



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 315 593** (13) **C1**

(51) МПК

*A61K 9/107* (2006.01)

*A61K 9/127* (2006.01)

*A61K 9/72* (2006.01)

*A61K 36/00* (2006.01)

*A61K 31/375* (2006.01)

*A61K 31/352* (2006.01)

*A61P 11/00* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006128005/15, 02.08.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
02.08.2006

(45) Опубликовано: 27.01.2008 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 6764693 B1, 20.07.2004. RU 2217128  
C1, 27.11.2003. RU 2212230 C2, 20.09.2003.

Адрес для переписки:

127562, Москва, ул. Каргопольская, 12, кв.60,  
пат.пов. Е.В.Корниенко

(72) Автор(ы):

Селищева Алла Анатольевна (RU),

Тихонов Владимир Петрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Открытое акционерное общество Завод

экологической техники и экопитания "ДИОД" (RU)

### (54) ЛИПОСОМАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и фармацевтической промышленности, а именно к липосомальным композициям для ингаляций, пригодным для использования при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей, представляющей собой эмульсию из фосфолипидов в виде липосом со средним размером частиц 0,2-0,4 мкм, в мембрану которых встроены флавоноид дигидрокверцетин и масло зародышей пшеницы, содержащее гидрофобные

антиоксиданты токоферолы (ТФ) (витамин Е) и каротиноиды, а в водной фазе которой находятся натрия хлорид, водорастворимые антиоксиданты: аскорбиновая кислота (витамин С), N-ацетил L-цистеин и бензоат натрия, при этом композиция антиоксидантов подобрана с учетом возможности введения отдельных витаминов в минимальных дозировках, таким образом, что содержание активной, не окисленной формы антиоксидантов не снижается при хранении. 1 табл.

RU 2 315 593 C1

RU 2 315 593 C1

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 315 593** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

*A61K 9/107* (2006.01)

*A61K 9/127* (2006.01)

*A61K 9/72* (2006.01)

*A61K 36/00* (2006.01)

*A61K 31/375* (2006.01)

*A61K 31/352* (2006.01)

*A61P 11/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006128005/15, 02.08.2006**

(24) Effective date for property rights: **02.08.2006**

(45) Date of publication: **27.01.2008 Bull. 3**

Mail address:

**127562, Moskva, ul. Kargopol'skaja, 12,  
kv.60, pat.pov. E.V.Kornienko**

(72) Inventor(s):

**Selishcheva Alla Anatol'evna (RU),**

**Tikhonov Vladimir Petrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Otkrytoe aktsionernoe obshchestvo Zavod**

**ehkologicheskoy tekhniki i ehkopitanija "DIOD" (RU)**

(54) **ANTIOXIDANT LIPOSOMAL COMPOSITION FIR INHALATION IN LUNG AND UPPER  
RESPIRATORY TRACT DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: claimed composition represents emulsion from phospholipids in form of liposome with average particle size of 0.2-0.4  $\mu$ m having membranes with integrated dihydroquercetin flavonoid and wheat germ oil, containing hydrophobic antioxidants such as tocopherols

(Vitamin E) and carotenoids. Emulsion water phase contains sodium chloride, water soluble antioxidants such as ascorbic acid (Vitamin C), N-acetyl L-cysteine and sodium benzoate.

EFFECT: effective composition for inhalation with prolonged storage time.

1 tbl, 1 ex

RU 2 3 1 5 5 9 3 C 1

RU 2 3 1 5 5 9 3 C 1

Изобретение относится к области медицины и фармацевтической промышленности, а именно к получению липосомальных композиций, пригодных для использования при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей.

В норме перекисное окисление фосфолипидов биомембран протекает с низкой скоростью, т.к. в тканях существуют несколько систем защиты от окисления, которые регулируют этот процесс. Одна из них - это низкомолекулярные ингибиторы окисления - антиоксиданты. В легких в качестве водорастворимых антиоксидантов выступают аскорбиновая, мочева и липоевая кислоты, глутатион и его предшественник цистеин: в качестве гидрофобных - витамин Е, витамин А и его провитамин каротин [Schock B.C., Young I.S., Browb V., Fitch P.S., Shields m.D., Ennis M Antioxidant and oxidative stress in BAL fluid of atopic asthmatic children// *Pediatr. Res.* 2003. 53(3); 375-381].

