

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
20 сентября 2007 (20.09.2007)

РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2007/105978 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 31/03 (2006.01) A61P 7/08 (2006.01)
A61K 31/02 (2006.01) A61K 8/04 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)

CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2006/000113

(22) Дата международной подачи:

14 марта 2006 (14.03.2006)

(25) Язык подачи:

Русский

(26) Язык публикации:

Русский

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: **ВОРОБЬЁВ Сергей Иванович**
(VOROBUEV, Sergey Ivanovich) [RU/RU]; ул.
Академика Анохина, д. 9, корп. 1, кв. 355, Москва,
119571, Moscow (RU).

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. "Пояснения к кодам и сокращениям", публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня РСТ.

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,

(54) Title: PERFLUOROCARBON GAS TRANSFERRING EMULSION FOR MEDICO-BIOLOGICAL USE, THE COMPOSITION AND THE PRODUCTION METHOD THEREOF A MEDICINAL AGENT

(54) Название изобретения: ПЕРФТОРУГЛЕРОДНАЯ ГАЗОПЕРЕНОСЯЩАЯ ЭМУЛЬСИЯ ДЛЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ: СОСТАВ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Abstract: The invention relates to the medical and biological industry, in particular to the composition, production method and the application of agents based on perfluorocarbon emulsions and used in the form of blood substitutes and other medicinal agents. The aim of said invention is to develop a method and a composition from a mixture of fast (C₈-C₁₀)- and/or slow (C₁₁-C₁₂)- excreting perfluorocarbon types, such as perfluorodecaline (PFD)/ perfluoromethylcyclohexylpyridin (PFDCP), or PFD/perfluorotributylamine (PFTBA), or perfluorooctyl bromide (PFOB)/PFDCP, or PFOB/PFTBA at a ratio ranging from 1/1 to 10/10, respectively; or a mixture of three perfluorocarbon types: two fast-excreting (C₈-C₁₀) and one slow-excreting (C₁₁-C₁₂), or one fast-excreting (C₈-C₁₀) and two slow-excreting (C₁₁-C₁₂) perfluorocarbon types, such as PFOB/ PFD/PFDCP or PFOB/PFD/PFTBA, or PFOB/PFDCP/PFTBA, or PFD/PFDCP/PFTBA at a ratio ranging from 1/1/1 to 10/10/10, respectively; or a mixture of four perfluorocarbon types : two fast-excreting (C₈-C₁₀) and two slow-excreting (C₁₁-C₁₂) perfluorocarbon types, such as PFOB/ PFD/PFDCP/PFTBA at a ratio ranging from 1/1/1 to 10/10/10, respectively. The mixture of perfluorocarbons in emulsion ranging from 1% (0.5 vol.% to 100% (50 vol.%) and having an average particle size of 30-80 nm is emulsified by proxanol-268 from 0.2 to 20% with a molar mass of 6-12 Da and has an acceptable electrolytic solution.

(57) Реферат: Изобретение относится к медико-биологической промышленности и касается состава, способа получения и применения средств на основе перфторуглеродных эмульсий, предназначенных в качестве кровезаменяющих средств и других лечебных средств. Сущность изобретения заключается в создании способа и состава из смеси двух перфторуглеродов: быстро выводящихся (C₈-C₁₀) и (или) медленно выводящихся (C₁₁-C₁₂), как перфтордекалин (ПФД)/перфторметилциклогексилпиридин (ПФМЦП), или ПФД/перфтортрибутил-амин (ПФТБА), или перфтороктилбромид (ПФОБ)/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФТБА, или ПФОБ/ПФД, или ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1 до 10/10, соответственно; или смесь из трех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C₈-C₁₀) и одного медленно выводящегося (C₁₁-C₁₂), или одного быстро выводящегося (C₈-C₁₀) и двух медленно выводящихся (C₁₁-C₁₂), как ПФОБ/ПФД/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФД/ПФТБА, или ПФОБ/ПФМЦП/ПФТБА, или ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10, соответственно; или смесь из четырех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C₈-C₁₀) и двух медленно выводящихся (C₁₁-C₁₂) ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10, соответственно; смесь перфторуглеродов в эмульсии от 1 % (0,5 об.%) до 100 % (50 об.%) со средним размером частиц 30-80 нм, эмульгируется проксанолом-268 от 0,2 % до 20% с мол. масс. 6-12 тыс. Да, имеет приемлемый электролитный раствор.

WO 2007/105978 A1

Перфторуглеродная газопереносящая эмульсия для медико-биологических целей: состав, способ получения и средство для лечения (варианты)

Изобретение относится к медико-биологической промышленности и касается состава, способа получения и применения средств на основе перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, предназначенных для использования в качестве синтетических перфторуглеродных кровезамещающих средств и средств для лечения различных заболеваний, а также в качестве перфузионных, рентгеноконтрастных и косметических средств.

Предшествующий уровень техники

Составы перфторуглеродных эмульсий.

Эмульсии перфторуглеродов – это дисперсия жидкой фазы (перфторуглеродов) распределенная в другой жидкости (воде) - дисперсионной среде. Такая дисперсная система по агрегатному состоянию имеет обозначение Ж/Ж. В перфторуглеродной эмульсии дисперсной средой является полярная жидкость – вода. Перфторуглеродные эмульсии – это прямые эмульсии. Большинство дисперсных систем с жидкой дисперсной средой являются агрегативно-неустойчивыми, т.е. лиофобными, к ним относятся и перфторуглеродные эмульсии - термодинамически неравновесные коллоидные системы.

Свойства дисперсных систем зависят от числа частиц дисперсной фазы. Когда частиц немного и контакт между ними незначителен и частицы способны перемещаться относительно друг друга, такие дисперсные системы являются

свободнодисперсными. Перфторуглеродные эмульсии относятся к свободнодисперсным системам, при этом количество частиц в 1 литре 20% эмульсии перфторуглеродов составляет $1,53 \times 10^{18}$.

В большинстве случаев при создании высокодисперсных систем требуется затрата работы в виде механической энергии. Диспергационный способ, наиболее приемлемый для получения наноэмульсий, основан на механическом методе преодоления межмолекулярных сил. Диспергирование с помощью гомогенизаторов высокого давления вызывает измельчение жидких перфторуглеродов до субмикронных размеров. При этом очень сильно увеличивается дисперсность и образуется дисперсная система, обладающая развитой удельной поверхностью, т.е. при образовании эмульсии в процессе диспергирования двух жидкостей поверхность раздела фаз не уменьшается, а увеличивается. Раздробленность дисперсной фазы сообщает дисперсным системам особые качества, связанные с величиной поверхности раздела между дисперсной фазой и дисперсной средой.

Эффективность гомогенизации, как правило, определяется величиной среднего диаметра частиц получаемой дисперсной фазы. Средний диаметр частиц эмульсии перфторуглеродов зависит от количества циклов диспергации $D_{ср.} = f(N)$.

По своей дисперсности перфторуглеродные эмульсии можно разделить условно в общем виде на два типа – это монодисперсные и полидисперсные эмульсии. Размер полидисперсных эмульсий находится в диапазоне от 0,1 мкм (100 нм) до 10 мкм и выше, что соответствует размеру среднедисперсных и грубодисперсных систем. Размер монодисперсных эмульсий находится в диапазоне от 1 нм (10^{-9} м)

до 100 нм, что соответствует размеру высокодисперсных систем.

