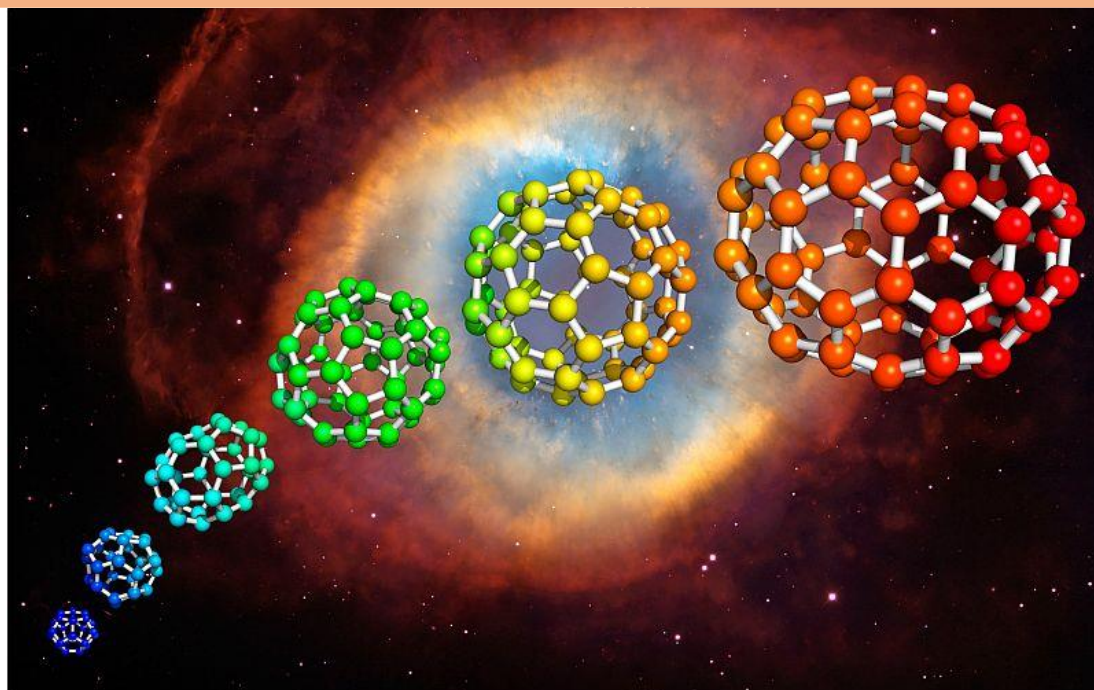


2014

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА МОДИФИЦИРОВАННОГО
ФУЛЛЕРЕНОЛА iC60



Консорциум Меготренд

ООО «ПАНАЦЕЯ»

3.7.2014



Оглавление

Лечение Фуллереном полигидроксилированным (фуллеренол C ₆₀ (OH) ₄₂)	2
Активированный уголь (Carbonis activati).....	4
Предполагаемая токсичность фуллеренов	4
Использование фуллеренов в медицине.....	5
Клинические испытания.....	6
Фармакотерапевтическая группа.....	6
Фармакологические свойства	7
Ф а р м а к о к и н е т и к а	7
Ф а р м а к о д и н а м и к а	7
Показания к применению.....	8
Способ применения и дозы.....	8
Побочные действия.....	8
Противопоказания.....	8
Лекарственные взаимодействия	9
Особые указания	9
Беременность и период лактации.....	9
Передозировка.....	9
Форма выпуска и упаковка	9
Условия хранения	9
Срок хранения	9
Условия отпуска из аптек.....	9

Лечение Фуллереном полигидроксилированным (фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$)

Полезные свойства активированного угля сложно переоценить поэтому он является обязательным составляющим любой аптечки. Он незаменим при оказании первой медицинской помощи в случаях острых отравлений и ещё при многих болезнях. Технология производства активированного угля не стоит на месте и быстро развивается. Было известно, что чем меньше частицы углерода применяемого для активации, тем большая поверхность доступна для использования и тем выше его сорбционные и лечебные свойства.

