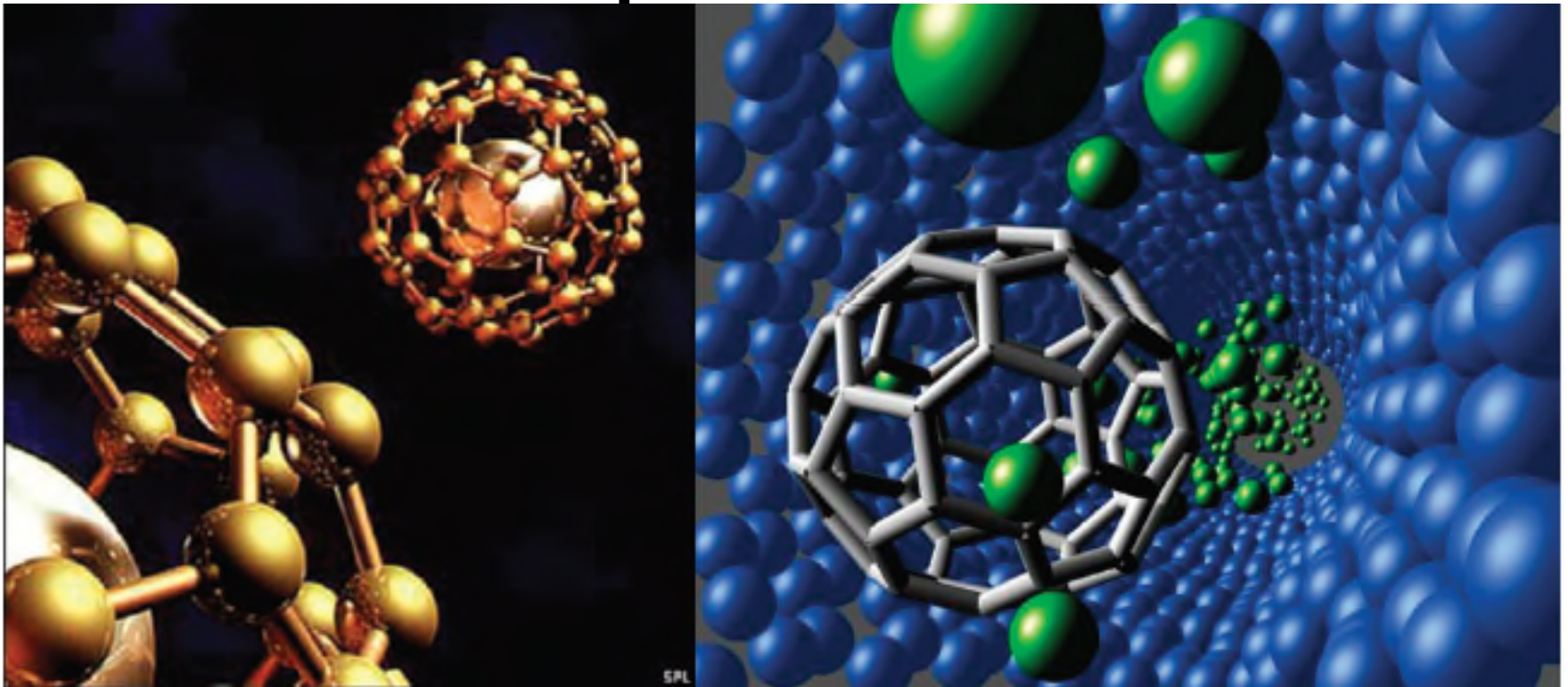


Углеродные структуры: возможности развития синтеза в перспективе биомедицинских и технических применений



Возможность использования фуллеренов в медицине и биологии

**Фуллерены
нетоксичны**

1. Mori, T. et al. Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis // Toxicology. 2006. V. 225. P. 48–54.
2. Moussa, F. et al. Fullerene is an in vivo Powerful Antioxidant With no Acute or Sub–acute Toxicity // Nano Letters. 2005. V. 5, № 12. P. 2578–2585.
3. Oberdörster, E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C₆₀) induce oxidative stress in brain of juvenile largemouth bass // Environ. Health Perspect. 2004. Vol. 112. P. 1058–1062.

