парентерально переносимая доза для  $TiO_2$  составляет 21,72 мг/кг массы тела, а для  $SiO_2$  11,39 мг/кг массы тела. Перорально переносимая доза для  $TiO_2$  составляет 2172 мг/кг массы тела, а для  $SiO_2$  1139 мг/кг массы тела (Досье № 488.729.21 17; 488.729.21 19 от 06.07.2010, TOXI COOP Zrt).

Например, соединения металлов, в частности, Fe автоматически попадают в запретную зону для использования в фармацевтике и получения фармацевтических рецептур препаратов. Металлы железа Fe относятся к «тяжелой» группе, считаются «ксенобиотиками», а также не выводятся из организма человека.

Определенное исключение составляет группа драгоценных металлов. Но фактически в этой группе рассматривается только серебро.

Изучение биологических свойств наночастиц серебра показало, что в водной среде (а именно таковой она является в тканях организма) эти частицы находятся в основном в форме оксида. Оксид серебра обладает положительной биологической активностью (антимикробной, противоопухолевой), в частности, благодаря механизму фотокатализа превращения растворенного кислорода воздуха ( $PO_2$ ) в активную форму кислорода (АФК). Однако серебро имеет ряд недостатков: в суспензии возникает агрегация, потери оксидной формы (превращение в каталитически неактивные частицы квазиметалла).

Биологическая инертность кристаллов  $TiO_2$  и частиц  $SiO_2$  общеизвестна, а выраженную и регулируемую биологическую активность они приобретают в ходе специального способа их получения, в результате которого возникают локальные зоны энергетического перегрева (de la Hoz A, Diaz-Ortiz A, Moreno A. *Microwaves in organic synthesis. Thermal and nonthermal microwave effects. Chem Soc Rev. 2005 Feb;34(2): 164-78. doi: 10.1039/b411438h. Epub 2005 Jan 12. PMID: 15672180*), обеспечивающие каталитическую активность для образования активных форм кислорода в теле живого организма.

Каталитические свойства кристаллов и частиц являются уникальными в области создания различных форм лекарственных средств для воздействия на широкий спектр возбудителей заболеваний.

При нормальных условиях кислород воздуха в принципе находится в состоянии кислорода  $O_2$ , такая молекула не способна к участию в

окислительных биологических процессах, для ее активации должна происходить гетерогенная, энергетически стимулированная «триплет-синглетная» конверсия  $^1\text{TO}_2 \rightarrow ^3\text{TO}_2 \rightarrow ^1\text{SO}_2$ , то есть осуществить эту задачу можно только за счет каталитических свойств кристаллов и частиц ( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SiO}_2$ ) посредством передачи дополнительной энергии извне 130-180 кДж/моль, т.е. за счет эндотермической реакции с энтальпией (Janbazi H, Schulz C, Wlokas I, Peukert S. Thermochemistry of Oxygen-Containing Organosilane Radicals and Uncertainty Estimations of Organosilane Group- Additivity Values. J Phys Chem A. 2021 Oct 7; 125(39):8699-871 1. doi: 10.1021/acs.jpca.1c06941. Epub 24 сентября 2021 г. PMID: 34559967).

Получение активного, синглетного кислорода в газообразной среде проще осуществить, например, путем прямого поглощения фотонов.

В жидкой среде такая конверсия не возможна. Необходим иной, особый катализатор – термосенсор выполненный особым способом в виде кристаллов  $\text{TiO}_2$  или частиц  $\text{SiO}_2$ .

Преобразование  $^3\text{TO}_2 \rightarrow ^1\text{SO}_2$ , исходя из 2-х условий:

- Фотосенс ПС должен находиться в гетерофазном состоянии (полимер, суспензия) и для «триплетно-синглетной» конверсии  $^3\text{TO}_2 \rightarrow ^1\text{SO}_2$  иметь дополнительную энергию извне (E), не менее 130-180 кДж/моль.
- Фотокатализатор Photosense PS должен иметь электронно-возбужденную форму молекулы кислорода.
- В растворе это возможно только при катализе реакции через контактный фотокатализатор – фотосенсный ПС, содержащий кристаллы и частицы  $\text{TiO}_2$  и  $\text{SiO}_2$  (КТ).
- На поверхности гетерокристаллов и частиц должны присутствовать энергетические центры (зоны локального перегрева), где молекула кислорода находится в триплетном состоянии;
- При соприкосновении зон указанной энергии становится достаточно для превращения  $^3\text{TO}_2 \rightarrow ^1\text{SO}_2$ ;
- Катализ термозависим: повышение температуры также инициирует процесс превращения  $^3\text{TO}_2 \rightarrow ^1\text{SO}_2$ . Указанная реакция в предлагаемом изобретении впервые получена за счет энергии среды самого организма человека 36,6 °С, а также в частных случаях заболеваний (патологий) для достижения комплексного терапевтического эффекта, когда необходимо проводить фотонную гипертермию, с помощью излучателя электромагнитных волн.

Медиатором в жидкой, водной среде, а именно в тканях организма, может быть плотное, нерастворенное вещество с максимально развитой поверхностью, на которой имеется достаточное количество активных энергетических центров, таких как кристаллы и частицы  $TiO_2$  и  $SiO_2$  (КТ).

Еще одним преимуществом гетерокристаллов и частиц, использующих их в качестве фотокатализаторов, является возможность их активации в широком диапазоне от ультрафиолетового до инфракрасного облучения.

В таблице 5 приведены сравнительные данные для сенсibiliзирующих веществ и кристаллов, и частиц  $TiO_2$ ,  $SiO_2$  (КТ).