Казалось, что об элементарном углероде известно если не всё то практически все. Ранее были подробно исследованы три его модификации – алмаз, графит и карбин:

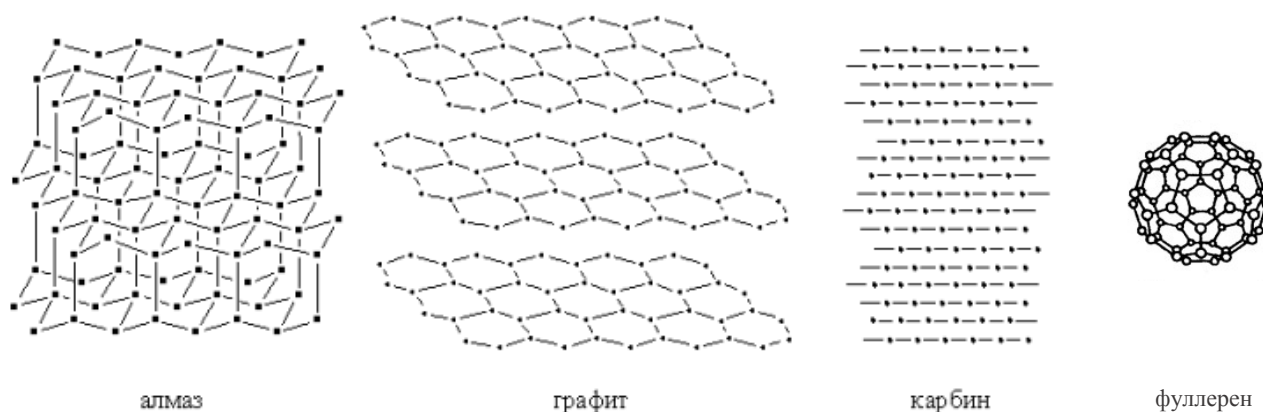


Рисунок 1. Модификации углерода

Химики были убеждены, что все варианты построения устойчивых модификаций углерода исчерпаны. Это три структуры бесконечной протяженности, имеющие сетчатое (алмаз), слоистое (графит) и линейное (карбин) строение.

Каждый атом углерода в структуре **алмаза** расположен в центре тетраэдра, вершинами которого служат четыре ближайших атома. Соседние атомы связаны между собой ковалентными связями (sp^3 -гибридизация). Такая структура определяет свойства алмаза как самого твердого вещества, известного на Земле.

Атомы углерода в кристаллической структуре **графита** связаны между собой прочными ковалентными связями (sp^2 -гибридизация) и формируют шестиугольные кольца, образующие, в свою очередь, прочную и стабильную сетку, похожую на пчелиные соты. Сетки располагаются друг над другом слоями, слабо связанными между собой. Такая структура определяет специфические свойства графита: низкую твердость и способность легко расслаиваться на мельчайшие чешуйки.

Карбин конденсируется в виде белого углеродного осадка на поверхности при облучении пирографита лазерным пучком света. Кристаллическая форма карбина состоит из параллельно ориентированных цепочек углеродных атомов с sp -гибридизацией валентных электронов в виде прямолинейных макромолекул полиинового ($-C=C-C=...$) или кумуленового ($=C=C=C=...$) типов.

Известны и другие формы углерода, такие как аморфный углерод, белый углерод (чаоит) и т.д. Но все эти формы являются композитами, то есть смесью малых фрагментов графита и алмаза.

Открытие фуллерена буквально ошеломило химиков. Новая модификация углерода – **фуллерен** – отличается от них прежде всего тем, что это индивидуальные конечные молекулы, имеющие замкнутую сферическую форму. Фуллерен, в отличие от известных ранее трех форм углерода, растворим в органических растворителях (бензол, гексан, сероуглерод). Из растворов фуллерен кристаллизуется в виде мелких темно-коричневых кристаллов. К сожалению, для рентгеноструктурного анализа они не пригодны, т. к. из-за сферической формы молекул их структура разупорядочена.