При развитии различных патологий антиоксидантная защита оказывается недостаточной, и скорость перекисного окисления фосфолипидов значительно превышает нормальный уровень. Это явление, называемое окислительным стрессом, сопутствует таким заболеваниям как: хронические сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия); облитерирующие заболевания периферических артерий; заболевания венозной системы (геморрой, варикозное расширение вен и др.); артрит; депрессивные состояния; профилактика онкологических заболеваний. Ускорение окисления отмечается при старении организма, курении и интоксикации. Исследования показали, что у курильщиков развивается локальный окислительный стресс в легких, который является основой для развития предопухолевых и опухолевых процессов в системе органов дыхания.

Некоторые ткани (мозг, сетчатка, легкие) обладают повышенной чувствительностью к окислительному стрессу, что связано с особенностью их химического строения и метаболизма. Считается, что окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе повреждения легких, при развитии которого в легких уменьшается содержание низкомолекулярных антиоксидантов, нарастает количество продуктов перекисного окисления, в том числе продуктов деструкции компонентов сурфактанта, в первую очередь фосфолипидов и белков. Поэтому в настоящее время при лечении заболеваний легких наряду с химиотерапией назначают еще и антиоксидантную терапию (Christofidou-Solomidou M, Muzykantov VR, Antioxidant strategies in respiratory medicine, *Treat Respir Med.* 2006; 5(1): 47-78).

Однако развитие окислительного стресса является лишь одним из основных звеньев патологических состояний, которое отражает нарушение баланса в системе "активированные кислородные метаболиты-антиоксиданты".

В аэробных организмах постоянно протекают реакции с участием так называемых активированных кислородных метаболитов. Многочисленные данные свидетельствуют об их значительной роли в развитии воспалительных и деструктивных процессов, в снижении тонуса и проницаемости сосудов, активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, развитии атеросклероза, иммунном ответе, клеточной пролиферации, обострении инфекций и др.

Поэтому недостаточно приема отдельных известных корректоров окислительного стресса, таких как витамин Е, витамин С, дибунол, необходимо также нейтрализовать токсические проявления активированных кислородных метаболитов.

Кроме того, при разработке эффективных средств для лечения легочных патологий экспериментаторы сталкиваются еще с одной проблемой, связанной с чрезвычайно низкой биодоступностью витаминов-антиоксидантов, которая показана в работах последних лет, например, в составе таблеток: для витамина Е она составила всего 3% [Scott W Leonard, C.K.Good, E.T.Gugger, M., G.Traber Vitamin E bioavailability from fortified breakfast cereal is greater than that from encapsulated supplements<sup>123</sup>, *Amer. J. Clin. Nutrition*, Vol.79, No.1, 86-92, 2004]. Следует учесть, что только небольшая часть от этих 3% с током крови попадет в легкие.

Для более полной доставки лекарственных или патогенетических средств в легкие, к

месту поражения используют ингаляции [заявка РФ 93003456]. Но только с помощью ультразвукового или компрессорного ингалятора можно получить частицы размером меньше микрона, которые достигают нижних отделов легких, в то время как более крупные капли задерживаются в верхней части дыхательных путей [Н.А.Геппе. Небулайзерная

5 терапия при обострении бронхиальной астмы у детей//Русский Медицинский Журнал, т.7, №11, 1999, с.505]. В обычных эмульсиях масло/вода, в которые можно ввести гидрофобные антиоксиданты, жировые капли имеют размер больше 1 мкм и их надо стабилизировать с помощью эмульгаторов. В то же время липосомы из фосфолипидов, полученные по специальной технологии, исходно представляют собой частицы размером меньше микрона.

10 Липосомальные композиции являются одной из перспективных форм для использования в пульмонологии.

Ранее был продемонстрирован терапевтический эффект, достигаемый ингаляциями через ультразвуковой или компрессорный ингалятор:

- липосомами из фосфолипидов яйца при лечении бронхиальной астмы и обструктивного бронхита [Масуев К.А., Лимаренко Е.А., Чучалин А.Г. Пульмонология. 1991. т.3. стр.68-69];

- смесью фосфолипидов из легкого быка [патент РФ 2149016] при лечении дистресс-синдрома.

Известны липосомальные композиции для лечения туберкулеза и гнойно-воспалительных заболеваний, содержащие рифампицин, фосфолипиды, аскорбиновую кислоту,  $\alpha$ -токоферол и изотонический раствор натрия хлорида (патент РФ 2217128).