Необходимо сформулировать коллоидно-химическое определение перфторуглеродным эмульсиям медико-биологического назначения – *это прямые, концентрированные, высоко- и свободно-дисперсные, гетерогенные термодинамически неустойчивые коллоидные системы, обладающие значительной свободной энергией и огромной поверхностью газообмена (поверхность раздела фаз), в которых дисперсная фаза – нерастворимых монодисперсных наночастиц перфторуглеродов покрыта поверхностно-активным слоем эмульгатора и находится в дисперсной водной структурированной среде во взвешенном состоянии.*

В таком состоянии вещество – наночастицы перфторэмульсии (10^{-8} м) будут обладать особыми свойствами, так как это состояние является особым промежуточным между молекулярными соединениями и ультрадисперсным (коллоидным) состоянием вещества. По структурным признакам область размеров частиц в диапазоне от 10 до 30 нм (10^{-8} м) является уже переходной.

В составах для медико-биологических целей на основе перфторуглеродных эмульсий используют, как правило, одновременно несколько типов перфторуглеродов. Одно из них выбирают из группы (C_8 - C_{10}), содержащих, например, перфтордекалин (ПФД) $C_{10}F_{18}$ или перфтортрипропиламин (ПФТПА) $C_9F_{21}N$, или перфтороктилбромид (ПФОБ) $C_8F_{17}Br$, второе – из группы (C_{11} - C_{12}), содержащей, например, перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) $C_{12}F_{23}N$ или перфтортрибутиламин (ПФТБА) $C_{12}F_{27}N$. Данные перфторуглероды растворяют около 40 об.% кислорода (при $pO_2 = 760$ мм рт. ст.) и 150 - 190 об.% углекислого газа (при $pCO_2 =$

760 мм рт. ст.), вследствие чего, их начали использовать в качестве главного компонента - газоносителя, при создании синтетических кровезамещающих средств. Однако, перфторуглероды не растворимы в воде и в других жидкостях, поэтому их можно использовать только в виде эмульсий с определенным размером перфторуглеродных частиц, покрытых слоем эмульгатора (проксанола или фосфолипида). Чем меньше по размеру частица эмульсии, тем лучше, т.к. эмульсия вводится внутривенно и при крупных размерах частиц, эмульсионные составы могут вызывать эмболию (закупорку) сосудов, а также тяжелые побочные реакции на наличие крупнодисперсных частиц эмульсии. Соединения первого типа быстро (в течение месяца) выводятся из организма, но не обеспечивают достаточной стабильности их эмульсий, соединения же второго типа, напротив, придают эмульсии высокую стабильность, позволяющую хранить их без замораживания, но они в течение нескольких лет не выводятся из организма.

Известен состав эмульсий, содержащих, например, перфтордекалин (ПФД) и перфтортрипропиламин (ПФТПА), эмульгирующие агенты, например, сополимер полиоксиэтилен-пропилена (плуроник F-68, отечественный аналог - проксанол 268), фосфолипиды яичного желтка или соевые фосфолипиды и воду (авторское свидетельство СССР № 797546, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения....", 1981 г., №2). В соответствии с этим составом, концентрация перфторуглеродов составляет 24% в физиологически приемлемой водной среде. К недостаткам данного состава в указанном изобретении следует отнести то, что состав эмульсии имеет достаточно крупнодисперсные по размеру частицы и не может храниться в размороженном виде, а также

наличие тяжелых побочных реакций и не возможность стерилизоваться.

В составе другой 20% эмульсии, приготовленной для медицинских целей на основе ПФД и ПФТПА – Fluosol-DA 20%, японской фирмы, в качестве эмульгатора использовался проксанол и фосфолипиды яичного желтка. Однако, средний диаметр частиц в составе данной эмульсии, был также крупный, в связи с тем, что при высоких температурах в процессе эмульгирования и пастеризации происходит укрупнение частиц эмульсии. Кроме того, частицы, использованных в составе эмульсии перфторуглеродов достаточно быстро укрупняются даже при комнатной температуре (Mitsuno T. et al., “Intake and retention of perfluorochemical substance of Fluosol-DA in res human”, Proceedings of the 5. Int. Sympos. On Oxygen-Carring Colloidal Blood Substituts, Mainz, March, 1981, p.220). Данный состав эмульсии хранится только в замороженном виде, т.к. после 8-12 часов хранения при комнатной температуре происходит укрупнение частиц эмульсии и, в связи с этим, становится невозможным ее клиническое применение. Кроме этого, к недостаткам данного состава в указанном изобретении следует отнести также наличие тяжелых побочных реакций.

Известен состав перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей (патент РФ № 2070033, опубл. в бюлл. “Открытия, изобретения...” в 1996г., №34), в котором имеются перфтордекалин или перфтороктилбромид и перфторметилциклогексилпиперидин в соотношении 2/1 и концентрации от 20 до 40%. Недостаткам данного состава, являются побочные реакции, низкая концентрация перфторуглеродов в эмульсии не выше 40%.

Близок к заявляемому составу состав перфторуглеродной эмульсии для медико-биологических целей (патент РФ № 2122404, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения..." 1998г., №33), в котором имеются перфтордекалин, перфторметилциклогексилпиперидин, перфтороктилбромид, перфтортрибутиламин, эмульгируемые проксанолом-268. Недостаткам данного состава, являются побочные реакции, составляющие около 20% и низкая концентрация перфторуглеродов в эмульсии - не выше 40%.

Наиболее близок к заявляемому составу эмульсия на основе перфторорганических соединений для медико-биологических целей (патент РФ № 2162692, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения..." 10.02.2002г., №4), в которой имеются перфтордекалин, перфторметилциклогексилпиперидин, перфтороктилбромид, перфтортрибутиламин концентрации 1-20%, эмульгируемые 0,4-4,8% проксанолом-268. К недостаткам этого состава относится низкая концентрация перфторуглеродов в эмульсии - не выше 20%, что значительно сужает области применения.

Наиболее близок к заявляемому составу эмульсия на основе перфторорганических соединений для медико-биологических целей (патент РФ № 2199311, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения..." 27.02.2003г., №6), в которой имеются перфтордекалин, перфторметилциклогексилпиперидин концентрации 1-30%, эмульгируемые 0,2-6% проксанола. К недостатком данной эмульсии относится низкая концентрация перфторуглеродов в эмульсионном составе - не выше 30%, что значительно сужает области применения.

Способы получения перфторуглеродных эмульсий.

Наиболее распространенные способы получения эмульсий перфторуглеродов основаны на методах, использующих ультразвук или гомогенизацию на дезинтеграторах под высоким давлением. Для получения эмульсий в промышленных масштабах предпочтителен гомогенизационный способ, т.к. он позволяет получать эмульсии в больших количествах и с лучшими физико-химическими характеристиками, например, улучшенным по размеру распределением частиц (Jean G. Riess and Maurice Le Blanc. Preparation of perfluoro-chemical emulsions for biochemical use: principles, materials and methods. Ellis Horwood Series in Biomedicine, VCH, Blood Substituts, Preparation, Physiology and Medical Applications. 1991. Ch. 5, p.p. 113-115).

