

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ СВОЙСТВАМИ (ОБЗОР ПАТЕНТНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Златник Е.Ю., ¹Ишонина О.Г., ¹Руму В.И.

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Цель исследования: анализ патентной информации о научно-медицинских достижениях последних лет для обоснования выбора и оценки натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, на основе которых могут быть разработаны новые продукты с противоопухолевым эффектом. Проанализированы патенты последних 20 лет, касающиеся вторичных метаболитов растений и их композиций с противоопухолевыми свойствами, по базам данных Роспатента, Европейского и Евразийского патентных ведомств, Евразийской патентно-информационной системы, описаниям изобретений в соответствии с Международной патентной классификацией. Проанализировано около 800 релевантных документов, отобрано для последующего анализа 28. Основное количество проанализированных патентов направлено на разработку способов повышения выхода метаболитов из растительного сырья и их биодоступности; на производство композиций природных метаболитов и их синтетических производных для коррекции метаболизма, обладающих противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, способностью снижать нежелательные явления таргетной терапии онкологических больных, проявляющих прямое противоопухолевое действие. Среди последних одна заявка касается экстракта белокопытника, шесть заявок – композиций, включающих куркумин, в чистом виде, в комплексе с иммуномодуляторами, химиопрепаратами или различными растительными компонентами, а также в составе сложных систем для направленной доставки. В нескольких патентах противоопухолевая активность композиций устанавливается по результатам культуральных и экспериментальных исследований, а также с представлением клинических данных, при этом противоопухолевый эффект предполагается как опосредованный через коррекцию различных процессов и систем. Поиск позволил выбрать оптимальные направления дальнейших исследований, обосновать пути повышения противоопухолевого эффекта вторичных метаболитов растений.

Ключевые слова: патенты, противоопухолевое действие, вторичные метаболиты растений, биодоступность, берберин, куркумин.

Работа выполнена при финансировании Госзадания Министерства здравоохранения (№ 124022100044-2).

Авторы заявляют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

SECONDARY PLANT METABOLITES WITH ANTITUMOR PROPERTIES (REVIEW OF PATENT LITERATURE)

¹Zlatnik E.Y., ¹Ishonina O.G., ¹Rumu V.I.

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

The aim of the study. Analysis of patent information of the achievements in medical research of the last years for justification of the choice and assessment of natural and synthetic secondary plant metabolites as the base of the development of new products with antitumor effect. Materials and methods. We analyzed the patents of the last 20 years concerning secondary plant metabolites and their compositions with antitumor properties using the databases Federal Institute of Industrial Property, EurAsianPATentInformationSystem, patent descriptions according to International Patent Classification. Results. About 800 relevant patents were found, about 600 of them were looked through and only 28 were selected for further analysis. The main trends and problems in this field appeared to be the development and enhancement of the metabolites' outcome from the plant raw materials and of their bioavailability; composition of natural metabolites and their synthetic derivatives for correction of metabolism, with anti-inflammatory and immunomodulating effect, ability to decrease unfavorable reactions to antitumor target therapy and the direct antitumor effect. Among the last ones one patent application concerned the Petasites extract, six – the compositions with curcumin either pure or in complex with immunomodulators, chemotherapeutic drugs and other plant components or as a part of complex delivery system. In some patents curcumin was established according to the results of cultural and experimental tests; clinical results were also represented though antitumor effect was supposed to be mediated by correction of various processes and systems.

Conclusions. The results of the analysis helped us to choose the optimal trends for further research and to justify the ways of the enhancement of antitumor effects of secondary plant metabolites.

Keywords: patents, antitumor effect, secondary plant metabolites, bioavailability, berberine, curcumin.

The work was carried out with the funding of the State Assignment of the Ministry of Health (No. 124022100044-2).