Таблица 5

№	Параметры	<b>А. Сенсibiliзирующие вещества на рынке (фотокатализаторы), пигменты (<i>Оксорален, Tookad, Photofrin I, Photofrin II, Визудин</i>)</b>	<b>В. Кристаллы <math>TiO_2</math>, и частицы <math>SiO_2</math> как фотокатализатор синтеза АФК</b>	<b>С. Кристаллы <math>TiO_2</math>, и частицы <math>SiO_2</math> как тепловой сенсор, катализа синтеза АФК</b>
1.	Химическая природа	Макромолекулы	Гетерокристаллы и частицы	Гетерокристаллы и частицы
2.	Собственная окраска	Зелёная или красная	Бесцветны	Бесцветны
3.	Спектральная чувствительность	Узкие полосы в зоне 600 - 700 нм	Вся шкала излучений от 240 до 1100 нм	термосенсибилизатор
4.	Интенсивность фото воздействия (плотность мощности на $1\text{см}^2$ )	0,1 Вт	от 1 Вт и выше	термосенсибилизатор
5.	Глубина воздействия	Поверхность	Объём, а так же таргентен, пример Таблица 6; Фиг 6	Объём, а так же таргентен, пример Таблица 6; Фиг 6
6.	Длительность задержки в тканях	часы-дни	дни – недели, Таблица 6	дни-недели, Таблица 6
7.	Возможность повторного воздействия без дополнительного введения ФС (суммация эффекта)	нет	имеется (многократно) Таблица 6	имеется (многократно) Таблица 6
8.	Токсичность общая	Различная токсичность	Не токсичен, напротив, имеет свойства – абсорбции, гипоаллергенен	Не токсичен, напротив, имеет свойства – абсорбции, гипоаллергенен
9.	Токсичность местная	Фотодерматит	Не токсичен, напротив – абсорбент, гипоаллергенен	Не токсичен, напротив, имеет свойства – абсорбции, гипоаллергенен

10.	Каталитические свойства	фотокатализаторы	Фотокатализатор	Термосенсор катализа синтеза АФК
11.	Комплексообразование с другими лекарственными средствами	Нет	С широким спектром лекарственных средств	С широким спектром лекарственных средств, а так же формирование лекарственных формуляций всех форм применения (EP4272745A1)
12.	Таргетное действие	Неспецифическое	Специфическое, в участках дефицита синтеза АФК	Специфическое, в участках дефицита синтеза АФК
13.	Области применения	Онкология, хирургия	Широкий спектр патологий	Широкий спектр патологий. (Пример 5,6,7,8,9)
14.	Техническое обеспечение	Особые источники света	Лазеры, ультразвуковые, магнитные резонаторы, оборудование гипертермии	Лазеры, ультразвуковые, магнитные резонаторы, оборудование гипертермии
15.	Возможности фотодиагностики	В зоне УФ спектра чувствительных ФС	Флюоресценция* в спектре от 400 до 1100 нм специальные инъекторы, приборы контроля	Флюоресценция*, применение инструментальной медицинской диагностики

Из таблицы видно, что кристаллы и частицы  $TiO_2$  и  $SiO_2$  имеют принципиальные преимущества перед сенсibiliзирующими веществами (фотокатализаторами) пигментами:

- Отсутствие общей токсичности;
- Бесцветность, прозрачность, собственная оптическая плотность;
- Нерастворимость (создание неоднородной суспензионной структуры);
- Большая поверхность контакта со средой;
- Наличие на нем активных энергетических центров (зон локального перегрева);
- Высокая термостойкость – защита от разрушения при лазерном воздействии;
- Максимум каталитической активности в зоне низкой оптической плотности тканей;
- Широкий диапазон спектральной светочувствительности;

Возможность активации синтеза АФК термическим методом при температуре  $36,6^{\circ}C$ .

Действие суспензии на основе указанных кристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния направлено на стимуляцию естественных процессов на

клеточном уровне. Синтезируемый кристаллами или частицами КТ АФК инициирует процесс воздействия на проблемные клетки при использовании в лечебных формах.

Стабильная суспензия кристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния, за счет синтеза регулируемого активного кислорода АФК, в первую очередь, избирательно направляется в проблемные клетки организма, воздействуя на очаги воспаления, как инфекционного, так и неинфекционного характера, в частности, взаимодействуя с мембрано-ассоциированным ферментом НАДФ-Н, иммунными клетками фагоцитами и макрофагами, вызывая в них многочисленные цитоморфологические изменения (вакуоли в цитоплазме, фрагментация мембраны, нарушение митоза), что запускает гибель патогенных клеток по типу апоптоза или некроза (т.к. у патогенных клеток отсутствуют эффективные антиоксидантные ферменты).

Во многих работах показано, что все клетки, образующие интиму кровеносных сосудов, достаточно интенсивно генерируют АФК в ответ как на физические раздражители (например, на пульсирующий ток крови), так и на гормональные факторы, в частности, ангиотензин. На этой модели подробно изучены последствия усиления продукции АФК, вызванной регуляторными факторами.

Хишикава К., Оемар Б.С., Янг З., Люшер Т.Ф. (1997). «Пульсирующее растяжение стимулирует выработку супероксида и активирует ядерный фактор каппа В в гладких мышцах коронарных артерий человека». Исследования кровообращения, 81, 797-803.

Krieger-Brauer HI, Medda PK, Sattel B., Kather H. (2000). Ингибирующее действие изопротеренола на НАДФН-зависимую генерацию  $O_2$  в плазматических мембранах адипоцитов человека опосредовано бетагамма-субъединицами, полученными из G(s).» J Biol Chem, 275(4), 2486-90.

Целенаправленное действие проникновения в проблемные клетки организма, достигая очагов воспаления инфекционной и неинфекционной природы, обусловлено многократным увеличением потребности в кислороде в очагах воспаления.