Известен способ получения перфторуглеродных эмульсий, содержащих, например, перфтордекалин и перфтортрипропиламин, эмульгирующие агенты, например, сополимер полиоксиэтилен-пропилена (плюроник F-68, отечественный аналог – проксанол-268), фосфолипиды яичного желтка или соевые фосфолипиды и воду (патент СССР № 797546, опубл. в бюлл. “Открытия, изобретения...” 1981г., №2). В соответствии с этим способом, исходную перфторуглеродную эмульсию готовят, перемешивая компоненты в физиологически приемлемой водной среде с помощью гомогенного смесителя или пропеллерной мешалки, затем эмульгируют исходную эмульсию инжектированием в гомогенизаторе высокого давления при давлении от 100 до 500 атм. и температуре до +55 градусов C⁰. Перфторуглеродную смесь эмульгируют через одно экструзионное устройство гомогенизатора до 12 раз (циклов эмульгации). К недостаткам данного изобретения следует отнести то, что перфторуглеродная эмульсия получается при

данном способе достаточно долго (12 циклов эмульгации) низкоконцентрированной (не выше 24%), не может храниться в размороженном виде и невозможность стерилизации эмульсии.

Известен способ получения перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей (патент РФ № 2070033, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения...." 1996г., №34), близкий к заявляемому способу, в котором 12-кратная (12 циклов) эмульгация перфтордекалина или перфтороктилбромида с перфторметилциклогексилпиперидином, проходит в 3-х емкостях. Недостатком выше описанного способа получения перфторуглеродных эмульсий является длительное время получения 12-кратная (циклов) эмульгация, не возможность приготовления высококонцентрированных эмульсий свыше 30-40% и невозможность стерилизации эмульсий.

Известен способ получения перфторуглеродных составов для медицинских целей (патент РФ № 2122404, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения...." 27.11.1998г., №33), близкий к заявляемому способу, в котором за счет 9-кратной (9 циклов) эмульгации и струйно-капельного пропускания многокомпонентной смеси из нескольких перфторуглеродов получают 40% эмульсию. Недостатком выше описанного способа получения перфторуглеродных эмульсий является длительная эмульгация перфторуглеродов - 9 циклов, невозможность получения высококонцентрированной эмульсии (свыше 40%) и невозможность стерилизации эмульсий.

Наиболее близок к заявляемому способу получения эмульсий - способ получения перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей (патент РФ № 2200544, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения...." 20.03.2003г., №8), в котором за счет

9-кратной (9 циклов) эмульгации и струйно-капельного пропускания многокомпонентной смеси перфторуглеродов, состоящей из смеси нескольких перфторуглеродов, через раствор проксанола-268 и через одно экструзионное устройство гомогенизатора, получают 40% эмульсию. Недостатком выше описанного способа создания перфторуглеродных эмульсий является невозможность получения высоко концентрированных эмульсий (свыше 40%) из-за наличия одного экструзионного устройства гомогенизатора, длительное время эмульгации (пример, 10 литров 10 об.% эмульсии производится за 3-4 условных часа), что связано с присутствием всего одного рабочего экструзионного устройства гомогенизатора в котором происходит образование эмульсии. Это приводит к длительному нахождению оператора в стерильном боксе и возможной разстерилизации (осеменению) эмульсии.

Раскрытие изобретения.

Первой задачей предлагаемого изобретения является создание состава многокомпонентных, высоко концентрированных, высоко стабильных перфторуглеродных эмульсий, с различными физико-химическими свойствами, с уменьшенным количеством побочных реакций, с включением физиологически приемлемых и простых электролитных растворов.

Второй задачей предлагаемого изобретения является создание способа получения много компонентных, высоко концентрированных, высоко стабильных, стерилизующихся перфторуглеродных эмульсий с наноразмерным средним диаметром частиц, а также ускорения всего процесса получения

перфторуглеродных эмульсий, что необходимо для производства перфторэмульсий в опытно-промышленных масштабах.

Третьей задачей предлагаемого изобретения является применение разработанного средства на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии в различных медико-биологических областях.

Первая поставленная задача решается тем, что в известном составе на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии для медико-биологических целей, *включающем*: перфторуглероды, эмульгирующий агент и электролитный раствор, *согласно изобретению*, содержит:

смесь из двух перфторуглеродов: быстро выводящихся (C_8 - C_{10}) и/или медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}), как перфтордекалин (ПФД)/перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП), или ПФД/перфтортрибутиламин (ПФТБА), или перфтороктилбромид (ПФОБ)/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФТБА, или ПФОБ/ПФД, или ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1 до 10/10, соответственно; или смесь из трех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C_8 - C_{10}) и одного медленно выводящегося (C_{11} - C_{12}), или одного быстро выводящегося (C_8 - C_{10}) и двух медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}), как ПФОБ/ПФД/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФД/ПФТБА, или ПФОБ/ПФМЦП/ПФТБА, или ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10, соответственно; или смесь из четырех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C_8 - C_{10}) и двух медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}) ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10, соответственно; смесь перфторуглеродов в эмульсии содержит от 1% (0,5 об.%) до 100% (50 об.%). В качестве быстро выводящихся перфторуглеродов (C_8 - C_{10}) используются:

перфтордекалин (ПФД) и перфтороктилбромид (ПФОБ). В качестве медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}) перфторуглеродов используются: перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) и перфтортрибутиламин (ПФТБА). В качестве эмульгирующего агента используется неионогенный блок-сополимер окиси этилена и пропилена - проксанол-268 от 0,2% до 20% с молекулярной массой 6-12 тыс. Да.

Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий содержит: дисперсию частиц от 1 до 100 нанометров в количестве - 88%, от 100 до 200 нанометров - 12%, из них частиц в 200 нм не более 0,1%, при среднем размере частиц эмульсии - 30-80 нанометров.

Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий включает физиологически приемлемый электролитный раствор: NaCl, KCl, $MgCl_2$, $NaHCO_3$, NaH_2PO_4 , D-глюкозу.

Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий *в первом варианте* содержит электролиты: NaCl - 6,0-9,0 г/л; KCl - 0,39-0,45 г/л; $MgCl_2$ - 0,19-0,25 г/л; $NaHCO_3$ - 0,65-0,70 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л; D-глюкозы - 2,0-2,5 г/л (в готовой лекарственной форме).

Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий *во втором варианте* содержит упрощённый вариант электролитов: NaCl - 6,0-9,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л (в готовой лекарственной форме).

Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии в предпочтительном *третьем варианте* содержит: быстро выводящийся перфторуглерод - перфтордекалин (ПФД) - 130-140 г/л; медленно выводящийся перфторуглерод -

перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) - 65-70 г/л; проксанол-268 - 40-42 г/л; электролиты: NaCl - 6,0-9,0 г/л; KCl - 0,39-0,45 г/л; MgCl₂ - 0,19-0,25 г/л; NaHCO₃ - 0,65-0,70 г/л; NaH₂PO₄ - 0,20-0,60 г/л; D-глюкозы - 2,0-2,5 г/л (в готовой лекарственной форме).

Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии в предпочтительном *четвёртом варианте* содержит: быстро выводящийся перфторуглерод - перфтордекалин (ПФД) - 130-140 г/л; медленно выводящийся перфторуглерод - перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) - 65-70 г/л; проксанол-268 - 40-42 г/л; упрощённый вариант электролитов: NaCl - 6,0-9,0 г/л; NaH₂PO₄ - 0,20-0,60 г/л (в готовой лекарственной форме).

Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии в предпочтительном *пятом варианте* содержит: быстро выводящийся перфторуглерод - перфтордекалин (ПФД) - 65-70 г/л; медленно выводящийся перфторуглерод - перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) - 32,5-35 г/л; проксанол-268 - 20-22 г/л; электролиты: NaCl - 6,0-9,0 г/л; KCl - 0,39-0,45 г/л; MgCl₂ - 0,19-0,25 г/л; NaHCO₃ - 0,65-0,70 г/л; NaH₂PO₄ - 0,20-0,60 г/л; D-глюкозы - 2,0-2,5 г/л (в готовой лекарственной форме).

Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии в предпочтительном *шестом варианте* содержит: быстро выводящийся перфторуглерод - перфтордекалин (ПФД) - 65-70 г/л; медленно выводящийся перфторуглерод - перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) - 32,5-35 г/л; проксанол-268 - 20-22 г/л; упрощённый вариант электролитов:

NaCl - 6,0-9,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л (в готовой лекарственной форме).

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии имеет в своём составе до четырёх различных перфторуглеродов с физико-химическими свойствами, меняющимися от крайне липофильных (ПФОВ) до резко выраженных липофобных (ПФТБА).

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии имеет широкий диапазон различных физико-химических и медико-биологических свойств за счёт липофильно-липофобных свойств, входящих в состав перфторуглеродов: быстро выводящихся (ПФОВ, ПФД) и медленно выводящихся (ПФМЦП, ПФТБА), что:

увеличивает эффективность и качество эмульсии; уменьшает внутримолекулярную диффузию; повышает стабильность эмульсии; улучшает эмульгацию; уменьшает токсичность эмульсии; уменьшает количество побочных реакций эмульсии; продлевает сроки хранения эмульсии; расширяет области применения.

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии может использоваться в качестве синтетических перфторуглеродных кровезамещающих средств или средств для лечения различных заболеваний.

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии может использоваться в качестве синтетических перфузионных средств.

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии может использоваться в качестве синтетических рентгеноконтрастных средств.

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии может использоваться для наружного применения в качестве основы водорастворимых лечебных мазей или кремов для нанесения, орошения, смачивания, долго не заживляющих ран, язв, других наружных заболеваний.

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии может использоваться для наружного применения в качестве основы косметических водорастворимых мазей или кремов для ухода за кожей.

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии имеет концентрацию перфторуглеродов в 2,5 раза выше, чем у составов – аналогов, что значительно увеличивает кислородную ёмкость получаемых эмульсий.

Таким образом, все представленные положительные факторы способствует более эффективному и безопасному использованию предлагаемых перфторуглеродных газопереносящих эмульсионных составов в медицине и биологии, расширяют области их применения.

Вторая поставленная задача решается тем, что в известном способе получения перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, *включающем*, получение эмульсии смешиванием суммарного количества перфторуглеродов с эмульгирующим агентом, многократную гомогенизацию полученной смеси на гомогенизаторе высокого давления, *согласно изобретению*, весь процесс приготовления эмульсии проводят:

струйным пропусканием смеси перфторуглеродов через водный раствор эмульгирующего агента до получения требуемого соотношения компонентов по меньшей мере, в двух экструзионных устройствах гомогенизатора высокого давления,

пропуская эмульсию последовательно через основное и дополнительное экструзионное устройство гомогенизатора до 4-5 раз, пропуская эмульсию через буферную ёмкость, расположенную между двумя экструзионными устройствами гомогенизатора и предназначенную для выравнивания давления между устройствами, пропуская эмульсию через основное экструзионное устройство, повышают давление гомогенизации в 2-3 раза по сравнению с давлением в дополнительном экструзионном устройстве, пропуская эмульсию через буферную и основную ёмкость, осуществляют подачу углекислого газа. Для получения эмульсий используется давление в обоих экструзионных устройствах от 120 до 1500 кг/см² и смесь из двух перфторуглеродов: быстро выводящихся (C₈-C₁₀) и/или медленно выводящихся (C₁₁-C₁₂), как перфтордекалин (ПФД)/перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП), или ПФД/перфтортрибутиламин (ПФТБА), или перфтороктилбромид (ПФОБ)/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФТБА, или ПФОБ/ПФД, или ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1 до 10/10, соответственно; или смесь из трех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C₈-C₁₀) и одного медленно выводящегося (C₁₁-C₁₂), или одного быстро выводящегося (C₈-C₁₀) и двух медленно выводящихся (C₁₁-C₁₂), как ПФОБ/ПФД/ПФМЦП или ПФОБ/ПФД/ПФТБА, или ПФОБ/ПФМЦП/ПФТБА, или ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10 соответственно; или смесь из четырех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C₈-C₁₀) и двух медленно выводящихся (C₁₁-C₁₂) ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10 соответственно; в полученную эмульсию добавляют необходимое количество электролитов и подвергают лекарственную форму эмульсии фильтрации и стерилизации с

помощью динамической ультрафильтрации. После стерилизационной динамической ультрафильтрации эмульсия имеет максимальный размер частиц не более 200 нанометров при среднем размере частиц 30-80 нм.

Краткое описание рисунка

Изобретение поясняется схемой (фиг.1) процесса, предназначенного для осуществления способа получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии, на которой изображена гомогенизационная система, *состоящая из:*

верхней (перфторуглеродной) ёмкости 1 для смеси перфторуглеродов; трубопровода 2, соединяющего ёмкость 1 с нижней (основной) ёмкостью 3; трубопровода 4, соединяющего ёмкости 1 и 3 с основным экструзионным устройством гомогенизатора 5; трубопроводов 6 и 8, соединяющих основное экструзионное устройство 5 и буферную ёмкость 7 и дополнительное экструзионное устройство 9; трубопровода 10, соединяющего основную ёмкость 3; трубопровода 11, соединяющего системы фильтрации 12 и стерилизации 13; трубопровода 14, соединяющего расфасовочную ёмкость 15.

Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии *осуществляется* следующим образом:

для получения предэмульсии (микронных размеров), смесь перфторуглеродов поступает струйно из верхней (перфторуглеродной) ёмкости 1 по трубопроводу 2 в нижнюю (основную) ёмкость 3 с эмульгирующим агентом - проксанолом-268 и через трубопровод 4 предэмульсия поступает в основное экструзионное устройство 5 гомогенизатора высокого давления, где устанавливается высокое «ударное» давление от 360 до 1500 кг/см². Затем предэмульсия из основного экструзионного

устройства 5, поступает через трубопровод 6 в буферную ёмкость 7, выравнивающую давление между экструзионными устройствами, из ёмкости 7 через трубопровод 8 эмульсия поступает в дополнительное экструзионное устройство 9 гомогенизатора высокого давления, в котором установлено давление гомогенизации в 2-3 раза ниже чем в основном экструзионном устройстве. Из дополнительного экструзионного устройства предэмульсия поступает через трубопровод 10 в основную ёмкость 3. Первый цикл получения предэмульсии замкнулся: предэмульсия вместо одной гомогенизационной обработки («раздробления» до наноразмеров) в основном экструзионном устройстве получила дополнительную (вторую) равноценную обработку («раздробление») в дополнительном экструзионном устройстве, что сокращает время приготовления наноразмерной эмульсии. После второго цикла эмульгации, полностью аналогичного первому циклу, начинается третий цикл эмульгации и т.д. до 5 циклов. В течение всего процесса получения наноэмульсии осуществляют поддув углекислого газа в ёмкости и поддержание температуры от $+15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в обоих экструзионных устройствах. После получения наноразмерной перфторуглеродной эмульсии её смешивают в основной ёмкости 3 с электролитами для получения готовой лекарственной формы. Затем лекформа эмульсии поступает в фильтрационную 12 и стерилизационную камеры 13, для фильтрации и стерилизации, с последующим поступлением готовой лекарственной формы эмульсии в ёмкость 15 для розлива во флаконы.