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение. Патентные исследования являются неотъемлемой частью разработки новых лекарственных препаратов, преодолевающих долгий и трудный путь от вещества с установленной биологической активностью до препарата с утвержденной фармакопейной статьей. По данным, опубликованным в 2017 году, в Западной Европе из 20 000 веществ с обнаруженной биологической активностью, потенциально применимых в медицине, только 250 доходят до доклинических исследований, 5 – до клинических, из которых только одно получает одобрение для применения [1]. Растения являются источником различных веществ, на основе которых уже разработаны многочисленные лекарственные средства и могут быть созданы новые. В онкологии применяется ряд химиопрепаратов, полученных из растений, например противоопухолевые антибиотики: актиномицин D, антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин), ингибиторы митоза (митомицин C, блеомицин, колхицин, колхамин, винкристин, винбластин, таксол), ингибиторы топоизомеразы (камптотecin) [2]. Поиск в этом направлении продолжается, и новые разработки пополняют число патентов и фармацевтических продуктов [3].

Целью исследования явился анализ патентной информации о научно-медицинских достижениях последних 20 лет для обоснования выбора и оценки натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, на основе которых могут быть разработаны новые продукты с противоопухолевым эффектом, что позволит в перспективе усовершенствовать подходы к лечению злокачественных опухолей путем применения веществ растительного происхождения в моно- и комплексной терапии.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились патентные разработки по вторичным метаболитам растений (ВМР) и их композициям, обладающим противоопухолевыми свойствами, в качестве продуктов, перспективных для использования в комплексном лечении злокачественных опухолей, на моделях *in vitro* и *in vivo*, а также в клинике. Поиск и отбор известных технических решений осуществлялся по мировым патентно-информационным ресурсам сети Интернет. Всемирная организация интеллектуальной собственности (ВОИС) обеспечила бесплатный доступ к своим патентным базам данных. Глубина поиска источников патентной информации составила 20 лет. Поиск патентов проводился в отношении ведущих стран мира: Российской Федерации, США,

Японии, Китая, Великобритании, стран Европейского союза. Поиск имеющихся патентов на изобретения (вещества, способы) осуществлялся в соответствии с Международной патентной классификацией (МПК): A61K; A61K36/9066; A61K 31/404; A61K31/4375; A61K31/4453; A61K31/47; A61K31/498; A61K 31/5375; A61K36/28; A61K36/71; A61P; A61P31/00; A61P35/00; A61P35/04; A61P43/00; C07D; C07D455/00; C07D209/00.

Для поиска использовались следующие источники информации:

1. Базы данных ФИПС, Роспатента в сети Интернет (<http://www.fips.ru>, www.rupto.ru).
2. Базы данных Европейского патентного ведомства в сети Интернет (<http://ep.espacenet.com>).
3. Базы данных Евразийского патентного ведомства в сети Интернет (www.eapo.org), ЕврАзийская ПАТентная - Информационная Система (ЕАПАТИС), EurAsianPATentInformationSystem (EAPATIS).
4. Описания изобретений к патентам.

Результаты исследования и их обсуждение. При проведении поиска объектов промышленной собственности за период с 2004 по 2024 г. было найдено около 800 релевантных патентных документов, просмотрено 600 патентов и заявок, отобрано для последующего анализа 28.

Определены ведущие организации Российской Федерации в области данных разработок: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» (ИОЭБ СО РАН) (RU), Закрытое акционерное общество «СКАЙ ЛТД» (RU), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) (RU), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) (RU) и др. Выявлены фирмы развитых стран мира: КНР (ПЕРФЕКТ (ЧАЙНА) КО. ЛТД (CN), ЧАНЧЖОУ ДЕЦЕ МЕДИКЛ САЙЭНС КО. ЛТД (CN), ДЕРМАН БАЙОМЕДИСИН КО. ЛТД. (CN); Италия (ИНДЕНА С.П.А. (IT); Германия (АКВАНОВА АГ (DE); США (ЮНИВЕРСИТИ ОФ НОРС ТЕХАС ХЭЛС САЕНС СЕНТЕР ЭТ ФОРТ ВОРС (US), НЬЮ ЧЕПТЕР, ИНК. (US), ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US) и др. Проведенный анализ показал, что из 28 патентов 22 запатентованы в России, причем преимущественно фирмами стран Европы, Азии и США, а остальные 6 являются Евразийскими патентами и заявками.