Пример адресной доставки стабильных дисперсий. На рис. 6 представлен пример исследования проникновения в клетку люминесцентных стабильных дисперсий гетерокристаллов кристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния, меченых родамином на клетках фибробластов мышей. Поглощение

флуоресцентных КТ опухолевыми клетками фибробластов мышей (NIH-3T3). Сверху, слева направо, сверху вниз по времени: конфокальные лазерные флуоресцентные микроскопические изображения показывают, что опухоль поглощает КТ, а затем кристаллы КТ удаляются из клеток.

Проведенные исследования с помощью конфокального лазерного микроскопа показывают, что люминесцирующие кристаллы серии КТ, маркированные родамином, проникают внутрь клетки. Накопление кристаллов первоначально происходит в цитоплазме. Ядра клеток принимают кристаллы в меньшей степени. В левом верхнем участке совмещенного снимка видно обычное трансмиссионное микроскопическое изображение обработанной клетки с видимыми (глубокого черного цвета) кристаллами внутри цитоплазмы. Изображения с микроскопа последовательно регистрировались, обработанные клетки разрезались на слои толщиной в один микрон. Важно отметить, что разрезание апикально-базальных частей клетки показало, что количество люминесцирующих кристаллов падает вплоть до полного удаления.

## **ПРИМЕРЫ**

Примеры получения устойчивой суспензии  $\text{TiO}_2$

### Пример 1

Исходный порошок наноразмерного диоксида титана в виде агрегатов размером 0,5 мкм (модификации анатаза и рутила, взятых в соотношении 10:90) представляет собой белый порошок с характерным запахом бутанола и изобутанола.

Приготовление раствора

500 мл 0,1 N исходного раствора HCl готовят из водного раствора HCl.

Диспергирование:

Взвешивают 100,0 г  $\text{TiO}_2$  с адсорбированной водой (в пересчете на сухую массу). Диспергирование  $\text{TiO}_2$  проводят в 300 мл 0,1 N раствора HCl.

Облучение в ультразвуковой ванне

Для приготовления суспензию облучают в ультразвуковой ванне, работающей на частоте 20-90 кГц (температура ванны: 60°C, время облучения: от 10 до 90 минут).

Испарение дисперсионной среды.

Дисперсную среду упаривают в вакуумно-ротационном испарителе.

В процессе испарения дисперсионной среды в конечном итоге выделяются летучие пары соляной кислоты.

Фильтрация.

Дисперсионная суспензия фильтруется через фильтровальную ткань. МПК 2: Обеспечивается целостность фильтра.

Испарение дисперсионной среды.

Дисперсионную среду испаряют в вакуумно-ротационном испарителе при давлении не более 100 кПа и температуре не более 70°C. В процессе испарения дисперсионной среды с низким pH выделяются летучие пары соляной кислоты. При этом происходит активация поверхности наночастиц  $TiO_2$ , так как химические свойства на поверхности претерпевают существенные изменения. После испарения дисперсионной среды получают сухой активированный порошок  $TiO_2$ .

Порошок активированных частиц  $TiO_2$  направляют в гидродинамический кавитационный гомогенизатор, в который добавляют воду для получения 0,001% - 10% устойчивой суспензии  $TiO_2$  и подвергают дополнительной обработке в течение 10-90 минут.

Стабильность во времени суспензии, полученной таким образом, составляет не менее 24 месяцев. В течение не менее 15 лет изменения оптических свойств не отмечено.

## Пример 2

Исходный порошок наноразмерного диоксида титана (модификации анатаза и рутила, взятых в соотношении 10:90) представляет собой белый порошок в виде агрегатов размером 0,5 мкм с характерным запахом бутанола и изобутанола.

Приготовление раствора - 500 мл 0,1 N исходного раствора HCl готовят из водного раствора HCl.

Диспергирование.

Взвешивают 100,0 г  $TiO_2$  (в пересчете на сухую массу). Диспергирование  $TiO_2$  проводят в 300 мл 0,1 N раствора HCl.

Облучение в ультразвуковой ванне

Для приготовления суспензию облучают в ультразвуковой ванне, работающей на частоте 20-90 кГц (температура ванны: 60°C, время облучения: 1,2 часа).

Фильтрация.

Дисперсионная суспензия фильтруется через фильтровальную ткань. I ПК  
2: Обеспечивается целостность фильтра.

Испарение дисперсионной среды.

Дисперсионную среду испаряют в вакуумно- ротационном испарителе при давлении не более 100 кПа и температуре не более 70°C. В процессе испарения рН дисперсионной среды выделяются летучие пары соляной кислоты. При этом происходит активация поверхности наночастиц  $TiO_2$ , так как химические свойства на поверхности претерпевают существенные изменения. После испарения дисперсионной среды получают сухой активированный порошок  $TiO_2$ .

Порошок активированных частиц  $TiO_2$  направляют в гидродинамический кавитационный гомогенизатор, в который добавляют воду для получения 0,01% - 10% устойчивой суспензии  $TiO_2$  и подвергают дополнительной обработке в течение от 10 до 90 минут (1 минута из 10 литров обработанной суспензии, где содержание зависит от заданных показателей, т.е. 0,001 - 10%).

Стабильность во времени суспензии, полученной таким образом, составляет не менее 24 месяцев. В течение не менее 15 лет изменения оптических свойств не отмечено.

Пример получения устойчивой суспензии  $SiO_2$

Пример 3

255 г исходного нанопорошка диоксида кремния диспергируют в 10 л воды с добавлением 0,0001 Н раствора HCl. Затем растворенный нанопорошок помещают в реакционный сосуд объемом 5000 мл, где диспергирование осуществляют под давлением 900 кПа - 1200 кПа со скоростью 10 л/мин.