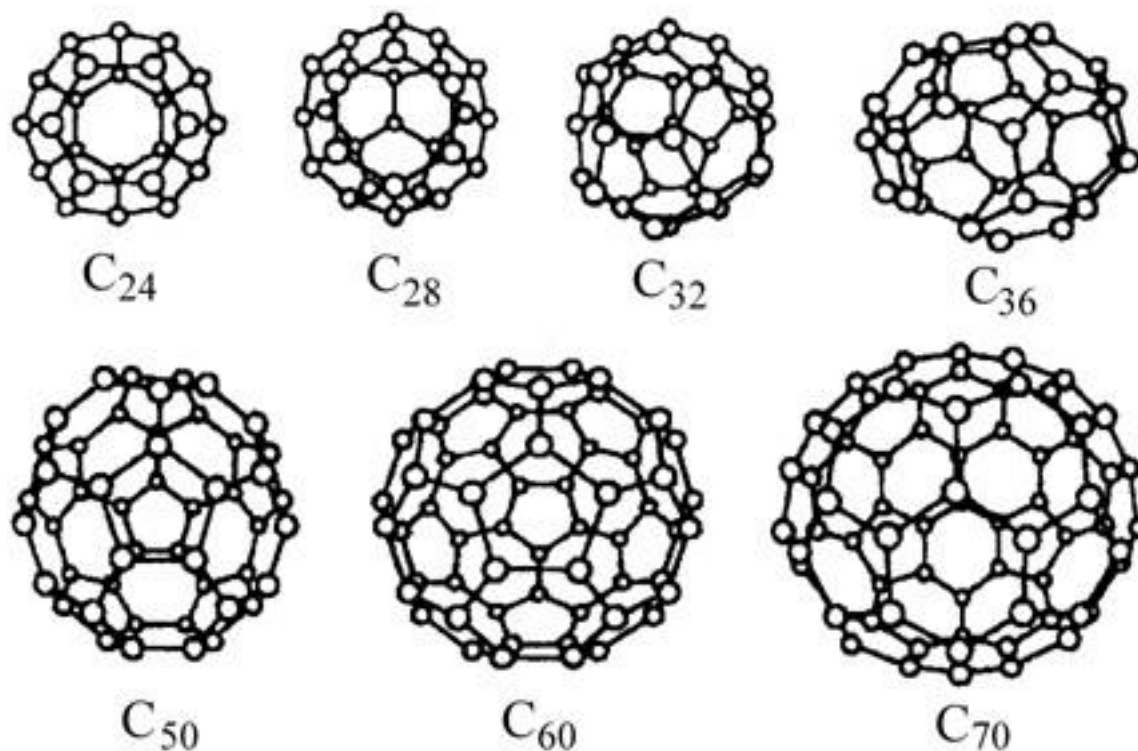


Рисунок 2. *Основные формы фуллерена*

К настоящему времени общее количество публикаций, связанных с изучением фуллеренов и их производных, превысило 25 тыс. Фуллерен был причислен одновременно как к неорганическим материалам в качестве новой аллотропной модификации углерода, так и к миру органической химии, поскольку в химических превращениях он проявлял многие свойства непредельных углеводородов.

Молекула C₆₀ содержит фрагменты с пятикратной симметрией (пентагоны), которые запрещены природой для неорганических соединений. Поэтому следует признать, что молекула фуллерена является органической молекулой, а кристалл, образованный такими молекулами (фуллерит) – это молекулярный кристалл, являющийся связующим звеном между органическим и неорганическим веществом.

Однако его влияние на процессы, происходящие в организме человека, далеко не полностью изучено. Каждый день медицина открывает новые способы применения адсорбентов, в частности изготовленных на основе фуллеренов. Эти препараты мало доступны и крайне дороги. Они безвредны и почти не имеют побочных эффектов, их использование разрешается без предварительной консультации врача.