Основными тенденциями развития и задачами, решаемыми в данной области, являются:

- разработка способов повышения выхода ВМР из растительного сырья и повышения их растворимости и биодоступности, а также составление композиций;
- разработка новых композиций природных ВМР и их синтетических аналогов для коррекции метаболизма;
- разработка новых композиций ВМР с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием;
- разработка новых композиций ВМР для снижения нежелательных явлений при проведении лечения онкологических больных;
- разработка композиций природных ВМР и их синтетических аналогов с противоопухолевым действием.

В таблице представлено количество патентов из отобранных 28, в которых ставятся и решаются соответствующие задачи.

Патенты, направленные на решение задач в области поиска вторичных метаболитов растений с противоопухолевой активностью

Задачи				
Улучшение биодоступности, составление композиций	Опосредованное противоопухолевое действие		Прямое противоопухолевое действие	Снижение нежелательных явлений при лечении онкологических больных
	Коррекция метаболизма	Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие		
[4-15; 17-19; 21-27; 29-32]	[8; 13; 15; 18; 19]	[12; 14; 21; 23; 26; 30]	[24; 25; 27-31]	[16]
n=26	n=5	n=6	n=7	n=1

Как видно из таблицы, большинство патентных разработок направлено на решение одновременно нескольких задач, одна из которых предопределяет решение следующих в рамках того же патента. Так, наибольшее число из них (n=26) посвящено разработке композиций с высоким содержанием ВМР, в частности полифенола куркумина [4-6]. Кроме того, внимание авторов привлекает алкалоид берберин [7], а также повышение растворимости и биодоступности этих и других ВМР и содержащих их композиций, но только в части патентов приведен результат исследования биологического действия предлагаемых средств. Эффект ВМР, как и других экзогенных биологически активных веществ и/или лекарственных препаратов, несомненно, зависит от их концентрации и биодоступности. Однако, поскольку эти разработки выполнены в основном специалистами в области химии и фармацевтики, из 26

патентов только в 7 описано какое-либо действие на культуры клеток, организм человека или животных как следствие предложенных химических модификаций и/или способов экстракции. Подтверждение повышения биодоступности композиций ВМР в экспериментах на животных приведено в двух патентах [8; 9]. В четырех патентах показаны результаты *in vitro*, свидетельствующие о безвредности ВМР и их композиций для нормальных клеток, но не демонстрируется действие на опухолевые клетки [10; 11]. Например, композиция, предназначенная для лечения заболеваний предстательной железы и по одному из вариантов содержащая куркумин, исследована авторами при действии на нормальные эпителиальные клетки простаты, а не опухолевые, что не позволяет судить о ее влиянии на рост злокачественной опухоли [12].

Среди отобранных патентов ВМР представлены в разных лекарственных формах: в двух описана пероральная форма куркумина [13; 14]; в одном - инъекционная форма берберина [15]. Запатентованы также лекарственные формы берберина для местного применения в виде спреев, гелей, мазей, для которых клинически показана эффективность, безопасность и хорошая переносимость при лечении кожных заболеваний (розацеа, акне, контактный дерматит, себорейный дерматит, фотодерматит, розацеаподобный дерматит, индуцированный стероидами, и акнеформный дерматит [16], а также нежелательных кожных явлений, возникающих при применении таргетных препаратов (ингибиторов MEK, HER2, mTOR, EGFR) у онкологических больных [17].

Канцерогенез и опухолевый рост являются системными процессами, на которые влияют воспалительные заболевания, состояние иммунной системы, состав и функциональная активность микробиоты, метаболизм и пр. Поэтому авторы рассматривают патенты, в которых описано нормализующее влияние ВМР на метаболизм углеводов и липидов [18; 19], а также антибактериальное действие как потенциально противоопухолевое, опосредованное через эти системы.

Получение ВМР и их композиций с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием включает патенты, которые авторы также относят к тем, в которых рассматривается опосредованное противоопухолевое действие (табл.). Несмотря на широко представленные в литературе данные об этих видах активности различных растительных продуктов, только 8 из них прошли клинические испытания и представлены на рынке фармпрепаратов как иммуномодуляторы – среди них 6 иммунодепрессантов (ресвератрол, колхицин, каспаицин, кверцетин, эпигаллокатехин-3-галлат, андрографолид), 2 иммуностимулятора (куркумин, генистеин) [20]. Кроме того, из препаратов на основе ВМР в России представлены Берберин бисульфат как желчегонное средство, Куркумин как противовоспалительное средство и корректор липидного метаболизма. Оба они входят в состав различных БАД, а в качестве

препаратов применяются в восточной медицине. Часть из запатентованных композиций, демонстрирующих противовоспалительное и иммуномодулирующее действие ВМР, применена в клинике и показала эффект, хотя и не на онкологических больных: заявлено эффективное применение при болевом синдроме [21], в частности связанном с ревматоидным артритом [22; 23].