**Мутагенное
действие
отсутствует**

1. Захаренко Л.П. и др., Определение генотоксичности фуллерена C₆₀ и фуллеролам методом соматических мозаиков на клетках крыла *Drosophila melanogaster*, Генетика, Т. 33, С. 405-409, 1997.
2. Dhawan A., Taurozzi J. S., Pandey A. K., Shan W., Miller S. M., Hashsham S. A., Tarabara V. V., Stable colloidal dispersions of C₆₀ fullerenes in water: evidence for genotoxicity, Environ Sci Technol., 40(23):7394-401, 2006.
3. Pacheco S., Mashayekhi H., Jiang W., Xing B., Arcaro K., DNA damaging effects of nanoparticles in breast cancer cells, Cancer Research, V. 67, P. 3477-3477, 2007.

**Селективное
накопление в
опухоли**

1. Zhu JD, Ji ZQ, Wang J, et al. Tumor-inhibitory effect and immunomodulatory activity of fullerol C₆₀(OH)_x. Small. 2008; 4: 1168-75.
2. Jiao F, Liu Y, Qu Y, et al. Studies on anti-tumor and antimetastatic activities of fullerol in a mouse breast cancer model. Carbon. 2010; 48: 2231-43.

Научно-технологические задачи и планируемые работы:

1. Разработка научных основ опытного производства фуллеренов и производных (в т. ч. водорастворимых C₆₀ и C₇₀, высших фуллеренов) для научно-технологических целей и внедрения (нанолекарств нового поколения для медицины и ядерной медицины).

1.1. Техничко-экономическое обоснование производства фуллеренов, разработка и создание эффективного промышленного электродугового генератора для синтеза фуллеренов (эндометаллофуллеренов).

1.2. Сравнительный анализ, оценка и обоснование технических решений, технологических схем экстракции фуллеренов из фуллеренсодержащей сажи, способов разделения и очистки фуллеренов (C₆₀ и C₇₀ до 99,99 % и 99,5% соответственно).

1.3. Развитие способов получения водорастворимых форм фуллеренов, изучение их физико-химических свойств, анализ структуры методами рассеяния нейтронов.

1.4. Разработка методов получения концентрата высших фуллеренов, разделение его на индивидуальные группы (спектрофотометрические исследования), поиск способов получения чистых изомерных форм.

1.5. Разработка не хроматографических методов обогащения и выделения ЭМФ, на основе изучения электрохимических свойств индивидуальных фуллеренов, металлофуллеренов и их смесей.

Научно-технологические задачи и планируемые работы:

- 2. Создание Государственных Стандартов высокочистых фуллеренов, метрологического комплекса и нормативно-методической базы для анализа параметров углеродных наноструктур в целях аттестации (сертификации) фуллеренов и продуктов на их основе.**
- 3. Разработка и сравнительный анализ основной и альтернативной технологий получения MRI-контрастирующих агентов для медицины (через эндометаллофуллерены, дифталоцианины РЗЭ).**
 - 3.1. Анализ научно-технической информации по состоянию технологий получения, перспективам применений MRI-контрастирующих агентов в медицинской диагностике.**

Применяемые в медицине наноструктуры

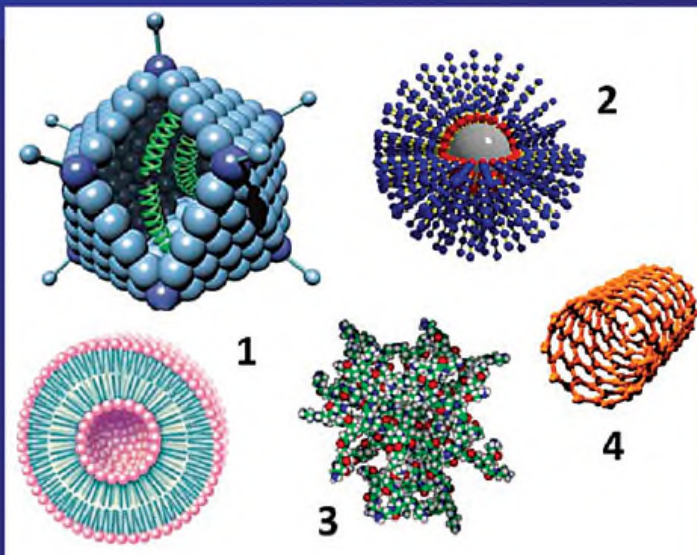
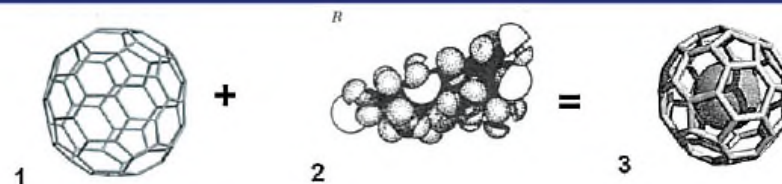