Облучение в ультразвуковой ванне

Для приготовления суспензию облучают в ультразвуковой ванне, работающей на частоте 20-90 кГц (температура ванны: 60°C, время облучения: 1,2 часа).

Получена суспензия наночастиц  $SiO_2$  с размером частиц в 95,0% < 250 нм. Содержание диоксида кремния составляет 50 мг/мл.

Реакционную смесь фильтруют через сетчатый фильтр 10 мкм (Sefar Medifab).

После фильтрации весь объем суспензии перекачивают в стеклянную емкость и тщательно закупоривают.

Полученную суспензию помещают в автоклав при температуре 121 °С, время выдержки: 30 мин.

Испарение дисперсионной среды.

Дисперсионную среду испаряют в вакуумно- ротационном испарителе при давлении не более 10 кПа и температуре не более 70°С.

В процессе испарения дисперсионной среды с низким значением pH выделяются летучие пары соляной кислоты. При этом происходит активация поверхности наночастиц SiO<sub>2</sub>, поскольку химические свойства на поверхности претерпевают существенные изменения. После испарения дисперсионной среды получается сухой активированный порошок SiO<sub>2</sub>.

Циркуляция смешанной водной смеси диоксида кремния через подвесное устройство в гидродинамическом кавитационном гомогенизаторе с входным давлением 900 кПа -1200 кПа (предоставлено SCHALI/Prommet/SA) в течение до 90 минут при комнатной температуре.

Внешний вид - белая или серо-белая суспензия, при встряхивании приобретает оранжевый оттенок до прозрачности, легко ресуспендируется.

Размер частиц EP 2.9.31 мин 90,0 число % < 250 нм. Содержание диоксида кремния 50 мг/мл, pH продукта 5,0 - 7,5, динамическая вязкость 0,94 - 1,14 mPas.

Стабильность во времени суспензии, полученной таким образом, составляет не менее 24 месяцев. В течение не менее 15 лет изменения оптических свойств не отмечено.

Настоящее изобретение относится к стабильным суспензиям гетерокристаллов диоксида титана или диоксида кремния, способам получения указанных наносуспензий и применению указанных наносуспензий, обеспечивающим более эффективную доставку биологически активных агентов в кровотоки субъекта. При контакте таких наносуспензий с органом тела, например, с областью полости рта, включая слизистую оболочку щек, соединение всасывается в кровотоки в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать заданную биологическую реакцию. Соответственно, наносуспензии могут быть доставлены с помощью обычного микрофлюидизированного спрея, гидрогеля, топических средств, аэрозоля или жидкости. Доставка может быть осуществлена парентеральным, интратекальным, внутривенным, через слизистые оболочки или любым другим общепризнанным способом доставки лекарственных агентов.

Таким образом, заявлено использование стабильных суспензий гетерокристаллов частиц диоксида титана и диоксида кремния, полученных в

соответствии с разработанным способом, в качестве лекарственных средств, применяемых внутривенно, внутримышечно, перорально, назально, вагинально, ректально, местно и локально (ЛОР).

Особенностью кристаллов является то, что на поверхности акцептор, т.е.  $O_2$ , изначально находится в возбужденном триплетном состоянии, с регулируемой возможностью катализа в АФК, даже в тех случаях, когда температура тела человека  $36,6^{\circ}C$  достаточна для использования в лекарственных формах.

Гетерокристаллы частиц диоксида титана или диоксида кремния характеризуются наличием на поверхности кристалла кислорода  $O_2$ , занимающего до 80% структуры, обладают биологической активностью, обусловленной не только фотокаталитическими свойствами, но и принципом гипертермии, впервые достигнутым за счет температуры человеческого тела  $36,6^{\circ}C$ .

Лекарственные формы на основе кристаллов диоксида титана или диоксида кремния за счет синтеза регулируемого активного кислорода, АФК, в первую очередь, избирательно проникают в патогенные клетки организма, поражая очаги воспаления, как инфекционного, так и неинфекционного характера, в частности, в клетки, использующие фермент НАДФ-Н для образования АФК, фагоциты и макрофаги, вызывая в них многочисленные цитоморфологические изменения (вакуоли в цитоплазме, фрагментация мембраны, нарушение митоза), что запускает апоптоз или некрозный тип гибели патогенных клеток (т.к. патогенные клетки не имеют эффективных антиоксидантных ферментов). Регулируемый активный кислород, АФК, в первую очередь, становятся востребованными в очагах патологий (респираторный взрыв), где потребность в кислороде многократно возрастает.

НАДФ-Н-оксидаза – мембраносвязанный ферментный комплекс, обращенный во внеклеточное пространство плазматической мембраны, а также в мембраны фагосом, используемый нейтрофильными лейкоцитами (иммунные клетки, белые кровяные тельца) для поглощения микроорганизмов, реализуется при иммунном ответе.

НАДФ-Г-оксидаза (НОКС) является одним из основных источников клеточных активных форм кислорода (АФК) и образуется путем катализа.

Стабильная суспензия кристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния обеспечивает индукцию иммунного ответа позвоночных посредством физического или химического взаимодействия с антигенами.

Фотокаталитические свойства гетерокристаллов диоксида титана или диоксида кремния - мобилизация при необратимой реакции на патогены и нормализация продукции АФК в организме человека или животного.