Предложенный способ получения перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, позволяет создавать

многокомпонентные эмульсии, что улучшает физико-химические и медико-биологические свойства, увеличивает эффективность эмульсии.

Предложенный способ получения перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, позволяет создавать высококонцентрированные эмульсии, что увеличивает области применения и количество выпускаемой лекарственной формы.

Предложенный способ получения перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, позволяет создавать высокостабильные эмульсии, что увеличивает качество и уровень безопасного применения.

Предложенный способ получения перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, позволяет создавать стерилизующиеся эмульсии, что увеличивает качество и уровень безопасного применения.

Предложенный способ получения перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, позволяет создавать наноразмерные эмульсии 30-80 нанометров, что увеличивает качество и эффективность применения, уменьшает количество побочных реакций.

Предложенный способ создания перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, позволяет сократить время получения эмульсии в ~ 2 раза за счёт уменьшения циклов эмульгации в сравнении со способами-аналогами с 9-12 до 4-5, что увеличивает количество выпускаемой лекарственной формы эмульсии и повышает уровень качества и безопасности применения эмульсии.

В предложенном способе получения перфторуглеродных газопереносящих эмульсий, кроме выше перечисленных факторов, имеется другое важное преимущество: в заявляемом способе оператор, готовящий эмульсию, находится в стерильном боксе в два раза меньше, чем в способе-аналоге. Длительное пребывание в боксе может негативно сказаться на действиях оператора, и последующих его ошибках при технологических операциях. Кроме этого, происходит экономия, как человеческих, так и энерго-сырьевых ресурсов.

Разработанный способ может уверенно применяться не только в лабораторных условиях, но и в промышленном производстве перфторуглеродных газопереносящих эмульсий для получения промышленных партий синтетических перфторуглеродных кровезамещающих препаратов и других лечебных средств.

Подробное описание изобретения.

Получение состава.

Пример 1. Получение состава 1% (0,5 об.%) эмульсии перфторуглеродов ПФД/ПФМЦП.

Состав на основе перфторуглеродной смеси ПФД/ПФМЦП (соотношение 2:1) в количестве 20 мл, содержащий навески (жидкие) 26 г ПФД и 13 г ПФМЦП, смешивали с 80 мл водного раствора проксанола-268, содержащего 8 грамм сухого эмульгатора. Удельная плотность перфторуглеродов ~ 2. Полученную смесь перфторуглеродов и проксанола-268 пропускали через два экструзионных устройства гомогенизатор высокого давления. После этого в полученную

перфторуглеродную эмульсию добавляли упрощённый вариант электролитного раствора до нужной концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 1% (0,5 об.%); ПФД - 6,5 г/л; ПФМЦП - 3,25 г/л; проксанол-268 - 2,0 г/л; NaCl - 6,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л.

Полученный перфторуглеродный состав можно использовать в качестве кровезамещающего средства при внутривенном и внутриаrтериальном введении, при пероральном, внутривполостном, внутреннем и наружном применении.

Пример 2. Получение состава 20% (10 об.%) эмульсии перфторуглеродов ПФД/ПФМЦП.

Состав на основе перфторуглеродной смеси ПФД/ПФМЦП (соотношение 2:1) в количестве 200 мл, содержащий навески (жидкие) 260 г ПФД и 130 г ПФМЦП, смешивали с 800 мл водного раствора проксанола-268, содержащего 80 грамм сухого эмульгатора. Полученную смесь перфторуглеродов и проксанола-268 пропускали через два экструзионных устройства гомогенизатор высокого давления. После этого в полученную перфторуглеродную эмульсию добавляли электролитный раствор до нужной концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 20% (10 об.%); ПФД - 130 г/л; ПФМЦП - 65 г/л; проксанол-268 - 40 г/л; NaCl - 6,0 г/л; KCl -

0,39 г/л; MgCl_2 - 0,19 г/л; NaHCO_3 - 0,65 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л;
D-глюкозы - 2,0 г/л.

Полученный перфторуглеродный состав можно использовать в качестве кровезамещающего средства при внутривенном и внутриартериальном введении, при пероральном, внутриполостном, внутреннем и наружном применении.

Пример 3. Получение состава 30% (15 об.%) эмульсии перфторуглеродов ПФД/ПФМЦП.

Состав на основе перфторуглеродной смеси ПФД/ПФМЦП (соотношение 2:1) в количестве 300 мл, содержащий навески (жидкие) 400 г ПФД и 200 г ПФМЦП, смешивали с 700 мл водного раствора проксанола-268, содержащего 120 грамм сухого эмульгатора. Полученную смесь перфторуглеродов и проксанола-268 пропускали через два экструзионных устройства гомогенизатор высокого давления. После этого в полученную перфторуглеродную эмульсию добавляли упрощённый электролитный раствор до нужной концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 30% (15 об.%; ПФД - 200 г/л; ПФМЦП - 100 г/л; проксанол-268 - 60 г/л; NaCl - 6,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л.

Полученный перфторуглеродный состав можно использовать в качестве кровезамещающего средства при внутривенном и внутриартериальном введении, при пероральном, внутриполостном, внутреннем и наружном применении.

Пример 4. Получение состава 80% (40 об.%) эмульсии перфторуглеродов ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА

Состав на основе перфторуглеродной смеси ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 10/1/1/1) в количестве 400 мл, содержащий навески (жидкие) ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляли, соответственно, 617/61/61/61 грамма. Смесь перфторуглеродов смешивали с 600 мл водного раствора проксанола-268, содержащего 160 грамм сухого эмульгатора. Полученную смесь перфторуглеродов и проксанола-268 пропускали через два экструзионных устройства гомогенизатор высокого давления. После этого в полученную перфторуглеродную эмульсию добавляли электролиты до нужной концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 10/1/1/1) - 80% (40 об.%; ПФОБ - 617 г/л; ПФД - 61 г/л; ПФМЦП - 61 г/л; ПФТБА - 61 г/л; проксанол-268 - 160 г/л; NaCl - 6,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л.

Полученный перфторуглеродный состав можно использовать в качестве рентгеноконтрастного средства при внутривенном и внутриартериальном введении, при пероральном, внутриволостном, внутривенном применении.

Пример 5. Получение состава 100% (50 об.%) эмульсии перфторуглеродов ПФД/ПФМЦП.

Состав на основе перфторуглеродной смеси ПФД/ПФМЦП (соотношение 2:1) в количестве 500 мл, содержащий навески (жидкие) 666 г ПФД и 333 г ПФМЦП, смешивали с 500 мл водного раствора проксанола-268, содержащего 200 грамм сухого

эмульгатора. Удельная плотность перфторуглеродов ~ 2 . Полученную смесь перфторуглеродов и проксанола-268 пропускали через два экструзионных устройства гомогенизатор высокого давления. После этого в полученную перфторуглеродную эмульсию добавляли электролиты до нужной концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 100% (50 об.%); ПФД - 666 г/л; ПФМЦП - 333 г/л; проксанол-268 - 200 г/л; NaCl - 6,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л.

Полученный перфторуглеродный состав можно использовать при наружном применении, как мазь или крем в медицинских и косметических целях.

Подробное описание изобретения.

Способ получения.

Пример 6. Способ получения 1% (0,5 об.%) перфторуглеродной эмульсии ПФД/ПФМЦП.

Перфторуглеродная смесь ПФД/ПФМЦП в количестве 200 мл, в соотношение ПФД/ПФМЦП 2/1, содержащей навески (жидкие) составляющие 260 г ПФД и 130 г ПФМЦП, смешивали с 800 мл раствора проксанола-268, содержащего 80 грамм сухого эмульгатора. Удельная плотность перфторуглеродов ~ 2 .