Рис 1. Некоторые наноструктуры (2, 3, 4) в сравнении с вирусом (1), принимающие участие в транспорте лекарственных средств в мозг.

Схема загрузки наноструктур и действие фармакологического препарата.



1. Наноструктура (фуллерен, липосома или другая наноструктура) + 2. лекарственный препарат = 3. суммарный комплекс (синергизм, антагонизм или отсутствие влияния на молекулярные, клеточные, системные процессы), от которых зависит индивидуальный (1,2) и конечный фармакологический эффект (3).

Рис 2. Принципиальная схема загрузки наноструктур лекарством для переноса их в заданные точки организма (рН-зависимость, магнитоуправляемость, температурная зависимость, комплементарность к рецептору и другие приёмы).

Фотодинамическая терапия рака

Одним из ценных свойств фуллерена и его соединений является способность при фотооблучении генерировать активные формы кислорода, что делает их перспективными фотосенсибилизаторами, особенно если учитывать их мембранотропные свойства.

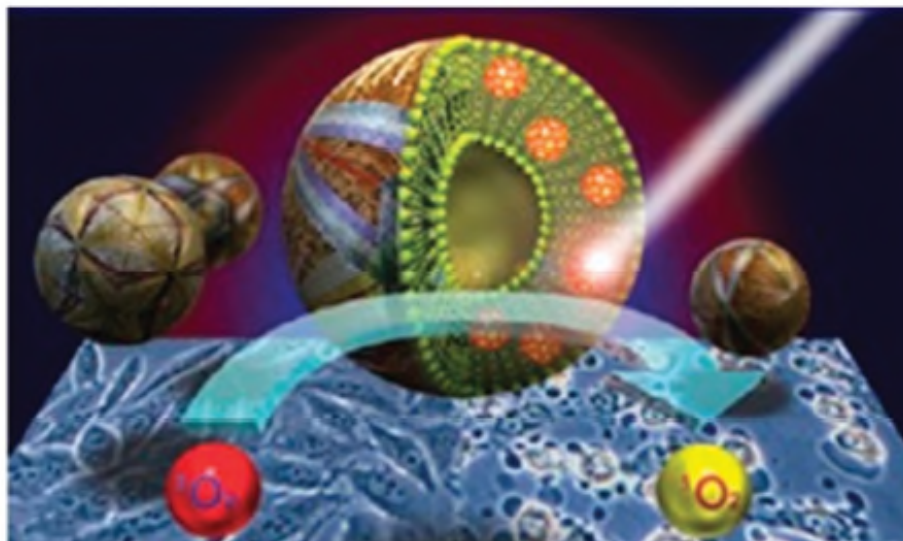
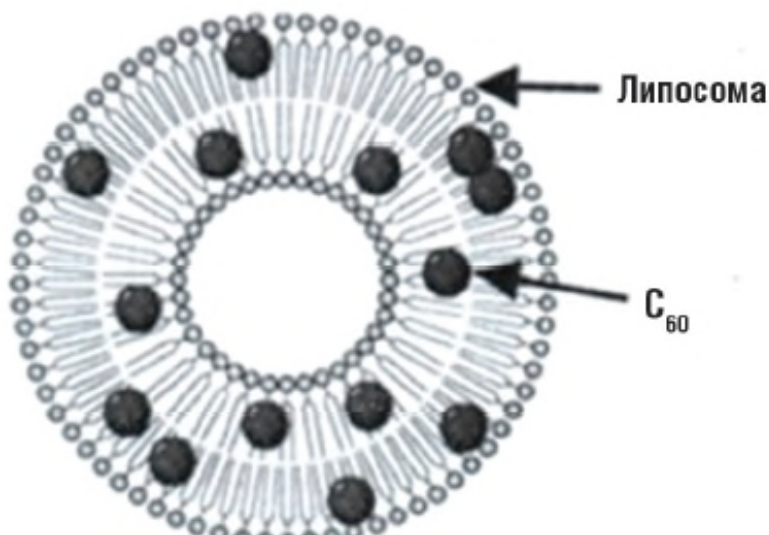
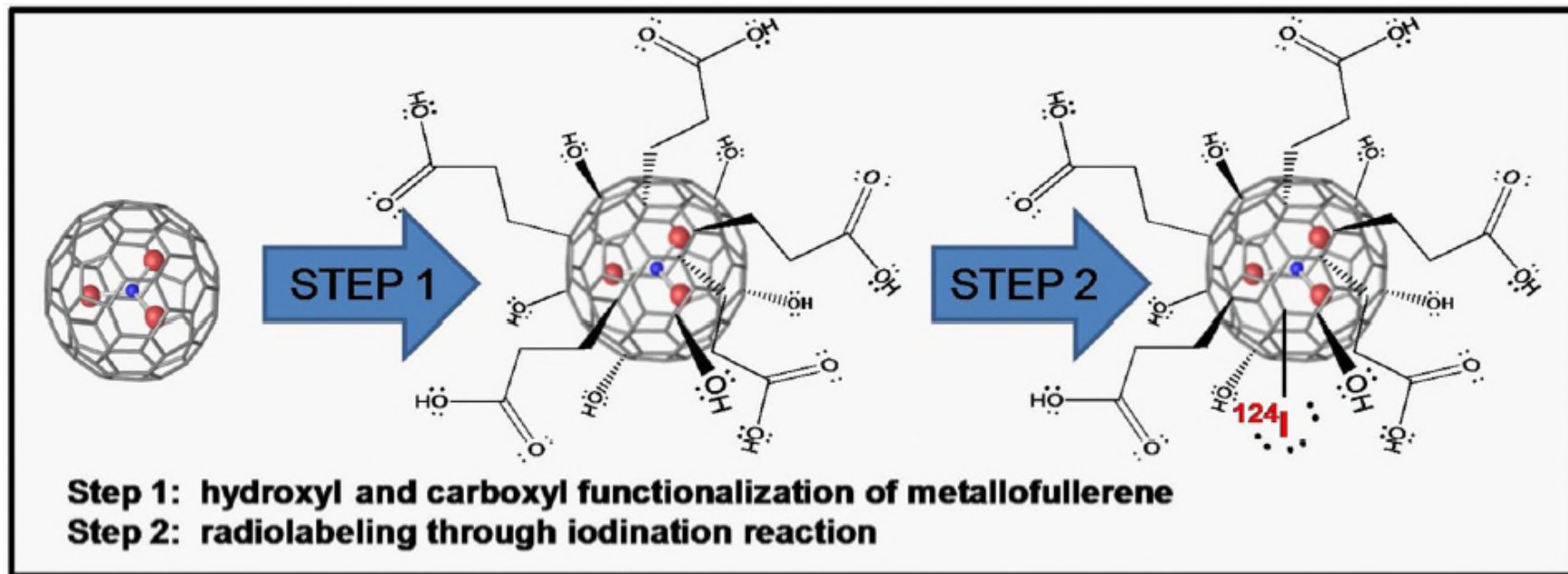


Рис. 3. Липосома со встроенными в её мембрану фуллеренами C₆₀

1. Vileno, B. In vitro assay of singlet oxygen generation in the presence of water-soluble derivatives of C₆₀ // Carbon. 2004. Vol. 42. P. 1195–1198.
2. Kasermann, F. Buckminsterfullerene and photodynamic inactivation of viruses // Rev. Med. Virol. – 1998. Vol. 8. P. 143–151.