20 Данное решение решает узкую задачу, а именно обеспечения эффективной доставки определенного активного начала - рифампицина и предотвращение его разрушения.

Были разработаны также липосомальные композиции двух антиоксидантов (Shek PN, Suntres ZE, Brooks JI., Liposomes in pulmonary applications: physicochemical considerations, pulmonary distribution and antioxidant delivery, J Drug Target. 1994; 2 (5): 431-42, PMID: 7704488 [PubMed - indexed for MEDLINE].

В качестве наиболее близкого может быть указан состав липосомальной композиции для подавления свободных радикалов, пригодной для использования в том числе при повреждении легочной ткани, включающий, по меньшей мере, два антиоксиданта, выбранных из: бета-каротина, витамина Е, аскорбиновой кислоты, глутатиона, ниацина, и дополнительно по крайней мере один металл, такой как Zn, Se, Cr, Cu, Mn и подходящие для образования липосом природные или синтетические фосфолипиды или их смеси (патент US 6764693). Данный состав не является достаточно эффективным.

35 Кроме того, известно, что существует вероятность развития отрицательных эффектов (Comstock, G.W., Alberg, A.J., Huang, H.Y., Wu, K.N., Burke, A.E., Hoffman, S.C., Norkus, E.P., Gross, M., Cutler, R.G., Morris, J.S., Spate, V.L. and Helzlsouer, K.J. "The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: Ascorbic acid, carotenoids,  $\alpha$ -tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity". Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.6: 907-916, 1997).

40 Цель данной работы - разработать состав эмульсии из фосфолипидов, применяемой для ингаляционного введения, в которой частицы (липосомы) имеют размер меньше микрона при длительном хранении и не окисляются благодаря наличию антиоксидантов различной природы. Композиция антиоксидантов подобрана с учетом возможности введения отдельных витаминов в минимальных дозировках, таким образом, что содержание активной, не окисленной формы антиоксидантов не снижается при хранении.

Для решения поставленной задачи предложено:

- 1) использовать для получения эмульсии смеси фосфолипидов;
- 2) получать из эмульсии липосомы размером 0,2-0,4 мкм методом экструзии в присутствии 0,9% хлористого натрия, что создает физическую стабильность липосом;
- 3) использовать масло зародышей пшеницы в качестве источника гидрофобных антиоксидантов - токоферолов и каротиноидов;
- 4) ввести в состав препарата антиоксидант класса флавонов - дигидрокверцетин;

5) вводить гидрофобные антиоксиданты в липосомы на начальной стадии, до приготовления их методом экструзии;

6) обеспечить регенерацию активной формы гидрофобных антиоксидантов за счет введения в композицию водорастворимых антиоксидантов (аскорбиновой кислоты и N-ацетилцистеина);

7) использовать ингаляционный путь введения препарата с помощью ультразвукового или компрессорного индивидуального ингалятора.

Все вышеперечисленные предложения направлены на то, чтобы эффективно действующий препарат содержал низкие дозы антиоксидантов, которые не оказывали бы побочных (нарушение структуры мембран) или отрицательных (промотирующих окисление) эффектов.

Биологически активное соединение, заключенное в липосомы, защищено от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов, имеющих склонность к разложению в биологических жидкостях. Высвобождение веществ из липосом происходит постепенно, тем самым достигается эффект пролонгированного действия. Еще одним преимуществом липосомальных форм препаратов перед традиционными является способность липосом взаимодействовать с фагоцитирующими клетками и активировать их (Биомембраны, 2000). Таким образом, происходит активация местного иммунитета. И наконец, липосомы абсолютно нетоксичны, т.к. фосфолипиды, из которых они состоят, являются природными и биodeградируемыми соединениями.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является липосомальная композиция антиоксидантов для ингаляций при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей, представляющая собой эмульсию из фосфолипидов в виде липосом со средним размером частиц 0,2-0,4 мкм, в мембрану которых встроены флавоноид дигидрокверцетин и масло зародышей пшеницы, в водной фазе которой находятся натрия хлорид, водорастворимые антиоксиданты: аскорбиновая кислота (витамин С), N-ацетил L-цистеин и бензоат натрия при следующем соотношении компонентов, мас. %:

|  |           |
|--|-----------|
| фосфолипиды  | 1-20      |
| дигидрокверцетин   | 0,1-1,1   |
| масло зародышей пшеницы,<br>содержащее гидрофобные антиоксиданты |           |
| токоферолы (ТФ) (витамин Е) и каротиноиды                        | 0,1-1,1   |
| аскорбиновая кислота   | 0,04-0,06 |
| N-ацетил L-цистеин   | 0,1-1,1   |
| бензоат натрия   | 0,12-0,2  |
| 0,9% раствор хлорида натрия                                      | остальное |