Для получения предэмульсии (микронных размеров) смесь перфторуглеродов поступает струйно из верхней (перфторуглеродной) ёмкости 1 по трубопроводу 2 в нижнюю (основную) ёмкость 3 с эмульгирующим агентом – проксанолом-268 и через трубопровод 4 предэмульсия поступает в основное

экструзионное устройство 5 гомогенизатора высокого давления, где устанавливается высокое «ударное» давление от 360 до 1500 кг/см². Затем предэмульсия из основного экструзионного устройства 5, поступает через трубопровод 6 в буферную ёмкость 7, выравнивающую давление между экструзионными устройствами, из ёмкости 7 через трубопровод 8 эмульсия поступает в дополнительное экструзионное устройство 9 гомогенизатора высокого давления, в котором установлено давление гомогенизации в 2-3 раза ниже чем в основном экструзионном устройстве. Из дополнительного экструзионного устройства предэмульсия поступает через трубопровод 10 в основную ёмкость 3. Первый цикл получения предэмульсии замкнулся: предэмульсия вместо одной гомогенизационной обработки («раздробления» до наноразмеров) в основном экструзионном устройстве получила дополнительную (вторую) равноценную обработку («раздробление») в дополнительном экструзионном устройстве, что в 2 раза сокращает время приготовления наноразмерной эмульсии. После второго цикла эмульгации, полностью аналогичного первому циклу, за исключением давления гомогенизации, начинается третий цикл эмульгации и т.д. до 5 циклов. В течение всего процесса получения наноземульсии осуществляют поддув углекислого газа и поддержание температуры от +15 С⁰ до +60 С⁰ в ёмкостях и в обоих экструзионных устройствах. После получения наноразмерной перфторуглеродной эмульсии её смешивают в основной ёмкости 3 с электролитами для получения готовой лекарственной формы. Затем лекформа эмульсии поступает в фильтрационную 12 и стерилизационную камеры 13, для фильтрации и/или стерилизации, с последующим поступлением

готовой лекарственной формы эмульсии в ёмкость 15 для розлива во флаконы.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 1% (0,5 об.%); ПФД - 6,5 г/л; ПФМЦП - 3,25 г/л; проксанол-268 - 2,0 г/л; NaCl - 6,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л. Количество циклов эмульгации - 5, при среднем размере частиц - 60 нанометров. После 3-х кратной заморозки/разморозки эмульсия стабильна, средний размер частиц составлял - 80 нм. Реактогенность эмульсии не превышала 5%.

Пример 7. Способ получения 20% (10 об.%) перфторуглеродной эмульсии ПФД/ПФМЦП.

Перфторуглеродная смесь ПФД/ПФМЦП в количестве 200 мл, в соотношение ПФД/ПФМЦП 2/1, содержащей навески (жидкие) составляющие 260 г ПФД и 130 г ПФМЦП, смешивали с 800 мл раствора проксанола-268, содержащего 80 грамм сухого эмульгатора. Удельная плотность перфторуглеродов ~ 2. После этого полученную смесь перфторуглеродов и проксанола обрабатывали так же, как описано в примере 1. В полученную эмульсию добавляли электролиты до требуемой концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 20% (10 об.%); ПФД - 130 г/л; ПФМЦП - 65 г/л; проксанол-268 - 40 г/л; NaCl - 6,0 г/л; KCl - 0,39 г/л; MgCl_2 - 0,19 г/л; NaHCO_3 - 0,65 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л; D-глюкозы - 2,0 г/л. Количество циклов эмульгации - 5, при среднем размере частиц - 60 нм. После 3-х кратной заморозки/разморозки эмульсия стабильна, средний размер

частиц составлял – 80 нм. Реактогенность эмульсии не превышала 6%.

Пример 8. Способ получения 30% (15 об.%) перфторуглеродной эмульсии ПФД/ПФМЦП.

Перфторуглеродная смесь ПФД/ПФМЦП (соотношение 2:1) в количестве 300 мл, содержащий навески (жидкие) 400 г ПФД и 200 г ПФМЦП, смешивали с 700 мл водного раствора проксанола-268, содержащего 120 грамм сухого эмульгатора. Удельная плотность перфторуглеродов ~ 2. После этого полученную смесь перфторуглеродов и проксанола-268 обрабатывали так же, как описано в примере 1. В полученную эмульсию добавляли электролиты до требуемой концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 30% (15 об.%); ПФД - 200 г/л; ПФМЦП - 100 г/л; проксанол-268 - 60 г/л; NaCl - 6,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л. Количество циклов эмульгации - 5, при среднем размере частиц - 70 нм. После 3-х кратной заморозки/разморозки эмульсия стабильна, средний размер частиц составлял - 80 нм. Реактогенность эмульсии не превышала 6%.

Пример 9. Способ получения 80% (40 об.%) перфторуглеродной эмульсии ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА.

Перфторуглеродная смесь ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 10/1/1/1) в количестве 400 мл, содержащий навески (жидкие) ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляли, соответственно, 617/61/61/61 грамма. Смесь перфторуглеродов смешивали с 600 мл водного раствора проксанола-268, содержащего 160 грамм сухого эмульгатора. Удельная плотность

перфторуглеродов ~ 2 . После этого полученную смесь перфторуглеродов и проксанола-268 обрабатывали так же, как описано в примере 1. В полученную эмульсию добавляли электролиты до требуемой концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 10/1/1/1) - 80% (40 об.%); ПФОБ - 617 г/л; ПФД - 61 г/л; ПФМЦП - 61 г/л; ПФТБА - 61 г/л; проксанол-268 - 160 г/л; NaCl - 6,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л. Количество циклов эмульгации - 5, при среднем размере частиц - 70 нм. После 3-х кратной заморозки/разморозки эмульсия стабильна, средний размер частиц составлял - 80 нм.

Пример 10. Способ получения 100% (50 об.%) перфторуглеродной эмульсии ПФД/ПФМЦП.

Перфторуглеродная смесь ПФД/ПФМЦП (соотношение 2:1) в количестве 500 мл, содержащий навески (жидкие) 666 г ПФД и 333 г ПФМЦП, смешивали с 500 мл водного раствора проксанола-268, содержащего 200 грамм сухого эмульгатора. Удельная плотность перфторуглеродов ~ 2 . После этого полученную смесь перфторуглеродов и проксанола-268 обрабатывали так же, как описано в примере 1. В полученную эмульсию добавляли электролиты до требуемой концентрации.

Конечная рецептура (лекарственная форма) перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 100% (50 об.%); ПФД - 666 г/л; ПФМЦП - 333 г/л; проксанол-268 - 200 г/л; NaCl - 6,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20 г/л. Количество циклов эмульгации - 5, при среднем размере частиц - 70 нм. После 3-х кратной

заморозки/разморозки эмульсия стабильна, средний размер частиц составлял - 80 нм.

Таблица 1.