^{124}I - $\text{Gd}_3\text{N}@C_{80}$ - контраст для совместной позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии

Jianqiao Luo, John D. Wilson, Jianyuan Zhang, Jerry I. Hirsch, Harry C. Dorn, Panos P. Fatouros and Michael D. Shultz. A Dual PET/MR Imaging Nanoprobe: ^{124}I Labeled $\text{Gd}_3\text{N}@C_{80}$ // Appl. Sci. 2012, 2, 465-478



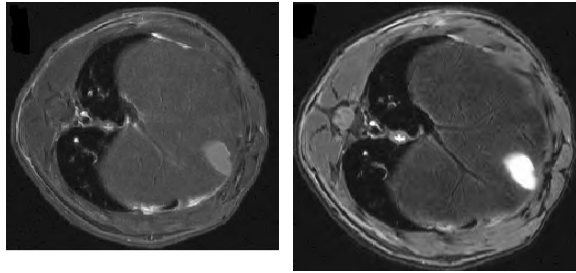
Контрастирующие агенты

Позитивные

↓ T_1

a

b



T_1 -томограммы без контрастирования (a) и после контрастного усиления (b)

Gd-DTPA

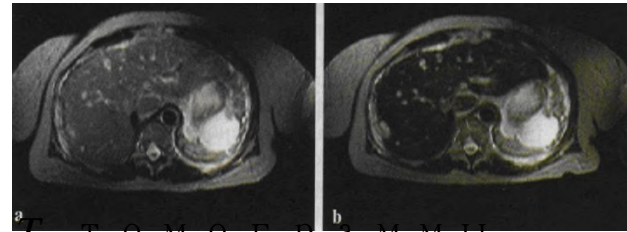
Dextran-Gd-DTPA

Негативные

↓ T_2

a

b



T_2 -томограммы без контрастирования (a) и после контрастного усиления (b)

Dextran-coated SPIO

AMI 25

Dextran-coated

USPIO MION-46L

Фуллеренолы железа $\text{Fe}@C_{2n}(\text{OH})_{30-32}$

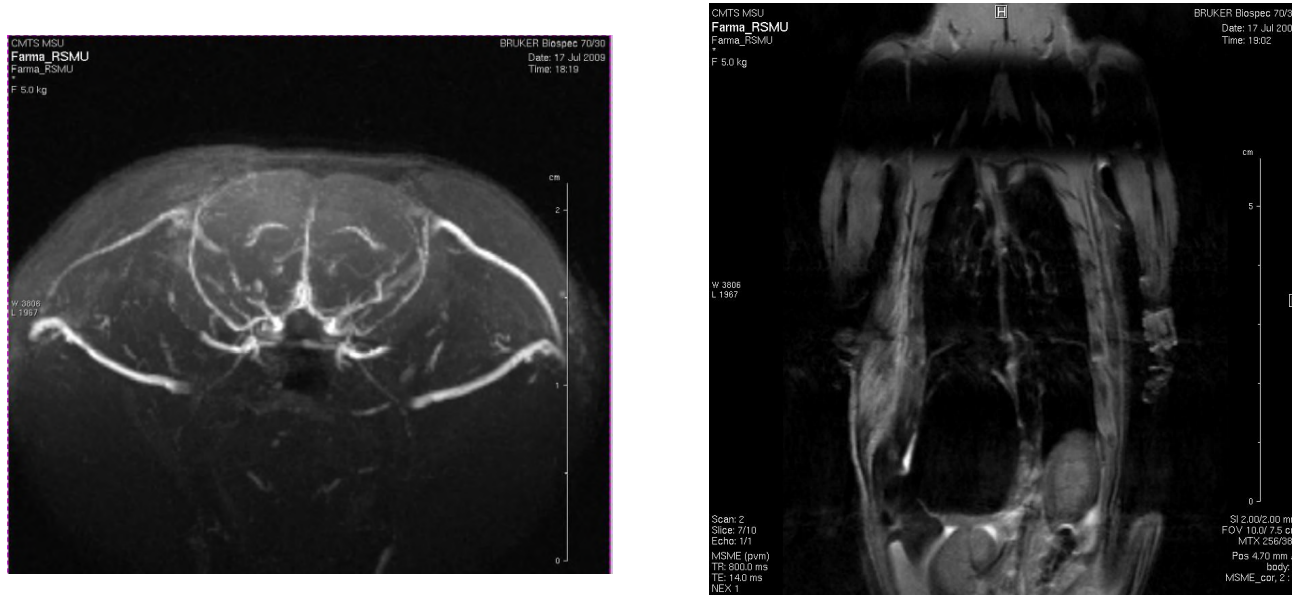
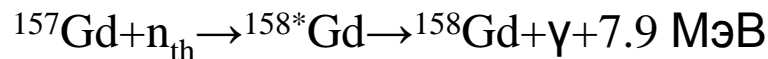