Как видно из таблицы, во многих из приведенных патентов разработка композиций с повышенной биодоступностью ВМР включена как составная часть в получение композиций с опосредованным или прямым противоопухолевым действием, которые являются ее логическим продолжением или рассматриваются как доказательство эффективности и часто представлены одними и теми же авторами или учреждениями.

Среди семи патентов и заявок, описывающих индукцию прямого противоопухолевого действия под влиянием растительных компонентов, одна заявка касается экстракта белокопытника, остальные шесть – композиций, включающих куркумин, в чистом виде, в комплексе с иммуномодуляторами или химиопрепаратами, а также с различными растительными компонентами, которые и являются, судя по описаниям патентов, основными заявляемыми субстанциями, выделенными из таволги обыкновенной и аконита джунгарского. В 5 из этих 7 приводятся результаты не только культуральных, но и экспериментальных исследований *in vivo* влияния различных веществ и композиций на опухолевый рост с применением животных, в основном CDX-моделей.

Экстракт белокопытника авторы предлагают использовать в комбинации с экстрактами других растений (*Cimicifugacemose*), а также с химиопрепаратами [24]. Несмотря на то, что авторы указывают на экстракт белокопытника в качестве лечебного средства при многих вариантах злокачественных новообразований, в описании патента они приводят только результаты, полученные на постоянных 2D-культурах опухолевых клеток трех линий, что не представляется возможным экстраполировать на клинический эффект, а является только первым шагом к исследованию противоопухолевой активности изучаемых соединений. Тем не менее авторы указывают на возможность применения предлагаемого технического решения для лечения широкого спектра онкологических заболеваний как в монорежиме, так и совместно с другими методами противоопухолевой терапии. Преимущественное внимание в данной заявке уделено методам экстракции активных веществ из растений.

В другом патенте получена композиция фитонутриентов для пероральной доставки, проявляющая противоопухолевую активность в эксперименте на мышах с опухолью мочевого пузыря, трансплантированной из клеточной линии [25]. Данная композиция включает хотя бы один из фитонутриентов: эпигаллокатехин-3-галлат, дииндолилметан, гинестеин,

ресвератрол, куркумин, и солюбилизатор - привитый сополимер поливинилкапролактама/поливинилацетата/полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой 90 000-140 000 г/моль при массовом соотношении по меньшей мере одного фитонутриента и солюбилизатора от 1:5 до 1:1. После растворения солюбилизатора и фитонутриента в органическом растворителе с последующим нагреванием смеси либо сухого смешивания порошков солюбилизатора и фитонутриента композиции являются стабильными и имеют высокую биодоступность.

В Евразийской заявке [26] предложены комбинации алкалоида барвинка или его соли, поскольку на основе одного из алкалоидов барвинка получен препарат винкрестин, применяющийся в химиотерапии злокачественных опухолей в качестве ингибитора митоза и широко использующийся в стандартах терапии СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкрестин и преднизолон) или R-СНОР (СНОР в комбинации с ритуксимабом). Показан эффект предложенной комбинации на линиях опухолевых клеток *in vitro* и CDX-модели диффузной В-крупноклеточной лимфомы *in vivo*. По одному из вариантов композиция содержит куркумин, однако данных о ее противоопухолевом действии в описании не приведено, вследствие чего неясно, что он добавляет к действию алкалоидов барвинка. Заявлен эффект композиции при клиническом применении у больных лейкозами, лимфомами, солидными опухолями (рак поджелудочной железы, рак легкого, колоректальный рак, рак яичников, рак молочной железы, рак пищевода, аденокарцинома, гепатоцеллюлярный рак).