В данной публикации подробно описаны случаи применения фуллеренола и производимый им эффект. Здесь рассказывается не только о непосредственном лечении фуллеренолом, но и о способах очистки организма человека. Все перечисленные очищения являются профилактическими мерами, помогающими предотвратить многие болезни, и, несомненно, несут в себе целебный эффект. Кроме того, очищение организма полезно проводить фактически при любых заболеваниях, помогая организму человека укрепить свою иммунную систему в борьбе с вирусами и инфекциями.

Активированный уголь (*Carbonis activati*)

Активированный уголь представляет собой порошок без запаха и вкуса, не растворимый в обычных растворителях. В настоящее время существует много видов активированного угля, которые широко применяются в различных сферах жизни, в том числе и в медицине.

Активированный уголь известен с очень древних времен. Упоминания о нем встречаются даже в древнеиндийских писаниях, где рекомендуется пропускать воду через уголь для ее очищения. Полезные качества угля были известны и древним грекам, которые очищали им не только воду, но также пиво и вино. В Древнем Египте в XV веке до н. э. древесный уголь уже использовался в медицинских целях. Сегодня чаще всего используется доступный активированный уголь, изготовленный из скорлупы кокосового ореха с высокой адсорбирующей способностью.

Благодаря своей высокой адсорбирующей способности и большой поверхностной активности активированный уголь широко применяется при лечении заболеваний. Его используют при острых отравлениях алкалоидами или солями тяжелых металлов, пищевых интоксикациях, диспепсии, метеоризме, повышенной кислотности и гиперсекреции желудочного сока, а также при инфекциях и заболеваниях ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), сопровождающихся процессами гниения и брожения.

Активированный уголь применяют также при лечении хронической почечной недостаточности, хронического и вирусного гепатита, цирроза печени, бронхиальной астмы, атипического дерматита и при подготовке к рентгенологическим исследованиям.

Предполагаемая токсичность фуллеренов

Одно время в мире широко обсуждалась токсичность фуллеренов. Главным обсуждением служила статья В. Колвина с сотрудниками из университета Райса и Е. Обердостера из университета Далласа. По их наблюдениям, у рыб, которые плавали в воде с добавками фуллеренов, происходили отрицательные изменения в мозге, а клетки человеческой кожи человека при контакте с раствором и вовсе погибали. В качестве «токсичного» фуллерена в этих работах применялись водные дисперсии nanop-C_{60} (nC_{60} , THF/nC_{60}), приготовленные по одной и той же методике, в которой, в качестве промежуточного растворителя, использовался токсичный тетрагидрофуран (ТГФ, THF).

Харьковские ученые же более десяти лет работали с водными растворами фуллеренола и не замечали их вредного влияния, в том числе на кожу. Они предположили на 8-й Международной конференции «Фуллерены и атомные кластеры», которая состоялась в 2007 году в Санкт-Петербурге, а затем их вывод был подтвержден самими американцами, что ошибка последних заключалась в методе приготовления водного раствора фуллеренов. Американцы использовали тетрагидрофуран (ТГФ). Стандартные манипуляции с подобной дисперсией, с целью избавиться от ТГФ, не приводят к желаемому результату, а газо-хроматографический анализ всегда обнаруживает ТГФ и продукты его деградации, которые являются неотъемлемыми и преобладающими компонентами частиц nanop-C_{60} . И, именно, ТГФ и продукты его окислительной модификации и последующей их полимеризации обуславливают отрицательные биологические эффекты частиц nanop-C_{60} .

Попадая в живой организм, раствор чистого полигидроксилированного фуллерена заставляет избыточные свободные радикалы, в частности агрессивные формы кислорода и продукты окисления биомолекул, самоуничтожаться. При этом он не затрагивает того минимума свободных радикалов, который жизненно важен для нормального функционирования наших биологических систем. Другими словами, он только регулирует их количество и тем самым дает организму возможность мобилизовать собственные защитные функции для противостояния различным болезням.