Рис. 4. Контрастное изображение сосудов головного мозга, полученное с помощью МРТ, путем анализа времен релаксации T_1 (а), и контрастное изображение внутренних органов крысы, полученное с помощью метода МРТ, путем анализа времен релаксации T_2 (б) после введения МРКС на основе оксида железа

Гадолиний-нейтронозахватная терапия + МРТ-контрастирование



Электроны внутренней конверсии



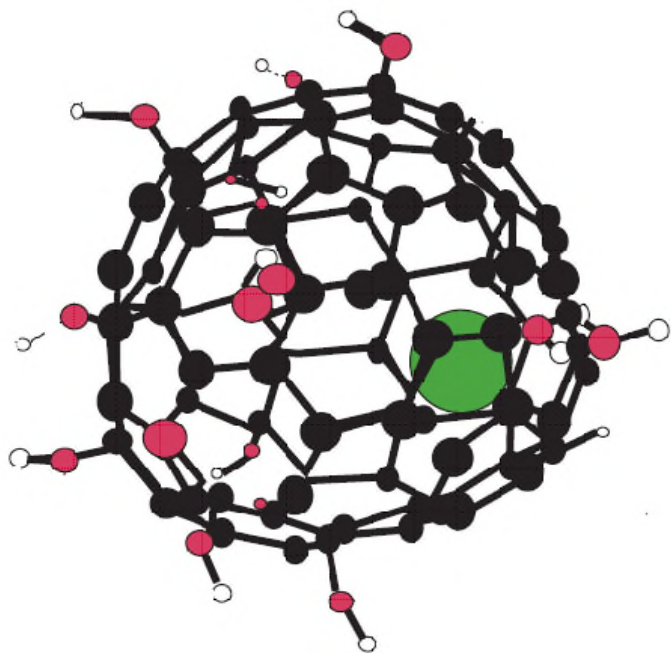
Электроны Оже-Костнера-Кронига

Контрастирующий агент	R_2^* , 1/ммоль·с	R_2 , 1/ммоль·с	R_1 , 1/ммоль·с
Gd@C_{2n}(OH)₂₄	188±9	117±6	39±2
Gd(NO ₃) ₃	18.5±0.9	17.4±0.9	13.0±0.7
«Магневист»	7.7±0.4	6.7±0.3	4.7±0.2
«Гадовист»	7.3±0.4	6.5±0.3	4.6±0.2

Гадолиний-нейтронозахватная терапия + МРТ-контрастирование

Эксперименты в ЛНФХИ		
Проведенные	Разрабатываемые	Планируемые (в сотрудничестве с биологами)
<p>1) Получены фуллеренолы $Gd@C_{2n}(OH)_{38}$</p> <p>2) Впервые исследована выживаемость фуллеренолов $Gd@C_{2n}(OH)_{38}$ при реакторном облучении</p> <p>3) Получены радиоактивные фуллеренолы $Gd@C_{2n}(OH)_{38}$</p> <p>4) Определены релаксивности фуллеренолов $Gd@C_{2n}(OH)_{24}$ в сравнении с коммерческими контрастирующими агентами для МРТ</p>	<p>1) Методики количественного определения Gd</p> <p>2) Получение $Gd@C_{82}(OH)_{38}$</p> <p>3) Хроматографическое разделение и очистка фуллеренолов</p>	<p>1) Изучение токсичности фуллеренолов $Gd@C_{2n}(OH)_{38}$</p> <p>2) Изучение биологического поведения фуллеренолов $Gd@C_{2n}(OH)_{38}$: биосовместимость с тканями, биораспределение в органах животных, определение липофильности и т.д.</p>