Лабораторные и клинические исследования, когда кислород,  $O_2$ , на кристаллических решетках исходно находится в возбужденном состоянии  $T_3$  в случае использования кристаллов-сенсibilизаторов в составе лекарственных гидрогелей (формы применения: местно, назально, горлово, слизисто, вагинально, ректально, перорально), а также медицинских изделий местного применения в виде гидроколлоидных медицинских пластырей, пропиток для тампонов, впитывающих прокладок, пеленок, пластырей, повязок и т.п., обладающих антимикробным и антисептическим действием, противовоспалительным действием, иммуномодулирующим и адсорбирующим действием в зависимости от формы и способа их применения.

Механизм действия в составе медицинского изделия или геля заключается в том, что при взаимодействии электронно-возбужденного  $O_2$  на поверхности кристаллов или частиц с мембраной образуется клеточный ферментативный комплекс НАДФ-Н АФО.

Экспериментально доказана также эффективность использования стабильных суспензий гетерокристаллов  $TiO_2$  и частиц  $SiO_2$  для адъювантной терапии онкологических заболеваний в сочетании с цитостатиками (Доксорубин, Леналидомид (Ревлимид), Ниволумаб, Ибрутиниб).

Положительный результат продемонстрирован на модели метастазирования в селезенку и печень, первичная опухоль достоверно уменьшается после внутрибрюшинного введения, после совместного введения с цитостатиком. Кроме того, отмечена тенденция к уменьшению метастатических узлов.

Экспериментально доказано использование стабильной суспензии гетерокристаллов частиц диоксида титана или диоксида кремния для приготовления лекарственных средств, применяемых внутривенно, внутримышечно, перорально, назально, вагинально, ректально, местно (ЛОР) или топически, при этом терапевтически важное количество действующего вещества составляет для внутривенного применения от 0,006 мг/мл, внутримышечного применения от 0,01 мг/мл, перорально от 0,01 мг/мл, назально от 0,01 мг/мл, вагинально от 0,01 мг/мл, ректально от 0,01 мг/мл, местного ЛОР применения от 0,01 мг/мл, глазного применения от 0,001 мг/мл, а также медицинских изделий

местного применения в виде гидроколлоидных медицинских пластырей от 0,0003 мг/г. Количество стабильной суспензии, включаемой в лекарственные формы, выбирается в соответствии с общеизвестными принципами фармации, клинической медицины и фармакологии. Обычно имеется в виду терапевтически эффективное количество лекарственного средства. Термин «терапевтически эффективное количество» означает, что фармацевтически эффективное количество рассматривается в отношении, например, фармацевтических препаратов. Фармацевтически эффективное количество — это количество лекарственного средства или фармацевтически активного вещества, достаточное для достижения приемлемой биологической реакции при его применении.

Лечебное средство может быть выполнено в виде ректально-вагинальных свечей, геля, мази, жидкости.

## ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Применяемые разработанные стабильные суспензии в составе лекарственных средств обладает следующими преимуществами:

- Является катализатором энергообменных реакций синтеза АФК в организме;
- Отсутствие общей токсичности;
- Не обладает аллергенными свойствами, является гипоаллергеном;
- Отсутствие вредных токсикологических соединений;
- Гетерогенные суспензионные структуры являются фотокатализаторами, обладающими каталитическими свойствами;
- Обладает противопатогенной противовирусной активностью, препятствуя проникновению вирусов в клетки и способствуя разрушению вирусов с липидной оболочкой за счет повреждения последней.
- Возможно эффективное воздействие на патогены.
- Возможно использование высоких световых мощностей (5 и более Вт/см<sup>2</sup>).
- Возможно ускорение процесса воздействия (до 1-3 мин).
- Отсутствие токсического действия фотокатализатора при фотодинамической терапии (ФДТ) и без нее; Использование стабильных суспензий, полученных разработанным методом, обеспечивает противовирусный терапевтический эффект, противопатогенный терапевтический эффект, сорбционная способность кристаллов и частиц обеспечивает детоксикацию организма, обеспечивает устранение процессов недоокисления в организме живого организма.

## ПРИМЕНЯЕМАЯ СУСПЕНЗИЙ В ФАРМАЦЕВТИКЕ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния, характеризующийся тем, что исходное сырье в виде агрегатов размером более 0,5 мкм смешивают с водным раствором неорганической кислоты, с последующим направлением на диспергирование на первой стадии смешения, после чего полученную водную суспензию подвергают тепловой обработке, затем водную суспензию направляют в роторный испаритель, работающий под давлением не более 100 кПа при температуре не более 70°C для испарения неорганической кислоты с расходом суспензии через роторный испаритель не более 25 л/мин, а затем полученные активированные частицы смешивают с водой в гидродинамическом кавитационном гомогенизаторе с регулируемым пульсационно-волновым режимом до получения стабильной суспензии гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния размером менее 450 нм, и наличием на поверхности решетки до 80% электронно-возбужденного триплетного кислорода  $^3\text{O}_2$  в энергетических центрах, а именно в квантовых точках - зон локального перегрева, обеспечивая каталитическую активность для образования активных форм кислорода в теле живого организма.

2. Способ получения стабильных суспензий гетерокристалла диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.1, отличающийся тем, что полученную водную суспензию гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния направляют на тепловую обработку в ультразвуковую ванну с частотой ультразвука 20-90 кГц и выдерживают при температуре не более 70°C в течение не более 2 часов.

3. Способ получения стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.1, отличающийся тем, что полученные активированные частицы  $\text{TiO}_2$  или  $\text{SiO}_2$  смешивают с водой в гидродинамическом кавитационном гомогенизаторе с регулируемым пульсационно-волновым режимом до получения устойчивой суспензии гетерокристаллов диоксида титана или частиц диоксида кремния с концентрацией в суспензионном состоянии 0,0001 - 10 масс. %.