Таким образом, молекула фуллерена не токсична и не может быть более токсична, чем уголь, графит, алмаз или обычный песок. Токсичными могут быть как химические производные фуллеренов (что определяется свойствами химических групп, пришитых к фуллереновому кору) так и наночастицы в виде кристалл сольватов (или клатратов) молекул фуллеренов с другими токсичными молекулами.

Использование фуллеренов в медицине

Группа специалистов из двух исследовательских организаций штата Вирджиния VCUHS (Virginia Commonwealth University Health System) и Luna Innovations предложили использовать для лечения аллергии химические свойства фуллеренов. Учёные обратили внимание на «умение» фуллерена взаимодействовать со свободными радикалами - химическими молекулами, имеющими неспаренные электроны. Так, фуллерен C_{60} легко присоединяет свободные радикалы, чем и нейтрализует их. Ряд предыдущих исследований показал, что такая особенность фуллеренов может использоваться для защиты нервных клеток от разрушающего действия свободных радикалов. Этот факт очень заинтересовал иммунолога Кристофера Кепли (Christopher L. Kepley) из VCUHS, и он вместе с коллегами решил провести исследование этих особенностей для лечения аллергии. Для этого доктор пригласил к сотрудничеству специалистов из Luna Innovations - фирмы, занимающейся исследованиями в сфере нанотехнологий.

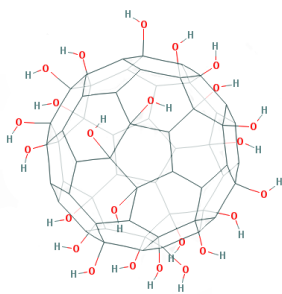


Рис.2 Фуллеренол C_{60}

Благодаря усилиям этой компании был создан полигидроксилированный фуллерен - фуллеренол $C_{60}(OH)_{24}$. Такой фуллерен имел дополнительные функциональные группы OH^- , повышающие растворимость этих частиц в воде. Затем учёные внедрили эти модифицированные фуллерены испытываемым в так называемые тучные клетки - клетки соединительной ткани, играющие большую роль в воспалительных процессах при аллергии. После этого испытываемых подвергли действию

аллергенов. Оказалось, что у испытываемых сила аллергической реакции резко уменьшилась. Причиной тому - уменьшение выброса гистамина (вещества, вызывающего патологические реакции при аллергии) в 50 раз, а также ослабление действия трёх десятков других веществ аналогичного действия. По данным Кепли, это происходит из-за связывания растворёнными фуллеренами свободных радикалов, возникающих при аллергии.

Не так давно японские ученые сообщали, что нашли лекарство против рака на основе фуллеренов. В то же время, работы в этом направлении активно ведут и в России, зачастую опережающие зарубежные. В частности, группа ученых из Казани и Черноголовки опубликовала статью, в которой сообщают о синтезе новых производных фуллеренов с фармакофорными группами. В работе приведены данные о синтезе, рентгеноструктурном анализе и биологической активности этих веществ. В ходе исследования было впервые установлено, что нитроксидные метанофуллерены проявляют в комбинации с препаратом циклофосфамид противораковую активность против лейкемии, хотя введение этих веществ по отдельности в тех же дозах положительного эффекта не дает.

В качестве примера можно привести работы, проведенные в лабораториях НИИ экспериментальной диагностики и терапии Российского научного онкологического центра, которыми руководит профессор Буренин. Рост опухолей на 30-70% замедлялся продлевая жизнь больным.

В 1994 году учёные под руководством Григория Владимировича Андриевского разработали технологию, позволившую «встраивать» молекулы углерода C_{60} в сферические водные кластеры. Располагаясь в центре сферы гидратной оболочки, молекула Фуллеренола удерживает молекулы H_2O . Молекулы воды вокруг молекулы фуллеренола имеют одинаковый изотопный состав. Водород имеет два стабильных изотопа: протий $1H$ и дейтерий $2H$, кислород - три изотопа: $16O$, $17O$ и $18O$. Молекула $1H_216O$ является самой лёгкой из совокупности всех вариантов. Воду, состоящую из таких молекул, называют «лёгкой» или протиевой водой. Именно такая вода формирует водный кластер вокруг фуллеренола. С другими молекулами воды молекула фуллеренола кластеры не образует. Фуллереновая вода способствует насыщению организма «лёгкой» водой и вымыванию молекул «тяжёлой» воды.