Фуллерены, получаемые в ЛНФХИ



C_{60} , C_{70} , смеси высших
фуллеренов, $C_{120}O$, $C_{60}(OH)_{30}$,

$C_{70}(OH)_{30}$

$C_{120}(OH)_x$

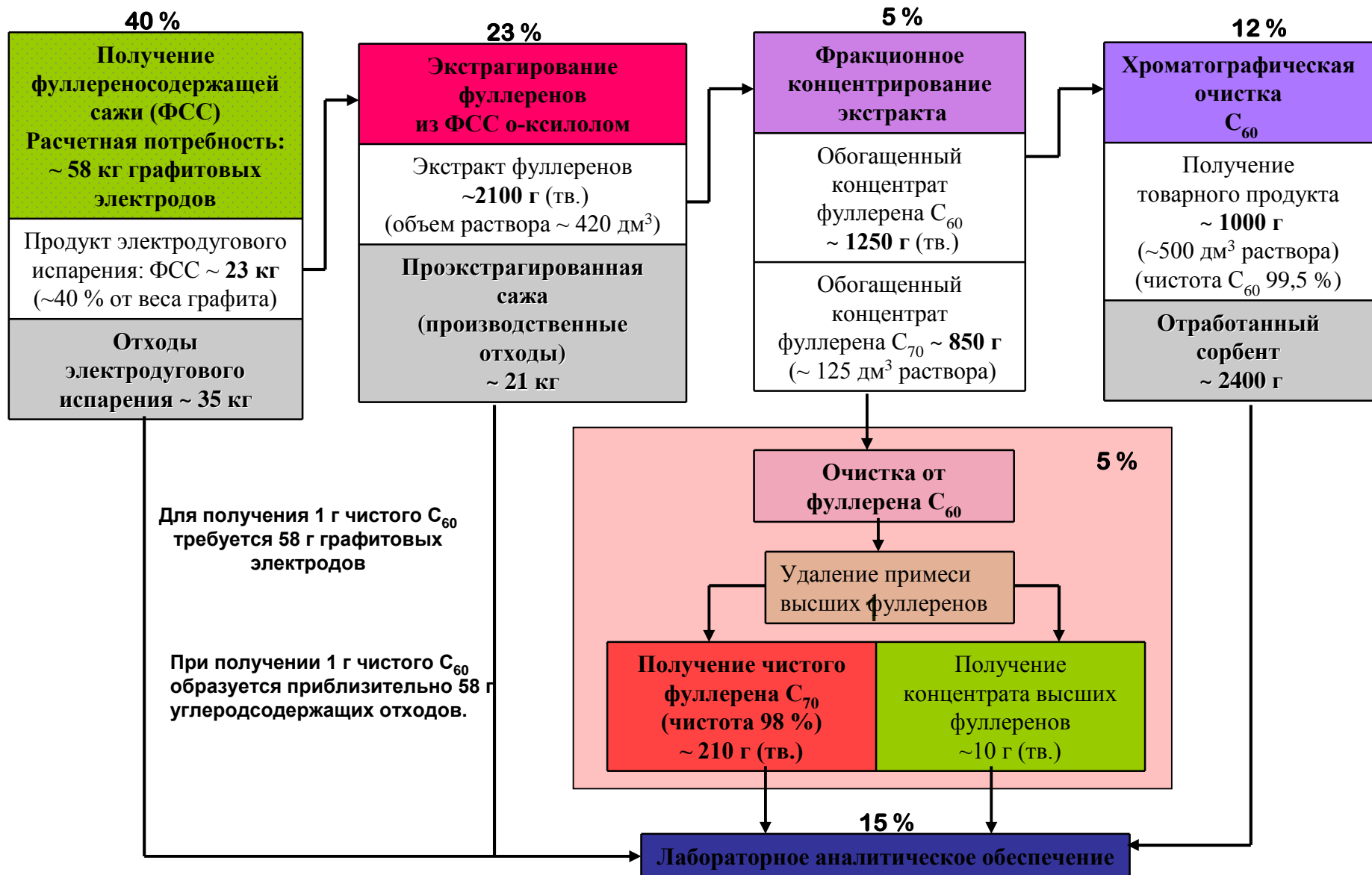
$C_{78}(OH)_x$

Водорастворимые производные

ЭМФ $Me@C_{2n}(OH)_{38-40}$ ($Me =$
Pr, Sc, Fe, Ni, Co, Mn, Mo, Gd,
Tb, Ho, Dy, Sm, Tm, Eu).