4. Способ получения стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.1 - п.3, отличающийся тем, что в кавитационном гомогенизаторе поток смешиваемой среды проходит сначала через блок предварительного смешения и далее через блок кавитационной гомогенизации, а затем через блок с возможностью регулирования по потоку дозирования ингредиентов с последующим направлением в блок регулируемого вывода гомогенизированного продукта, подвергнутого пульсационно-волновой гомогенизации, при этом пульсационная камера волнового смешения выполнена с регулируемым отражателем потока смеси, установленным на выходе камеры.

5. Способ получения стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.1 - п.4, отличающийся тем, что получают активированные кристаллы  $\text{TiO}_2$  или частицы  $\text{SiO}_2$  с наличием в структуре кислорода до 80% в метастабильном электронно-возбужденном триплетном состоянии  $^3\text{TiO}_2$ , при этом частицы  $\text{TiO}_2$  имеют дзета-потенциал +30 - +15 мВ, а частицы  $\text{SiO}_2$  имеют дзета-потенциал -20 - -15 мВ и характеризуются наличием сорбционных свойств.

6. Стабильная суспензия гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния, полученная по п.1, характеризующаяся распределением активированных кристаллов диоксида титана размером до 1 нм 0,3 об.%, до 20 нм 5-40 об.%, частиц размером до 80 нм 10-80 об.%, частиц размером до 150 нм 5-30 об.%, частиц размером до 250 нм 5-20 об.%, частиц размером более 250 нм - не более 10 об.%, а также распределением активированных частиц диоксида кремния размером 40-80 нм 10-80 %, частиц размером 80-150 нм 10-80 %, частиц размером 150-250 нм менее 30 %, частиц размером более 250 нм - не более 15 %, и наличием на поверхности решетки до 80% электронно-возбужденного третьей стадии триплетного кислорода  $^3\text{TO}_2$  в энергетических центрах, а именно квантовых точках – зонах локального перегрева, обеспечивая каталитическую активность для образования активных форм кислорода в организме человека.

7. Применение стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния, полученных по п. 6, в лекарственных средствах и в сочетании с другими активными фармацевтическими компонентами внутривенно, внутримышечно, перорально, назально, вагинально, ректально, местно (ЛОР) применение или местно, при этом терапевтически важное количество активного вещества кристаллов или частиц предназначено для применения: внутривенно от 0,006 мг/мл, внутримышечно от 0,01 мг/мл, перорально от 0,01 мг/мл, назально от 0,01 мг/мл, вагинально от 0,01 мг/мл, ректально от 0,01 мг/мл, местно (ЛОР) применение от 0,01 мг/мл, глазное применение от 0,001 мг/мл, топически от 0,0003 мг/мл.

8. Применение стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.6 в отличающаяся тем, что в качестве катализаторов преобразования кислорода из триплетного  $^3\text{TO}_2$  в синглетное  $^1\text{SO}_2$  за счет энергии теплового, в том числе температурного от 36,6°C, воздействия в организме человека и/или фотонной гипертермии и/или волнового и электромагнитного излучения, обеспечивающих получение энергии, необходимой для преобразования кислорода из триплетного в синглетное состояние для синтеза активных форм кислорода в организме человека.

9. Применение стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.6, отличающееся тем, что для индукции образования активных форм кислорода в очагах воспаления в присутствии фермента НАД+ иммунных клеток обеспечивают адресную доставку указанной устойчивой суспензии в зоны локализации воспаления.

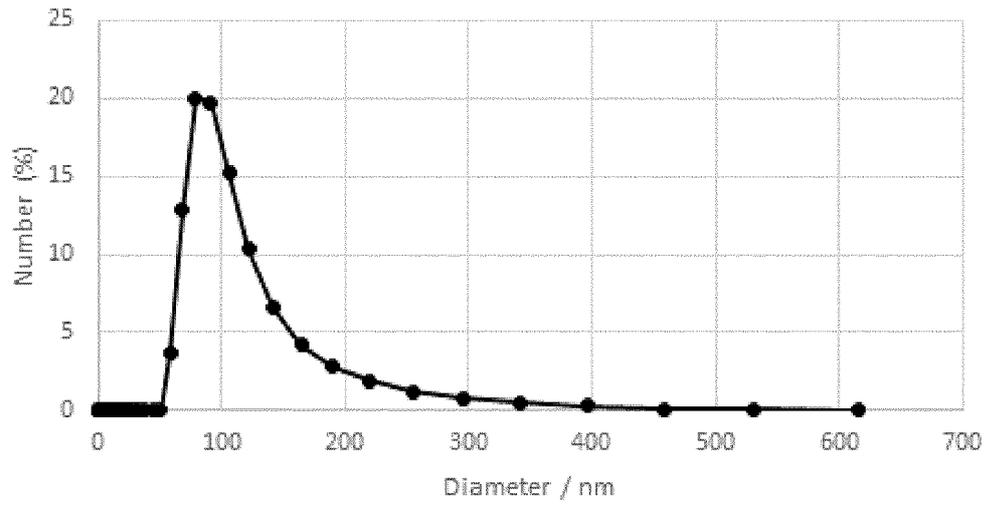
10. Применение стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.6, характеризующееся тем, что обеспечивается противовирусное действие лекарственного средства.

11. Использование стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.6, отличающееся тем, что обеспечивается противовоспалительный эффект лекарственного средства.