при pH 6,4±0,5

Композиция антиоксидантов. Применение нескольких антиоксидантов в составе одного препарата имеет важные преимущества, но не лишено недостатков. Преимущества заключаются в том, что некоторые антиоксиданты, например токоферол - аскорбиновая кислота - могут усиливать действие друг друга. В то же время в зависимости от соотношения между ними возможно взаимное ослабление действия. Это было показано на примере пары токоферол-каротиноиды в модельных системах [Бурлакова Е.Б., Сторожок Н.М., Храпова Н.Г. Изучение аддитивного антиокислительного действия суммы природных антиоксидантов липидов // Вопросы медицинской химии. 1990. Т.36, Вып.4. С.72-74].

Масло зародышей пшеницы известно как источник различных антиоксидантов. По литературным данным в составе их масла обнаружены следующие компоненты:

Насыщенные жирные кислоты: миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, эруковая кислота, гондоиновая кислота.

Моно- и полиненасыщенные жирные кислоты: олеиновая кислота, линоленовая кислота, линоленовая кислота, арахидоновая кислота.

Жирорастворимые витамины: токоферолы, каротиноиды, эргокальциферол, с содержанием токоферола в мг % до 1360.

Водорастворимые витамины: фолиевая кислота (витамин В9), пантотеновая кислота.

В его составе найдены также лецитин, метионин, фитостеролы.

Ценность масла зародышей пшеницы в том, что в составе масла зародышей пшеницы присутствуют различные токоферолы и каротиноиды, при этом фракции этих антиоксидантов находятся в таком соотношении, которое гарантирует не только антиоксидантное действие каждого из компонентов, но и усиление этого действия. Наибольшее содержание имеет  $\alpha$ -форма токоферола до 945 мг %. Однако в процессе взаимодействия со свободными радикалами  $\alpha$ -токоферол окисляется с образованием  $\alpha$ -токоферил-радикала и в результате ряда превращений происходит снижение его антиокислительной активности. В отличие от  $\alpha$ -токоферола,  $\beta$ - и  $\delta$ -токоферолы обладают меньшей антирадикальной активностью, однако их антиоксидантная активность более высока.

Введение гидрофобных антиоксидантов в мембрану липосом усиливает их антиоксидантную активность.

В составе липосом значительно увеличивается биодоступность токоферолов.

Необходимость регенерации активной формы АО.

Антиоксиданты, которые относятся к классу полиядерных фенолов (дигидрокверцетин и токоферолы, содержащиеся в масле зародышей пшеницы) прерывают перекисное окисление липидов, взаимодействуя с пероксидными радикалами и образуя феноксильные радикалы. При этом содержание активной формы антиоксидантов в препарате снижается, а образующаяся их окисленная форма, как выяснилось, является токсичной. В то же время нежелательно использовать высокие концентрации жирорастворимых антиоксидантов, например, токоферола, т.к. при достижении определенных концентраций он способен нарушать структуру липосом [Евстигеева Р.П., Волков И.М., Чудинова В.В. Биол. Мембраны, (1998) Т.15, №2, с.119-136].

Для поддержания уровня активной формы жирорастворимых антиоксидантов в рецептуру вводятся водорастворимые антиоксиданты (аскорбиновая кислота и N-ацетилцистеин), которые эти радикалы регенерируют в исходные соединения. Содержание аскорбиновой кислоты и N-ацетилцистеина (N-ацетил L-цистеина) много больше, чем полиядерных фенолов, поэтому активная форма последних поддерживается длительное время. В организме дегидроаскорбат, образовавшийся при окислении аскорбиновой кислоты, восстанавливается до аскорбиновой кислоты.

N-ацетил L-цистеин - модифицированная форма аминокислоты цистеина, является известным муколитическим средством. Существенным преимуществом ацетилцистеина является его антиоксидантная активность. N-ацетилцистеин является предшественником одного из наиболее важных компонентов антиоксидантной защиты - глутатиона, который выполняет защитную функцию в дыхательной системе и препятствует повреждающему действию окислителей. Это качество особенно важно для пожилых больных, у которых существенно активируются окислительные процессы и снижается антиоксидантная активность сыворотки крови. Однако до сих пор при самостоятельном введении требовались достаточно высокие дозы 600-1000 мг, что могло привести к нежелательным побочным эффектам, в частности связанным с воздействием на кровеносные сосуды.