Две Евразийские заявки предлагают применение разработанных в них композиций экстракта таволги обыкновенной [27] и артишока настоящего [28] в качестве ингибиторов транскрипционного фактора STAT3, который играет ключевую роль во многих патологических процессах. В первой из этих заявок одна из композиций содержит куркумин, который, как и ряд других веществ (комплексы платины, этанол, салицилат натрия, ретиноевая кислота, атипримод, PS-341 и статины), включая BMP (ресвератрол, кукурбитацин, пикетатанол, партенолид, флавопиридол, магнолол и эпигаллокатехин-3-галлат), способен ингибировать STAT3-сигнальный путь, играющий важную роль в пролиферации клеток, включая злокачественные. Куркумин, кроме того, продемонстрировал эффект ингибирования JAK2, Src, Erb2 и EGFR, которые принимают участие в активации STAT3, а также отрицательной модуляции (супрессии) экспрессии Bcl-xL, циклина D1, VEGF и TNF, экспрессию которых регулирует STAT3. В обеих заявках противоопухолевое действие подтверждено на линиях опухолевых клеток *in vitro* и на CDX-модели мезотелиомы *in vivo*. Противоопухолевое действие композиций при других опухолях обосновано представленными молекулярными исследованиями действия BMP на транскрипционные факторы и сигнальные пути, контролирующие пролиферацию.

В патенте [29] предложен способ профилактики канцерогенного действия *in vivo* у экспериментальных животных, включающий подкожное введение метилнитрозомочевины в сочетании с антиканцерогеном (куркумином), который начинают вводить с первого дня эксперимента с кормом одновременно с метилнитрозомочевиной; выявлено ингибирующее влияние на индуцированный канцерогенез молочной железы, что проявилось в статистически достоверном снижении частоты и увеличении сроков возникновения новообразований, а также в повышении продолжительности жизни животных подопытных групп.

В Евразийском патенте [30] содержится положительный опыт клинического применения предложенных растительных компонентов в комбинации с иммунотерапией. Авторами выполнялось введение в организм пациента препарата на основе аконита джунгарского в течение всего курса лечения, разделенного на три этапа, длительность каждого из которых составляет 20 дней: на первом этапе препарат вводят в постоянно увеличивающихся дозах от 20 до 400 мкл, на втором этапе продолжают прием препарата в дозах 400 мкл и дополнительно вводят в организм пациента высокомолекулярный регуляторный белок семейства трансформирующих факторов роста (TGF- β), а на третьем этапе продолжают прием препарата на основе аконита джунгарского, постоянно уменьшая его дозу от 400 до 20 мкл. В начале первого и в конце третьего этапа лечения в организм пациента вводят иммуномодулятор, активирующий противоопухолевую и противовирусную активность иммунной системы, при этом в течение курса лечения в организм пациента дополнительно вводят фитопрепараты, в качестве которых используют мочегонные и желчегонные сборы, антидепрессанты, противопаразитарные сборы лекарственных растений и/или препаратов. Приведенные клинические примеры демонстрируют, что способ может быть использован для лечения рака мочевого пузыря, шейки матки, лейомиосаркомы, тератобластомы. В патенте предложено несколько композиций, в один из вариантов включен экстракт корневищ куркумы длинной. Однако основным противоопухолевым действующим веществом, как заявлено во всех пунктах формулы изобретения, является высокомолекулярный регуляторный белок семейства трансформирующих факторов роста (TGF- β), природа которого из текста описания неясна (возможно, антитела), а растительные компоненты предложены в качестве поддерживающего лечения, предотвращающего нежелательные явления.

Найдены два патента, в которых куркумин предлагается использовать в составе сложных систем для направленной доставки; в одном из них приводятся клинические результаты [31]. Данная разработка включает композиции и способы получения активированной полимерной наночастицы для целенаправленной доставки лекарственного средства (куркумина). Наночастица включает биосовместимый полимер и амфифильное

стабилизирующее средство, нековалентно связанное с линкером, который включает по меньшей мере один электрофил, избирательно реагирующий с любым нуклеофилом на нацеливающем средстве, и размещает его на внешней поверхности биоразлагаемой нанооболочки, а активное средство загружают в нанооболочку. Биосовместимый полимер включает один или несколько сложных полиэфиров, выбранных из группы, содержащей полимолочную кислоту, полигликолевую кислоту, сополимер молочной и гликолевой кислот и их комбинации, а амфифильное стабилизирующее средство включает полиол. Техническое решение обеспечивает доставку терапевтического средства к месту действия, как показано на примере сосудов опухоли при раке предстательной железы.