Клинические испытания

На протяжении восемнадцати лет проводились исследования фуллереновой воды в научных центрах Украины, России, США, Франции, Германии, Венгрии и Турции. Результаты исследований были достаточно удивительны. Чистейшая вода с сверхмалой дозой фуллеренола, проявляла широкую медико-биологическую активность, лабораторные животные получали 10-12 капель этой воды, люди – 2-3 столовых ложки. Положительное влияние на организм оказывали природные кластеры воды, стабилизированные молекулами фуллерена.

В процессе клинических испытаний подтверждены факты, выявленные в ходе доклинических испытаний, и установлено, что водный раствор полигидроксилированного фуллерена – Фуллеренол, полностью лишен какого-либо вредного влияния, в т.ч. токсического, на организм человека.

Выраженные клинические свойства

1. Фуллеренол обладает выраженным иммуотропным эффектом, отсутствием токсического влияния на систему кроветворения.
2. Проявляет стимулирующее влияние на функцию макрофагов.
3. Проявляет потенцирующее действие на восстановление функционального состояния гепатоцитов.
4. Проявляет «разумную» и долговременную антиоксидантную активность за счет регуляции уровня свободных радикалов в очаге воспаления, а также активирует собственные, эндогенные антиоксидантные системы организма.
5. Обеспечивает повышение метаболического потенциала организма.
6. Обладает мощными регенераторными, ранозаживляющими и бактерицидными свойствами, что способствует ускорению процессов грануляций и рубцевания язвенных процессов у больных.
7. Противовоспалительные и регенераторные свойства Фуллеренола, проявляются в кооперации иммунных, метаболических и микроциркуляторных реакций организма, направленных на заживление дуоденальных язв.
8. Обеспечивает оптимизацию механизмов нейро-вегетативной регуляции секреторной функции желудка, а включение его в комплексное лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки способствует восстановлению кислотообразующей функции желудка.
9. Способствует нормализации показателей клинического анализа крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, что связано с выраженным противовоспалительным эффектом лечения и отсутствием токсического влияния препарата.
10. Способствует более быстрому уменьшению астеновегетативного, диспептического, абдоминально-болевого синдромов.
11. Обеспечивает эффективную гуморальную иммунную защиту, что связано как с завершением аутоиммунных реакций, так и восстановлением естественных барьерных свойств слизистой оболочки кишечника. Последний эффект взаимосвязан с восстановлением дренажных свойств слизистой на уровне гликокаликса мембран клеток ЖКТ.
12. Повышает активность пролиферативных процессов на фоне снижения аутоиммунной агрессии и улучшает распознавание собственных антигенных детерминант организма больных.
13. Обладает выраженной антимикробной активностью в отношении *H.pylori*, повышает чувствительность *H.pylori* к традиционному медикаментозному лечению.
14. Изменение уровня иммуноглобулинов связано с элиминацией *H. pylori*, уменьшением воспалительных явлений и нормализацией процессов распознавания собственных антигенов. То есть фуллеренол способствует восстановлению идентификации клеток по типу «свой – чужой» и торможению аутоиммунной реакции «реципиент против хозяина».
15. Применение фуллеренола положительно влияет на функции гепатоцитов, восстановление белкового, липидного, ферментного обменов, улучшает метаболические и окислительно-восстановительные процессы в организме, снижает воспалительные и фиброзирующие процессы в печени.
16. Фуллеренол способен разрушать защитные структурные барьеры патогенных микроорганизмов и способствует активизации фагоцитарной реакции и тем самым способствует - лекарственной резистентности возбудителей заболеваний человека.
17. В 2-3 раза ускоряет сроки выздоровления при использовании традиционных схем лечения