Композиция разработана таким образом, чтобы, во-первых, проявлялась только антиоксидантная активность каждого из компонентов и, во-вторых, поддерживалась активная форма всех антиоксидантов.

Ниже представлены химическая структура антиоксидантов, которые входят в состав препарата, и приведены экспериментальные данные, подтверждающие заявленную антиоксидантную способность композиции.

Сочетание в рецептуре нескольких типов водо- и жирорастворимых антиоксидантов может привести к неожиданному результату, например к усилению перекисного окисления липидов. Это связано с тем, что взаимоотношения между антиоксидантами могут быть как синергичными, т.е. они усиливают действие друг друга, так и агонистичными, когда они подавляют действие друг друга

Состав согласно изобретению представляет собой более эффективные смеси, т.е.

которые способны наибольшим образом подавлять перекисное окисление фосфолипидов в виде липосом.

Изобретение может быть проиллюстрировано следующими примерами:

Пример получения липосомальной композиции (препарат «Пульмо-актив») для ингаляций:

#### 1. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ГИДРОФОБНОЙ ФАЗЫ

1.1. В стакане объемом 2 мл взвесить 25 г сухой смеси природных или синтетических фосфолипидов, основным компонентом которых должен быть фосфотидилхолин (ФХ). Допускается небольшое содержание фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилинозита (ФИ), фосфатидилсерина (ФС). Содержание нейтральных фосфолипидов и жирных кислот не должно превышать 5%, а лизокомпонентов - 1%.

В данном примере используют смесь производства соевых фосфолипидов фирмы Lipoid (Германия) марки S-73 и S-45 в соотношении 1:3, т.е 6,25 г S-75 и 18,75 г S-45.

1.2. Добавить в стакан 25 г спирта этилового.

1.3. К смеси фосфолипидов и спирта добавить 1 г масла зародышей пшеницы. Поставить стакан в вибратор на 2-4 мин, чтобы масло смешалось со спиртом и фосфолипидами.

1.4. Приготовить раствор дигидрокверцетина в спирте: 1 г дигидрокверцетина в стакане емкостью 20 мл залить 5 г спирта и растворить при нагревании при 50°C и медленном перемешивании.

1.5. Внести спиртовой раствор дигидрокверцетина в смесь, приготовленную по п.1.3. Поставить стакан в вибратор для смешивания компонентов.

#### 2. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ВОДНОЙ ФАЗЫ

2.1. В 500 г раствора 0,9% хлористого натрия растворить 0,5 г аскорбиновой кислоты, 1,0 г N-ацетил L-цистеина и 1,5 г бензоата натрия.

2.2 Измерить pH раствора. Добавить в водный раствор 1 г 0,1 м хлористого натрия. Повторно измерить pH раствора, которое должно быть равно  $6,4 \pm 0,5$ .

#### 3. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ГРУБОЙ ЭМУЛЬСИИ

3.1. Добавить водный раствор, приготовленный по п.2.2., к смеси, приготовленной по п.1.5. Гомогенизировать на высокоскоростной турбомешалке.

3.2. К полученной эмульсии добавить 300 г 0,9% хлористого натрия.

3.3. Измерить pH эмульсии, которое должно быть  $6,4 \pm 0,5$ . В случае правильного значения pH, равного  $6,4 \pm 0,5$ , добавить недостающее количество 0,9% раствора хлористого натрия до 1000 г.

#### 4. ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМ

4.1. Перенести грубую эмульсию, полученную по п.3.3, в реактор гомогенизатора типа «Донор» (Россия) или «a-Laval» (Швеция) и сделать от 4 до 12 циклов обработки под давлением (5,4-6,5).107 Па.

4.2. Измерить pH раствора, которое должно быть  $6,4 \pm 0,5$ .

#### 5. ИЗМЕРЕНИЕ РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ

5.1. Размер липосом в препарате «Пульмо-актив», приготовленного по п.4.1, измерить методом динамического светорассеяния на Avtosizer 111 «Malvern» (Англия).

5.2. Перенести 7 мл препарата «Пульмо-актив» в камеру индивидуального ультразвукового ингалятора «Инпорт» («Изомед», Россия), обработать ультразвуком в течение 20 мин и вновь определить размеры частиц.