В другом патенте [32] разработаны монолитные фармацевтические композиции с отсроченным высвобождением, специфичным к толстой кишке, для лечения кишечных расстройств воспалительного, иммунологического и/или системного происхождения; они содержат ядро из гидроксипропилметилцеллюлозы, где диспергирован куркумин; гастрорезистентное покрытие ядра, где массовое соотношение куркумина к гидроксипропилметилцеллюлозе составляет 3:1/2:1. Изобретение обеспечивает специфичное к толстой кишке медленное высвобождение куркумина, однако не описан, хотя и потенциально предполагается его возможный эффект при колоректальном и других видах рака.

Таким образом, вторичные метаболиты растений и их разнообразные композиции являются объектом многочисленных патентных разработок как в стране, так и за рубежом. Отбирая среди них имеющие противоопухолевую направленность, авторы обратили внимание на преимущественно комплексный подход к созданию композиций, содержащих ВМР. Однако при таком подходе, включающем различные вещества растительного происхождения, химио- и иммунопрепараты, сложно подобрать соответствующие контрольные группы и убедительно доказать, что эффект связан именно с предлагаемыми компонентами; это может приводить к ряду допущений, наблюдаемых в некоторых патентах. Например, указывается на противоопухолевую активность соли берберина на основании того, что она стимулирует действие сжигателя жира, получившего громкое рекламное название «LifeExtension». В ряде патентов прослеживается связь между противоопухолевым эффектом композиций и их противовоспалительным действием, а также коррекцией метаболических процессов и состояния иммунной системы, что является логичным, учитывая сложившиеся в современной науке представления, но трудно доказуемым в рамках одного патента. Ни в одном патенте не приводятся результатов оценки противоопухолевого действия предлагаемых композиций на PDX-моделях опухолей.

Заключение. Анализ патентной литературы показал, что большая часть охраноспособных разработок последних 20 лет направлена на повышение биодоступности различных ВМР, среди которых особенно часто рассматриваются берберин и куркумин, а также содержащие их композиции. Получение ВМР с высокой биодоступностью путем выделения их из растительного сырья или путем химического синтеза, а также оценка противоопухолевого действия ВМР на культуральных и животных моделях положены в основу многих патентных разработок новых веществ и способов их применения в качестве противоопухолевых. Проведенный поиск и анализ патентной документации позволил выбрать оптимальные направления дальнейших собственных исследований в рамках выполняемого государственного задания, обосновать пути повышения противоопухолевого эффекта вторичных метаболитов растений и их синтетических производных.

Список литературы

1. Honek J. Preclinical research in drug development // Medical Writing. 2017. Vol. 26. Is. 4. P. 5-8.
2. Mushtaq S., Abbasi B.H., Uzair B., Abbasi R. Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents // EXCLI J. 2018. Vol.17. P.420–451. DOI: 10.17179/excli2018-1174.
3. Кит О.И., Жукова Г.В., Толкачев О.Н., Сидельников Н.И., Фадеев Н.Б., Лукбанова Е.А., Шихлярова А.И. Противоопухолевые факторы природного происхождения и некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии (обзор литературы с включением результатов собственных исследований) // Вопросы Онкологии. 2022, Т. 68. № 5. С. 527-538. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-527-538.
4. Бенам Д. Солюбилизат куркумина // Патент РФ № 2615815. Патентообладатель АКВАНОВА АГ (DE). 2017. Бюл. № 11.
5. Новиков О.О., Жиликова Е.Т., Никитин К.С., Абрамович Р.А., Потанина О.Г., Писарев Д.И., Никулин А.В., Бойко Н.Н., Хромов А.В., Лазар Симон, Горяинов С.В., Васильев В.Г. Способ получения экстракта из растительного сырья куркумы с повышенным содержанием куркумина // Патент РФ № 2762903. Патентообладатель ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы». 2021. Бюл. №36.
6. Куркин В.А., Катаев В.А., Латыпова Г.М., Фархутдинов Р.Р., Авдеева Е.В., Борисов М.Ю., Рязанова Т.К., Серебрякова А.Д., Дударева Л.В. Антиоксидантное средство "Куркумы экстракт густой" // Патент РФ № 2650642. Патентообладатель ФГБУ ВО "СГМУ". 2018. Бюл. № 11.