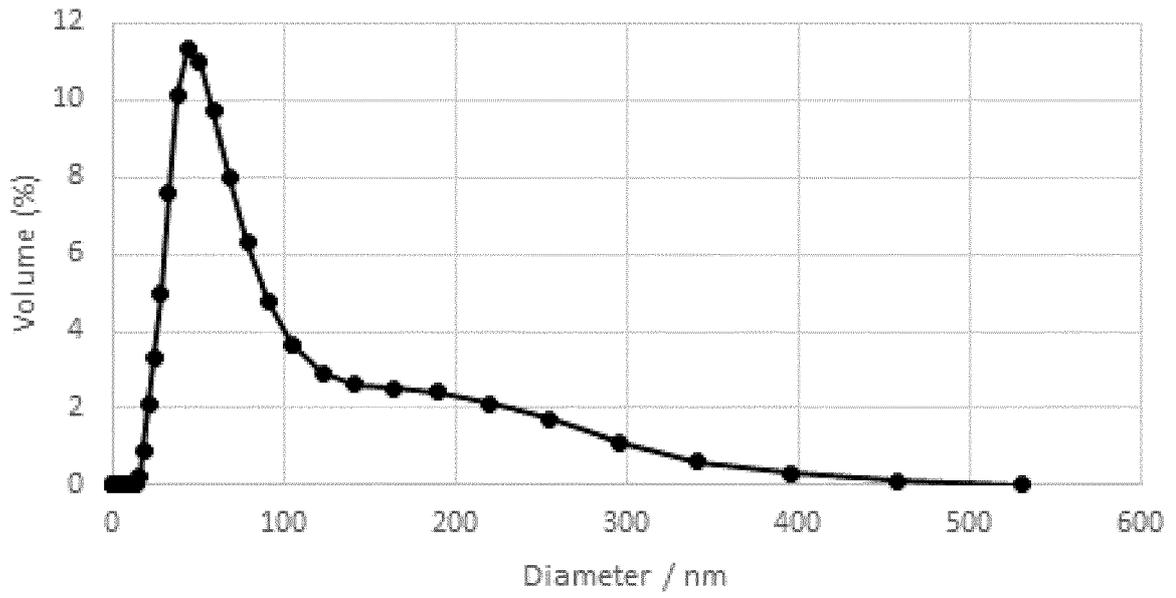
12. Использование стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.6, отличающееся тем, что сорбционная способность кристаллов и частиц в лекарственном средстве обеспечивает детоксикацию организма.

13. Использование стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.6, отличающееся тем, что обеспечивает в лекарственном средстве устранение процессов недоокисления в организме человека.

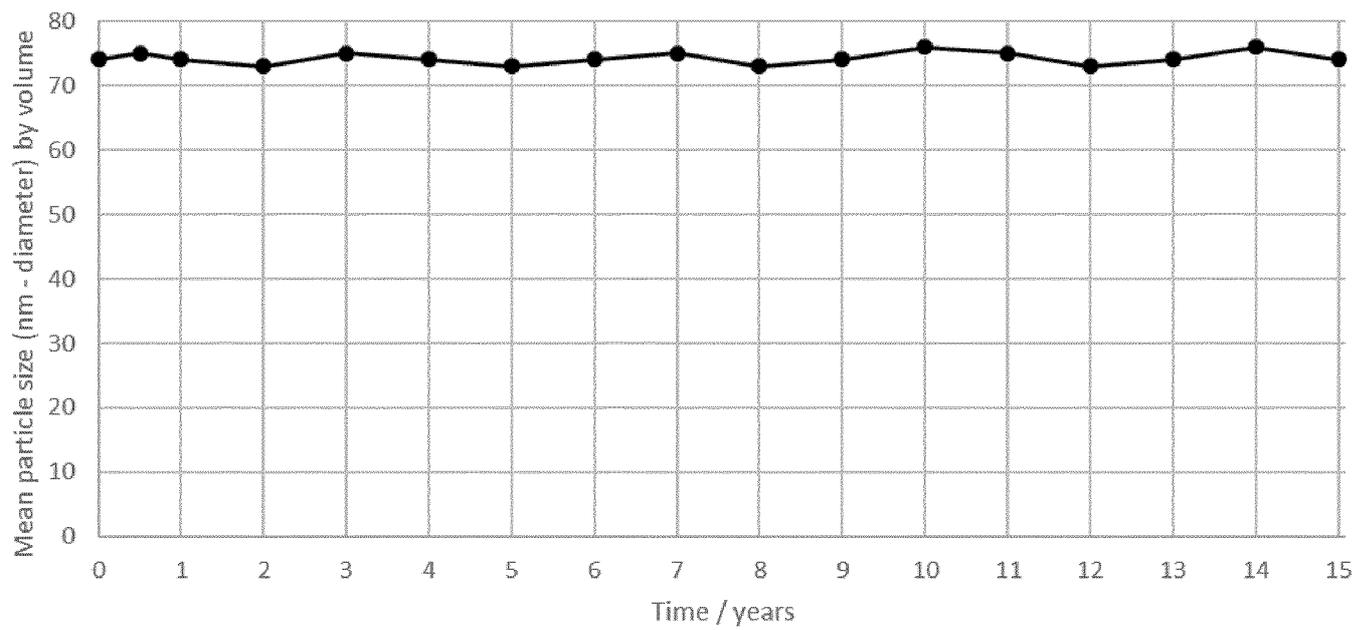
14. Использование стабильных суспензий гетерокристаллов диоксида титана и частиц диоксида кремния по п.6, отличающееся тем, что обеспечивается индукция иммунного ответа позвоночного путем физического или химического взаимодействия с антигенами.