Антиоксидантную активность препарата при различных сочетаниях компонентов оценивали по их влиянию на накопление одного из продуктов ПОЛ (малонового диальдегида или ТБК-чувствительных продуктов) в водной дисперсии соевых фосфолипидов. Для этого определяли содержание ТБК-чувствительных продуктов ПОЛ в липосомах из фосфатидилхолина сои в начальный момент времени и после инкубации при 37°C в течение 60 мин в отсутствие и присутствии инициаторов ПОЛ: ионов железа (+3) и аскорбата. Полученные результаты представлены в таблице.

Исходно 2,0% водная дисперсия фосфолипидов с антиоксидантами, в числе которых

присутствует масло зародышей пшеницы, содержит незначительные количества ТБК-чувствительных продуктов (0,8 нмоль/мл), содержание которых возрастает в 2-2,5 раза при термообработке в течение 60 мин. При добавлении инициаторов в исходную систему через 60 мин при инкубации при 37°C уровень продуктов ПОЛ вырастает до 40 нмоль/мл, т.е. в 80 раз.

Как следует из таблицы, МЗП в концентрации 5 мг/мл значительно ингибирует ПОЛ, а при повышении концентрации в 4 раза - практически полностью. Минимальная эффективная концентрация ДГК оказалась равна 0,03 мг/мл. Однако при добавлении МЗП получили неожиданный эффект: антиоксидантная активность ДГК снизилась. Иными словами, между антиоксидантами, входящими в состав МЗП, и ДГК наблюдались антагонистические отношения.

Минимальная ингибирующая концентрация АК оказалась равной 2,5 мг/мл. Однако совместное присутствие МЗП и АК позволило снизить концентрацию кислоты в пять раз.

Добавление АК к смеси МЗП и ДГК позволило добиться эффективного ингибирования при минимальном содержании компонентов. Таким образом, только последняя композиция антиоксидантов отвечала ранее поставленным требованиям.

| № | Масло зародышей пшеницы (мг/мл) | Дигидрокверцетин (мг/мл) | Аскорбиновая кислота (мг/мл) | ТБК-чувствительные продукты |
|---|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 0                               | 0                        | 0                            | 40                          |
| 2 | 5                               | 0                        | 0                            | 7                           |
| 3 | 20                              | 0                        | 0                            | 1                           |
| 4 | 0                               | 0,03                     | 0                            | 1                           |
| 5 | 0                               | 0                        | 2,5                          | 4                           |
| 6 | 1                               | 0                        | 0,25                         | 10                          |
| 7 | 5                               | 0                        | 0,5                          | 1                           |
| 8 | 5                               | 0,03                     | 0                            | 3                           |
| 9 | 5                               | 0,03                     | 0,25                         | 2                           |

Накопление ТБКЧП [нмоль/мл] в мультиламеллярных везикулах из фосфатидилхолина сои (ФХ), содержащих N-ацетил L-цистеин, при окислении, вызванном введением в систему индукторов окисления Fe<sup>3+</sup>/аскорбат (60 мин, 37°C) в присутствии и отсутствие различных антиоксидантов (АО).

#### Формула изобретения

Липосомальная композиция антиоксидантов для ингаляций при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей, характеризующаяся тем, что она представляет собой эмульсию из природных и/или синтетических фосфолипидов в виде липосом со средним размером частиц 0,2-0,4 мкм, в мембрану которых встроены флавоноид дигидрокверцетин и масло зародышей пшеницы, в водной фазе которой находятся натрия хлорид в виде 0,9%-ного раствора, водорастворимые антиоксиданты: аскорбиновая кислота (витамин С), N-ацетил L-цистеин и бензоат натрия при следующем соотношении компонентов, мас. %:

|   |           |
|---|-----------|
| Фосфолипиды   | 2,25-2,75 |
| Дигидрокверцетин  | 0,9-1,1   |
| Масло зародышей пшеницы, содержащее гидрофобные антиоксиданты |           |
| токоферолы (ТФ) (витамин Е) и каротиноиды                     | 0,9-1,1   |
| Аскорбиновая кислота  | 0,04-0,06 |
| N-ацетил L-цистеин  | 0,9-1,1   |
| Бензоат натрия  | 0,12-0,17 |
| 0,9%-ный раствор хлорида натрия                               | остальное |

при pH 6,4±0,5.