Некоторые физико-химические и медико-биологические характеристики перфторуглеродных газопереносящих эмульсий

Показатели	Состав-аналог Fluosol-DA	Состав-аналог 1, патент № 2162692	Состав-аналог 2, патент № 2199311	Заявляемый состав:
	<i>Распределение частиц (%)</i>			
менее 0,1 мкм	39, 2	87,1	87,1	88,0
0,1 – 0,2 мкм	53, 0	12,6	12,9	12,0
0,2 – 0,3 мкм	5,9	0,3	—	—
0,3 – 0,4 мкм	1,5	—	—	—
0,4 – 0,5 мкм	0,4	—	—	—
	<i>Другие показатели</i>			
Стерилизация	нет	нет	стерилизуется	стерилизуется
Побочные реакции (%)	не известно	10	6	5-6
Количество циклов гомогенизации	не известно	12 раз	9 раз	5 раз
Содержание ПФОС	20%	до 20%	до 30%	до 100%
Время на приготовление 10 л. эмульсии	не известно	4 час.	3 час.	1,5 час.
Количество экструзионных устройств (шт.)	1	1	1	2

Формула изобретения

1. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий для медико-биологических целей (варианты), *включающий*: перфторуглероды, эмульгирующий агент и электролитный раствор, *отличающийся* тем, что содержит:

- смесь из двух перфторуглеродов: быстро выводящихся (C_8 - C_{10}) и/или медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}), как перфтордекалин (ПФД)/перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП), или ПФД/перфтортрибутиламин (ПФТБА), или перфтороктилбромид (ПФОБ)/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФТБА, или ПФОБ/ПФД, или ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1 до 10/10, соответственно;

- или смесь из трех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C_8 - C_{10}) и одного медленно выводящегося (C_{11} - C_{12}), или одного быстро выводящегося (C_8 - C_{10}) и двух медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}), как ПФОБ/ПФД/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФД/ПФТБА, или ПФОБ/ПФМЦП/ПФТБА, или ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10, соответственно;

- или смесь из четырех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C_8 - C_{10}) и двух медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}) ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10, соответственно,

2. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий по п.1, *отличающийся* тем, что в качестве быстро выводящихся перфторуглеродов (C_8 - C_{10}) используются: перфтордекалин (ПФД) и перфтороктилбромид (ПФОБ).

3. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий по п.1, *отличающийся* тем, что в качестве медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}) перфторуглеродов используются: перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) и перфтортрибутиламин (ПФТБА).

4. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий по п.1, *отличающийся* тем, что содержание перфторуглеродов в эмульсии составляет от 1% (0,5 об.%) до 100% (50 об.%).

5. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий по п.1, *отличающийся* тем, что дисперсия частиц от 1 до 100 нанометров составляет - 88%, от 100 до 200 нанометров - 12%, из них частиц в 200 нм не более 0,1%, при среднем размере частиц эмульсии - 30-80 нанометров.

6. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий по п.1, *отличающийся* тем, что в качестве эмульгирующего агента используется неионогенный блок-сополимер окиси этилена и пропилена - проксанол-268 от 0,2% до 20% с молекулярной массой 6-12 тыс. Да.

7. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий по п.1, *отличающийся* тем, что физиологически приемлемый электролитный раствор включает: NaCl, KCl, $MgCl_2$, $NaHCO_3$, NaH_2PO_4 , D-глюкозу.

8. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсий по п.1, *отличающийся* тем, что в первом варианте электролитный раствор содержит: NaCl - 6,0-9,0 г/л; KCl - 0,39-0,45 г/л; $MgCl_2$ - 0,19-0,25 г/л; $NaHCO_3$ - 0,65-0,70 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л; D-глюкозы - 2,0-2,5 г/л (в готовой лекарственной форме).

9. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.1, *отличающийся* тем, что во втором варианте электролитный раствор содержит: NaCl - 6,0-9,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л (в готовой лекарственной форме).

10. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.1, *отличающийся* тем, что в предпочтительном третьем варианте содержит: быстро выводящийся перфторуглерод - перфтордекалин (ПФД) - 130-140 г/л; медленно выводящийся перфторуглерод - перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) - 65-70 г/л; проксанол-268 - 40-42 г/л; электролитный раствор: NaCl - 6,0-9,0 г/л; KCl - 0,39-0,45 г/л; MgCl_2 - 0,19-0,25 г/л; NaHCO_3 - 0,65-0,70 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л; D-глюкозы - 2,0-2,5 г/л (в готовой лекарственной форме).

11. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.1, *отличающийся* тем, что в предпочтительном пятом варианте содержит: быстро выводящийся перфторуглерод - перфтордекалин (ПФД) - 130-140 г/л, медленно выводящийся перфторуглерод - перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) - 65-70 г/л, проксанол-268 - 40-42 г/л, электролитный раствор: NaCl - 6,0-9,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л (в готовой лекарственной форме).

12. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.1, *отличающийся* тем, что в предпочтительном четвёртом варианте содержит: быстро выводящийся перфторуглерод - перфтордекалин (ПФД) - 65-70 г/л; медленно выводящийся перфторуглерод - перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) - 32,5-35 г/л; проксанол-268 - 20-22 г/л; электролитный раствор: NaCl - 6,0-9,0 г/л; KCl - 0,39-0,45 г/л; MgCl_2 - 0,19-0,25

г/л; NaHCO_3 - 0,65-0,70 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л; D-глюкозы - 2,0-2,5 г/л (в готовой лекарственной форме).

13. Состав перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.1, *отличающийся* тем, что в предпочтительном шестом варианте содержит: быстро выводящийся перфторуглерод – перфтордекалин (ПФД) - 65-70 г/л, медленно выводящийся перфторуглерод - перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) - 32,5-35 г/л, проксанол-268 - 20-22 г/л, электролитный раствор: NaCl - 6,0-9,0 г/л; NaH_2PO_4 - 0,20-0,60 г/л (в готовой лекарственной форме).

14. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии для медико-биологических целей, *включающий*: получение эмульсии смешиванием суммарного количества перфторуглеродов с эмульгирующим агентом, многократную гомогенизацию полученной смеси на гомогенизаторе высокого давления, *отличающийся* тем, что весь процесс приготовления эмульсии проводят:

по меньшей мере, в двух экструзионных устройствах высокого давления, пропуская эмульсию последовательно через основное и дополнительное экструзионное устройства, пропуская эмульсию через буферную ёмкость, расположенную между двумя экструзионными устройствами и предназначенную для выравнивания давления между устройствами, пропуская эмульсию через основное экструзионное устройство, повышают давление гомогенизации в 2-3 раза по сравнению с давлением в дополнительном экструзионном устройстве, пропуская эмульсию через буферную ёмкость, осуществляют подачу углекислого газа;

15. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что получают эмульсию струйным пропусканием смеси перфторуглеродов через водный раствор эмульгирующего агента до получения требуемого соотношения компонентов;

16. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что получают эмульсию под давлением в обоих экструзионных устройствах от 120 до 1500 кг/см²;

17. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что пропускают эмульсию последовательно через основное и дополнительное экструзионные устройства до 4-5 раз;

18. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что для получения эмульсий используется смесь из двух перфторуглеродов: быстро выводящихся (C₈-C₁₀) и/или медленно выводящихся (C₁₁-C₁₂), как перфтордекалин (ПФД)/перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП), или ПФД/перфтортрибутиламин (ПФТБА), или перфтороктилбромид (ПФОБ)/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФТБА, или ПФОБ/ПФД, или ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1 до 10/10, соответственно;

19. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что для получения эмульсий берётся смесь из трех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C₈-C₁₀) и одного медленно выводящегося (C₁₁-C₁₂), или одного быстро выводящегося (C₈-C₁₀) и двух медленно выводящихся (C₁₁-C₁₂), как ПФОБ/ПФД/ПФМЦП или ПФОБ/ПФД/ПФТБА, или ПФОБ/ПФМЦП/ПФТБА, или

ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10 соответственно;

20. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что для получения эмульсий берётся смесь из четырех перфторуглеродов: двух быстро выводящихся (C_8 - C_{10}) и двух медленно выводящихся (C_{11} - C_{12}) ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10 соответственно;

21. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что в полученную эмульсию добавляют необходимое количество электролитов и подвергают лекарственную форму эмульсии фильтрации и стерилизации с помощью динамической ультрафильтрации.

22. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что лекарственная форма эмульсии стерилизуется динамической ультрафильтрации.

23. Способ получения перфторуглеродной газопереносящей эмульсии по п.14, *отличающийся* тем, что лекарственная форма эмульсии после стерилизации динамической ультрафильтрации имеет максимальный размер частиц не более 200 нм при среднем.

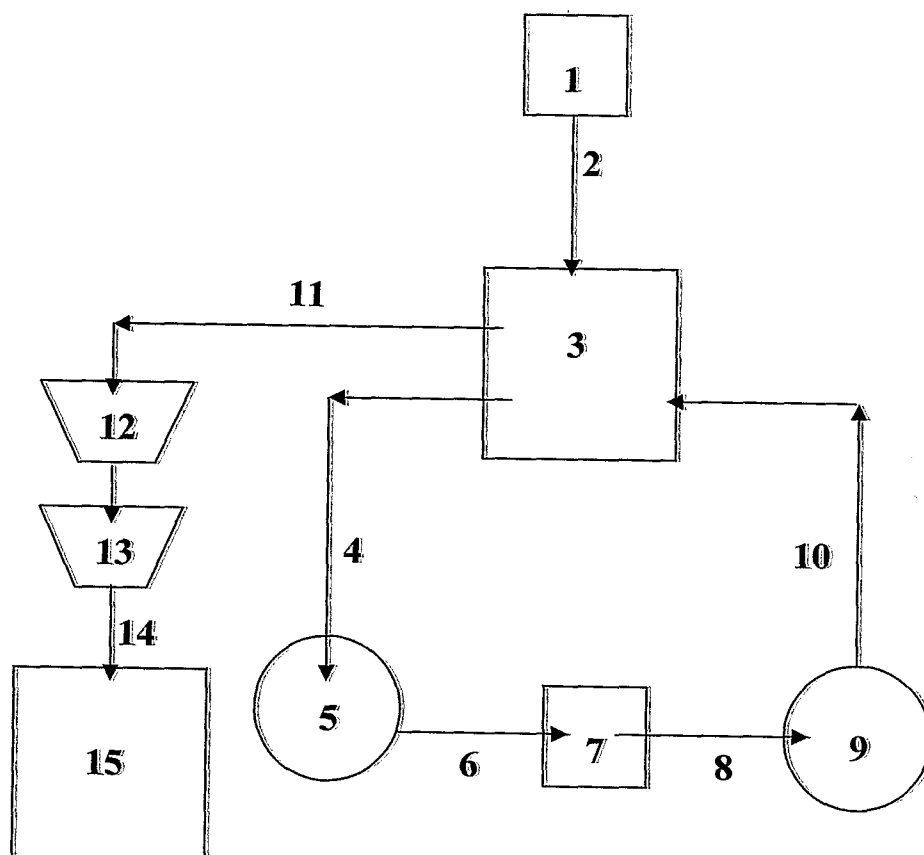
24. Средство - на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии, *отличающееся* тем, что предназначено для внутривенного, внутриартериального, перорального, внутриволостного применения и перед употреблением может разводиться от 1,2 до 50 раз любым совместимым с эмульсией раствором или составом.

25. Средство - на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии, *отличающееся* тем, что предназначено для наружного использования в качестве лечебной мази или крема для ран, язв, других наружных заболеваний,

перед употреблением может разводиться от 1,2 до 50 раз любым совместимым с эмульсией противовирусным, противобактериальным, противогрибковым раствором или коллоидным серебром, или иным составом.

26. Средство - на основе перфторуглеродной газопереносящей эмульсии, *отличающееся* тем, что предназначено для косметических целей в качестве мази или крема для ухода за кожей, перед употреблением может разводиться от 1,2 до 50 раз любым совместимым с эмульсией косметическим или иным раствором или составом.

1/1



Фиг. 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2006/000113

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61K 9/107 (2006.01)</i> <i>A61P 7/08 (2006.01)</i> <i>A61K 31/03 (2006.01)</i> <i>A61K 8/04 (2006.01)</i> <i>A61K 31/02 (2006.01)</i> <i>A61K 9/06 (2006.01)</i> <i>A61Q 19/00 (2006.01)</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/00, 31/02, 31/025, 31/03, 9/00, 9/10, 9/107, 9/06, A61P 7/00, 7/08, A61K 8/00, 8/02, 8/04, A61Q 19/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PAJ, Esp@cenet, DWPI, PCT Online, USPTO DB, CIPO (Canada PO), SIPO DB, CA (Chem. Abstr.)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	RU 2200544 C1 (VOROBEOV SERGEOI IVANOVICH) 20.03.2003, the claims, column 5, paragraph 1, column 9, paragraph 2, column 11, paragraph 2	1-13, 24-26 14-23
X	RU 2162692 C1 (VOROBEOV SERGEOI IVANOVICH) 10.02.2001, the claims, example 1-2	1-13, 24-26
X	RU 2122404 C1 (VOROBEOV SERGEOI IVANOVICH) 27.11.1998, the abstract, example, the claims	1-13, 24-26
X	RU 2200582 C2 (VOROBEOV SERGEOI IVANOVICH) 20.03.2003, the example	1-8, 24-26
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 November 2006 (15.11.2006)		Date of mailing of the international search report 07 December 2006 (07.12.2006)
Name and mailing address of the ISA/ RU Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2006/000113

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 0231070 A2 (LONG, DAVID M.) 05.08.1987, реферат	24-26 1-23

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 2006/000113

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: *A61K 31/03 (2006.01)*
A61K 31/02 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК:

A61K 31/00, 31/02, 31/025, 31/03, 9/00, 9/10, 9/107, 9/06, A61P 7/00, 7/08, A61K 8/00, 8/02, 8/04, A61Q 19/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

PAJ, Esp@cenet, DWPI, PCT Online, USPTO DB, CIPO (Canada PO), SIPO DB, CA (Chem. Abstr.)

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X A	RU 2200544 C1 (ВОРОБЬЕВ СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ) 20.03.2003, формула, кол. 5, абз. 1, кол. 9, абз. 2, кол. 11, абз. 2	1-13, 24-26 14-23
X	RU 2162692 C1 (ВОРОБЬЕВ СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ) 10.02.2001, формула, примеры 1-2	1-13, 24-26
X	RU 2122404 C1 (ВОРОБЬЕВ СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ) 27.11.1998, реферат, примеры, формула	1-13, 24-26
X	RU 2200582 C2 (ВОРОБЬЕВ СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ) 20.03.2003, примеры	1-8, 24-26

☒ последующие документы указаны в продолжении графы С.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылок документов:

A документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным

E более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее

L документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)

O документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

T более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности

Y документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 15 ноября 2006 (15.11.2006)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 07 декабря 2006 (07.12.2006)

Наименование и адрес Международного поискового органа
Федеральный институт промышленной собственности

РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Е. Рыбакова

Телефон № 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(апрель 2005)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 2006/000113

С. (продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X A	EP 0231070 A2 (LONG, DAVID M.) 05.08.1987, the abstract	24-26 1-23