Фармакотерапевтическая группа

Кишечные адсорбенты. Препараты угля. Код АТС А07ВА01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$ - активированный уголь минерального происхождения с прочной глобулярной структурой, произведенный по особой технологии, которая увеличивает пористость, за счет чего обеспечивается его высокая адсорбционная способность. Обладает квази-мезопористостью, что позволяет эффективно адсорбировать вещества молекулярной массы широкого спектра. Обладает большой адсорбирующей поверхностью ~2000 кв.м на 1 г вещества и способностью активно поглощать из желудочно-кишечного тракта: алкалоиды, гликлазиды, барбитураты и иные снотворные и наркотические средства, соли тяжелых металлов, эндо- и экзотоксины бактериального, растительного, животного происхождения, а также производные фенола, салициловой кислоты, сульфаниламиды и другие химические соединения. По мере прохождения по кишечнику связанные им компоненты не подвергаются десорбции и не изменяют рН среды.

Фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$ способен всасываться из желудочно-кишечного тракта, поэтому имеется период распределения. Выводится в неизменном виде.

Фармакодинамика

Фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$ оказывает адсорбирующее, дезинтоксикационное и противодиарейное действие. Фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$, поглощает патогенные штаммы и их токсины при инфекционных заболеваниях, таких как: острая дизентерия, сальмонеллез, вирусные гепатиты, брюшной тиф, лептоспироз, геморрагические лихорадки, орнитоз,. Связывая токсины микробного и эндогенного происхождения, препарат уменьшает нагрузку на органы детоксикации и экскреции, устраняет диарею при острых кишечных заболеваниях (ротавирусных гастроэнтеритах, холере, отравлении стафилококковым энтеротоксином).

При аллергических состояниях терапевтическое действие препарата обусловлено его способностью связывать пищевые аллергены, гистамин, серотонин, а также циркулирующие иммунные комплексы и бактериальные антигены, что приводит усилению клеточного и гуморального иммунитета, увеличению количества Т-лимфоцитов, снижению эозинофилов и уменьшению зуда, отека, крапивницы.

Хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта сопровождаются нарушением обмена веществ и накоплением промежуточных токсических метаболитов с формированием синдрома эндогенной интоксикации. При этом значительное усиление перекисного окисления липидов способствует повреждению клеточных мембран и накоплению свободных радикалов, гидропероксидов, альдегидов и кетонов.

При заболеваниях печени, таких как цирроз, вирусный и хронический гепатиты, прием препарата ускоряет нормализацию сывороточной концентрации билирубина, активности трансаминаз, показателей реакции бласттрансформации лимфоцитов, стимулированных антигенами ткани печени и селезенки, укорачивает время циркуляции в крови специфических гуморальных антител (НВs) и антигенов вируса гепатита В (НВsAg), снижает выраженность общих симптомов заболевания.

При остром панкреатите Фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$ способствует быстрому восстановлению перистальтики кишечника, снижению интоксикации, нормализации биохимических показателей эндотоксемии, ослаблению диспепсических расстройств и болевого синдрома.

Фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$ снижает уровень токсинов и устраняет симптомы интоксикации при свинцовых, алкогольных и лекарственных экзотоксикозах, ожоговой и лучевой болезни; хронических интоксикациях на вредном производстве.

При хронической почечной недостаточности, в результате энтеросорбции на фоне приема препарата, снижается концентрация мочевины, креатинина и молекул средней массы в крови, что в свою очередь приводит к уменьшению симптомов уремической интоксикации.