7. Нечепуренко И.В., Половинка М.П., Комарова Н.И., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Способ получения пакистанамина и берберина хлорида из *BERBERIS SIBIRICA* // Патент РФ № 2423992. Патентообладатель НИОХ СО РАН. 2011. Бюл. № 20.
8. Корти Ф., Ронки М., Рива А. Композиции, содержащие берберин // Патент РФ № 2788599. Патентообладатель ИНДЕНА С.П.А. (ИТ). 2023. Бюл. № 3.
9. Джиори А., Франчески Ф. Фосфолипидные комплексы куркумина, обладающие улучшенной биодоступностью // Патент РФ № 2450818. Патентообладатель ИНДЕНА С.П.А. (ИТ). 2012. Бюл. № 14.
10. Бенам Д. Солюбилизат с куркумином и по меньшей мере одним каннабиноидом в качестве дополнительного активного вещества // Патент РФ № 2771527. Патентообладатель АКВАНОВА АГ (DE). 2022. Бюл. №13.
11. Легонькова О.А., Коротаева А.И., Терехова Р.П., Асанова Л.Ю., Щербаков А.Б., Жолобак Н.М., Баранчиков А.Е., Краснова Э.В., Шекунова Т.О., Иванов В.К. Способ получения биологически активного композита на основе нанокристаллического диоксида церия и куркумина // Патент РФ № 2665378. Патентообладатель ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского». 2018. Бюл. №25.
12. Ди Майо У., Баньюло А. Фармацевтическая композиция для применения при лечении патологий простаты // Патент РФ № 2750992. Патентообладатель НЕЙЛОС С.Р.Л. (ИТ). 2020. Бюл. №25.
13. Бенам Д. Солюбилизат с куркумином и при необходимости по меньшей мере с одним другим активным веществом // Патент РФ № 2752078. Патентообладатель АКВАНОВА АГ (DE). 2021. Бюл. № 21.
14. Прием Ф., Жакмон-колле И. Фармацевтическая композиция, проявляющая противовоспалительные свойства // Патент РФ № 2532384. Патентообладатель БАЙОКСТРАКТ С.А. (BE). 2014. Бюл. №31.
15. Козлов С.В., Староверов С.А., Скворцова Н.И., Солдатов Д.А., Чекунов М.А., Козлов Е.С., Артемьев Д.А., Чекунова Е.Д., Клюкина А.Д., Раххо Ваэль, Лощинин С.О. Способ приготовления растворимой в воде фармацевтической композиции на основе берберина // Патент РФ № 2814497. Патентообладатель ФГБОУВО «СГУГБиИ имени Н.И. Вавилова». 2024. Бюл. № 7.
16. Хуан Шуэнь-Лу, Чун Вэнь-Хун, Чан Цэ-Вэнь Композиции, содержащие берберин или его аналоги для лечения кожных заболеваний, связанных с розацеа или с покраснением лица // Патент РФ № 2671492. Патентообладатель ДЕРМАН БАЙОМЕДИСИН КО. ЛТД. (CN). 2018. Бюл. № 31.