Комплексная технология получения фуллеренов

(с указанием доли расходов на основное оборудование для создания производства 1 кг/месяц чистого C₆₀)



Патенты

1. *Грушко Ю.С., Седов В.П., Козлов В.С., Цирлина Е.В.* Способ получения MRI-контрастирующего агента. Патент РФ № 2396207, С2. Опубликовано 10.08.2010, бюл. № 22, приоритет от 27.10.2008.
2. *Грушко Ю.С., Седов В.П., Колесник С.Г.* Способ получения фуллерена C60. Патент РФ № 2456233, С2, МПК C01B 31/02, B01D 11/01, B01D 15/08, B82B 3/00, B82Y 40/00. Опубликовано 20.07.2012, бюл. № 20, приоритет от 13.08.2010. (Получение фуллерена C60 сверхвысокой чистоты /99,90 - 99,99 %/, практически не содержащего оксидных примесей).
3. *Седов В.П., Колесник С.Г.* Способ получения фуллерена C70. Патент РФ № 2455230, С2, МПК C01B 31/02, B01D 11/02, B01D 15/08, B01D 9/00, B82B 3/00, B82Y 40/00. Опубликовано 10.07.2012, бюл. № 19, приоритет от 13.08.2010. (Получение фуллерена C70 сверхвысокой чистоты /более 99,90 %/ производителем способом).
4. *Седов В.П., Сжогина А.А.* Способ получения высоко водорастворимых фуллеренолов. Патент РФ № 2558121, С1. Опубликовано 27.07.2015, Бюл. № 21, приоритет от 04.04.2014.



№ 0001686

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ**СВИДЕТЕЛЬСТВО**

№ 1418/1

об утверждении типа
государственного стандартного образца
(ГСО)

Действительно до "18" марта 2015 г.

Настоящее свидетельство удостоверяет,
что на основании положительных результатов испытаний
утвержден тип стандартного образцаГСО состава фуллера C_{60} (C_{60} -ВНИИМ-99,9)
наименование ГСОразработанный ФГУП "ВНИИМ им.Д.И.Менделеева", г.Санкт-Петербург,
наименование организации-разработчика

ОНИ ПИЯФ, г.Санкт Петербург, г.Гатчина

внесен в Государственный реестр с регистрационным номером:

ГСО 9555-2010

и допущен к применению в Российской Федерации

Описание типа ГСО приведено в обязательном приложении к настоящему свидетельству



Заместитель Руководителя

Крутиков В. Н.

07 07 2010 г.

 C_{60} - 99,9%

№ 0001688

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ**СВИДЕТЕЛЬСТВО**

№ 1419/1

об утверждении типа
государственного стандартного образца
(ГСО)

Действительно до "18" марта 2015 г.

Настоящее свидетельство удостоверяет,
что на основании положительных результатов испытаний
утвержден тип стандартного образцаГСО состава фуллера C_{70} (C_{70} -ВНИИМ-98,0)
наименование ГСОразработанный ФГУП "ВНИИМ им.Д.И.Менделеева", г.Санкт-Петербург,
наименование организации-разработчика

ОНИ ПИЯФ, г.Санкт Петербург, г.Гатчина

внесен в Государственный реестр с регистрационным номером:

ГСО 9556-2010

и допущен к применению в Российской Федерации

Описание типа ГСО приведено в обязательном приложении к настоящему свидетельству



Заместитель Руководителя

Крутиков В. Н.

07 07 2010 г.

 C_{70} -98,0%



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

об утверждении типа стандартных образцов

№ 2354

Срок действия до "22" ноября 2016 г.

СД состава раствора металлофуллерена $C_{60}H_{12}O_2$ в о-ксилоле (Гид/Г_о-1ММФ-1)
наименование типа стандартного образца

ОНИ ПИЯФ, г. Гатчина, Ленинградская обл.,
исполнитель стандартного образца

ФГУП "ВНИИМ им. Д.И. Менделеева", г. Санкт-Петербург

Регистрационный номер типа стандартного образца: СД 2354/2011

Тип стандартного образца утвержден приказом Федерального агентства по
техническому регулированию и метрологии от "22" ноября 2011 г. № 6321

Описание типа стандартного образца приведено в приложении к настоящему
свидетельству и является его неотъемлемой частью

Заместитель
Руководителя М.П. _____
И.Р. Петрова
расширенный подпись
" " 2011 г.

Продлено до
" " 20... г.

Заместитель
Руководителя М.П. _____
Е.Р. Петрова
расширенная подпись
" " 20... г.

Серия СО

№ 000774

Gd@C82- 99,5%

Спасибо за внимание!