Показания к применению

В составе комбинированной терапии при следующих заболеваниях:

- пищевая токсикоинфекция
- дизентерия, сальмонеллез
- энтероколит, холецистопанкреатит
- диспепсия, метеоризм, процессы гниения, брожения, гиперсекреция слизи, соляной кислоты
- отравление химическими соединениями и медикаментами (в т.ч.
- фосфорорганическими и хлорорганическими соединениями, психотропными препаратами)
- отравление алкалоидами, солями тяжелых металлов
- ожоговая болезнь в стадии токсемии и септикотоксемии
- хроническая почечная недостаточность
- хронический гепатит, острый вирусный гепатит, цирроз печени,
- аллергические диатезы, атопические дерматиты, аллергический гастроэнтерит, токсикодермии
- абстинентный алкогольный синдром
- подготовка к рентгенологическим исследованиям (для уменьшения газообразования)

Способ применения и дозы

Назначают внутрь в виде водного раствора

Взрослым по 25-50 мл, 3-4 раза в сутки за 1-2 часа до или после пищи или лекарственных средств.

При острых отравлениях и острых панкреатитах рекомендуется принимать до 100 мл в день на 2-3 сутки после самостоятельного глотания. При остром панкреатите средней тяжести применение Фуллеренола $C_{60}(OH)_{42}$ целесообразно проводить в сочетании с экстракорпоральной гемосорбцией.

Максимальная разовая доза - 50 мл, максимальная суточная доза – 200 мл.

Детям старше 6 лет по 25-30 мл 2 раза в день.

При острых отравлениях и острых панкреатитах по 50 мл 2-3 раза в день.

Максимальная разовая доза 50 мл, максимальная суточная доза – 100 мл.

Длительность лечения при острых отравлениях составляет 3-5 дней. При хронических интоксикациях от 10 до 14 дней.

При хронической почечной недостаточности показанием к назначению Фуллеренола $C_{60}(OH)_{42}$ является креатинемия 0,4 ммоль/л и выше.

Побочные действия

Фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$ – довольно безобидный препарат. Однако не стоит злоупотреблять им и применять его в слишком больших дозах. Не рекомендуется и постоянное употребление активированного угля в умеренных дозах, поскольку это может привести к снижению всасывания из ЖКТ жиров, белков, витаминов, гормонов и питательных веществ, вследствие чего возникают обеднение организма и гиповитаминозы. Кроме того, побочными эффектами чрезмерного употребления Фуллеренола $C_{60}(OH)_{42}$ являются поносы и запоры.

Не рекомендуется употребление других лекарственных препаратов одновременно с Фуллеренолом $C_{60}(OH)_{42}$, поскольку их эффективность будет значительно снижена.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активированному углю или любому компоненту препарата
- желудочно-кишечная непроходимость и подозрение на кишечную непроходимость
- острые боли в животе, неспецифический язвенный колит, кровотечения из ЖКТ
- детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия

Прием Фуллеренола $C_{60}(OH)_{42}$ снижает эффективность оральных лекарственных средств, предназначенных для повышения артериального давления и противоревматических препаратов.

Одновременный прием Фуллеренола $C_{60}(OH)_{42}$ и оральных контрацептивов, может вызывать снижение эффективности последних. В таких случаях необходимо применение дополнительных методов контрацепции.

Особые указания

После приема Фуллеренола $C_{60}(OH)_{42}$ моча и кал больного окрашивается в темный цвет.

В случае если диарея сохраняется после трех дней лечения, должны быть проведены дополнительные клинические и биохимические исследования, для выявления причины заболевания.

Принимать Фуллеренол $C_{60}(OH)_{42}$ следует не менее, чем за 1-2 часа до или после приема других лекарственных средств.

Не влияет на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Беременность и период лактации

Применение Фуллеренола $C_{60}(OH)_{42}$ не противопоказано при беременности и кормлении грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Передозировка

Возможные симптомы: тошнота, рвота, запор.

Лечение: отменить препарат, назначить слабительные.

Форма выпуска и упаковка

Раствор в дистиллированной воде – 25, 100, 150, 250,500 и 1000 мл.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света и детей месте, при температуре от 15° до 30°C.

Срок хранения

Не ограничен

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