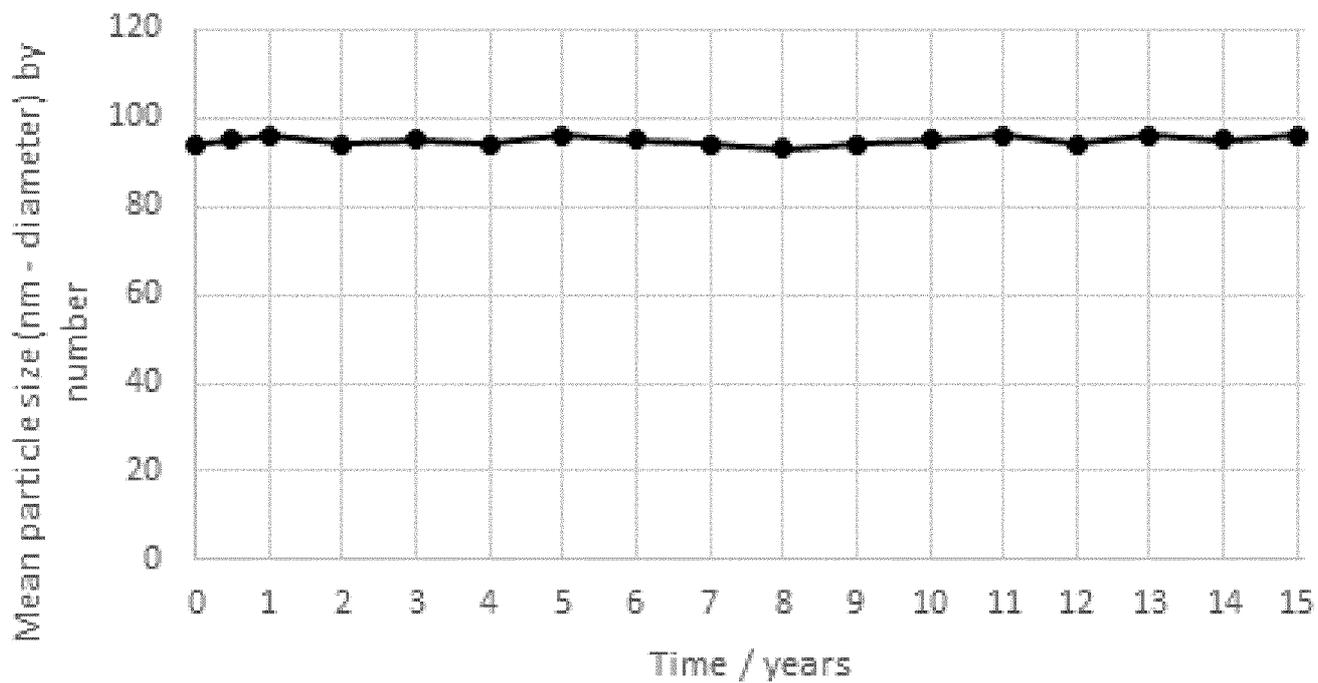
Фиг. 1



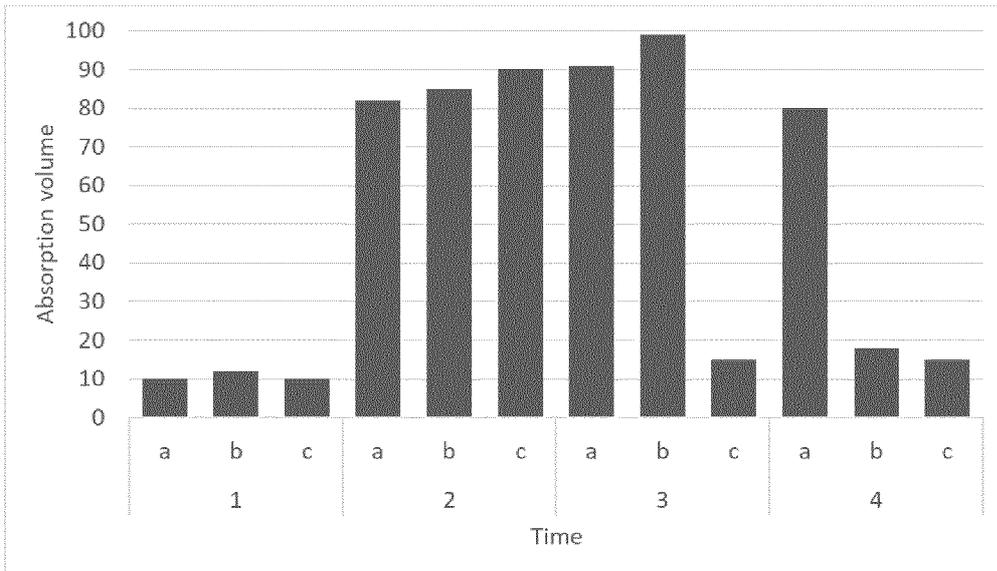
Фиг. 2



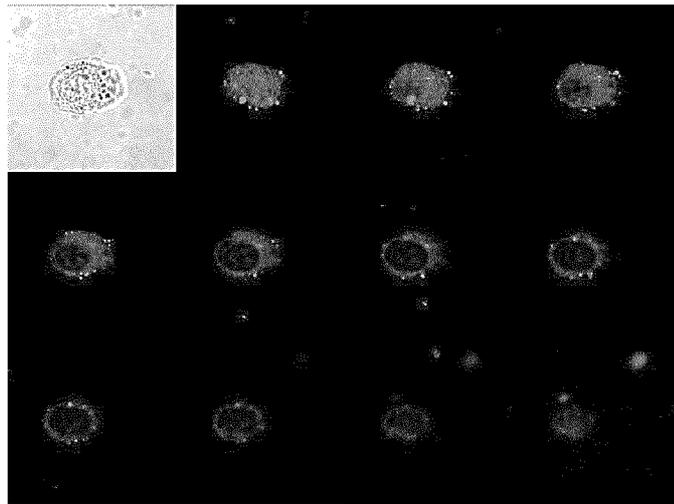
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6