17. Браун К.О., Цзэн Бо-Юань, Линь И-Инь, Цзай Чжэнь-Эн, Чжэнь Чжи-Гуан
Терапевтическое применение лекарственных форм берберина // Патент РФ № 2733743.
Патентообладатель ТВИ БИОТЕКНОЛОДЖИ, ИНК. (TW). 2020. Бюл. № 28.
18. Ченси Дж., Пэйн А.Дж., Центола М. Куркумин-пептидные конъюгаты и их
композиции // Патент РФ № 2744573. Патентообладатель ХОС БИОСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US), Ченси Дж. (US). 2021. Бюл. № 8.
19. Дэн Хаулей, У Вэй, Чанг Чинчжо, Лин Чжэ Соль мангиферин-6-О-берберина,
способ ее получения и применение // Патент РФ № 2670088. Патентообладатель
ЧАНЧЖОУ ДЕЦЕ МЕДИКЛ САЙЭНС КО., ЛТД (CN). 2018. Бюл. № 29.
20. Zebeaman M., Tadesse M.G., Bachheti R.K., Bachheti A., Gebeyhu R. and Chaubey K.K.
Plants and Plant-Derived Molecules as Natural Immunomodulators // BioMed Research International.
2023. Is. 7711297. DOI: 10.1155/2023/7711297.
21. Бомбарделли Э. Композиции, полезные в предупреждении и/или лечении
воспаления и боли // Патент РФ № 2752320. Патентообладатель ИНДЕНА С.П.А. (IT).
2021. Бюл. № 21.
22. Халстед, Дж. Терапевтически применимые высокодозированные безводные
растворы куркуминоидов // Патент РФ № 2808324. Патентообладатель ХАЛСТЕД ДЖ.
(AU). 2023. Бюл. № 8.
23. Маджид М., Нагабхушанам К., Мундкур Л. Композиции для эффективной терапии
ревматоидного артрита, опосредованного фибробластоподобными синовиоцитами
(Composition for effective therapy of rheumatoid arthritis mediated by fibroblast-like synoviocytes)
// Патент №ЕА202391743. Патентообладатель САМИ-САБИНСА ГРУП ЛИМИТЕД (IN).
2023. Бюл. ЕАa22309.
24. Drewe J., Hasler S., Boonen G. Combination of CIMICIFUGA and PETASITES extracts for
anticancer therapy and prophylaxis (Композиции экстрактов CIMICIFUGA и PETASITES для
лечения и профилактики опухолей). // Патент №WO2020141083A1. Патентообладатель
ZELLER MAX SOEHNE AG [CH]. Оpubл. 2020-07-09.
25. Киселев В.И. Фармацевтическая композиция на основе фитонутриентов с
повышенной биодоступностью, обладающая противоопухолевой активностью, и способ
ее получения (варианты) // Патент РФ № 2494733. Патентообладатель КИСЕЛЕВ В.И.
2013. Бюл. № 28.
26. Ди Паоло Дж., Кларк А. Комбинации для лечения раковых заболеваний // Патент №
ЕА201790086A1. Патентообладатель ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US); опубл. 14.07. 2014.

27. Меркати В., Майдекки А. Экстракт FILIPENDULA VULGARIS (таволги обыкновенной) и его применение // Патент №ЕА201690334А1. Патентообладатель АБОКА С.П.А. СОСИЕТА' АГРИКОЛА (ИТ); опубл. 29.07. 2016.
28. Mercati V. Титрованные экстракты CYNARA SCOLYMUS и их применение // Патент №ЕА201790920А1. Патентообладатель АБОКА С.П.А. СОСИЕТА' АГРИКОЛА (ИТ); опубл. 04.10.2017.
29. Чочиева А.Р., Болиева Л.З. Способ профилактики канцерогенного действия метилнитрозомочевины у экспериментальных животных // Патент РФ № 2410114. Патентообладатель ГОУВПО «СОГМА». 2011. Бюл. №3.
30. Хоперская О.А., Мальдов Д.Г., Корнилов А.В. Способ лечения опухолевых заболеваний // Патент №ЕА013400В1. Патентообладатель ЗАО «СКАЙ ЛТД»; опубл. 31.08. 2007.
31. Браден А.Р.К., Вишванатха Дж.К. Состав активированных наночастиц PLGA, загруженных активным средством, для целенаправленной нанотерапии рака // Патент РФ № 2473331. Патентообладатель ЮНИВЕРСИТИ ОФ НОРС ТЕХАС ХЭЛС САЕНС СЕНТЕР ЭТ ФОРТ ВОРС (US). 2013. Бюл. №3.
32. Педрани М. Терапевтические системы с модифицированным высвобождением для перорального введения куркумина в лечении кишечных расстройств // Патент РФ № 2692473. Патентообладатель МОГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС САГЛ (СН). 2019. Бюл. №18.