



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21), (22) Заявка: **97100800/14, 20.01.1997**
(24) Дата начала действия патента: **20.01.1997**
(46) Опубликовано: **10.04.2000**
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Eugeny F.Stranadko et al. "Peculiarities of clinical photodynamic therapy of cancer" in. Laser Use Oncology: SIC Selected Papers, Andrei v. Ivanov, Mishik A.Kararyan, Editors, Proc. SPIE 2728, p. 194 - 205**

Адрес для переписки:
141070, Московская обл., Калининград, ул. Баумана, 3, Меерович Е.С.

- (71) Заявитель(и):
**Бутенин Александр Владимирович,
Ворожцов Георгий Николаевич,
Каля Олег Леонидович,
Коган Борис Яковлевич,
Коган Евгения Автаровна,
Копраненков Вадим Николаевич,
Лощенов Виктор Борисович,
Лужков Юрий Михайлович,
Лукьянец Евгений Антонович,
Меерович Геннадий Александрович,
Торшина Надежда Львовна,
Харнас Сергей Саулович**

- (72) Автор(ы):
**Бутенин А.В.,
Ворожцов Г.Н.,
Каля О.Л.,
Коган Б.Я.,
Коган Е.А.,
Копраненков В.Н.,
Лощенов В.Б.,
Лужков Ю.М.,
Лукьянец Е.А.,
Меерович Г.А.,
Торшина Н.Л.,
Харнас С.С.**

- (73) Патентообладатель(ли):
**Бутенин Александр Владимирович,
Ворожцов Георгий Николаевич,
Каля Олег Леонидович,
Коган Борис Яковлевич,
Коган Евгения Автаровна,
Копраненков Вадим Николаевич,
Лощенов Виктор Борисович,
Лужков Юрий Михайлович,
Лукьянец Евгений Антонович,
Меерович Геннадий Александрович,
Торшина Надежда Львовна,
Харнас Сергей Саулович**

(54) СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для лечения злокачественных новообразований методом фотодинамической терапии. Вводят в организм фотосенсибилизатор. Облучают патологический участок оптическим

излучением с длиной волны в спектральном диапазоне поглощения фотосенсибилизатора. При этом не менее чем за 0,5 ч до облучения вводят аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов в количестве не менее 5 мг/кг веса тела пациента. Способ позволяет повысить

RU 2 1 4 7 2 4 9 C 1
6 4 2 7 4 1

RU 2 1 4 7 2 4 9 C 1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 147 249** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 N 5/06**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **97100800/14, 20.01.1997**

(24) Effective date for property rights: **20.01.1997**

(46) Date of publication: **10.04.2000**

Mail address:

**141070, Moskovskaja obl., Kaliningrad, ul.
Baumana, 3, Meerovich E.S.**

(71) Applicant(s):

**Butenin Aleksandr Vladimirovich,
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich,
Kalija Oleg Leonidovich,
Kogan Boris Jakovlevich,
Kogan Evgenija Avtarovna,
Kopranenkov Vadim Nikolaevich,
Loshchenov Viktor Borisovich,
Luzhkov Jurij Mikhajlovich,
Luk'janets Evgenij Antonovich,
Meerovich Gennadij Aleksandrovich,
Torshina Nadezhda L'vovna,
Kharnas Sergej Saulovich**

(72) Inventor(s):

**Butenin A.V.,
Vorozhtsov G.N.,
Kalija O.L.,
Kogan B.Ja.,
Kogan E.A.,
Kopranenkov V.N.,
Loshchenov V.B.,
Luzhkov Ju.M.,
Luk'janets E.A.,
Meerovich G.A.,
Torshina N.L.,
Kharnas S.S.**

(73) Proprietor(s):

**Butenin Aleksandr Vladimirovich,
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich,
Kalija Oleg Leonidovich,
Kogan Boris Jakovlevich,
Kogan Evgenija Avtarovna,
Kopranenkov Vadim Nikolaevich,
Loshchenov Viktor Borisovich,
Luzhkov Jurij Mikhajlovich,
Luk'janets Evgenij Antonovich,
Meerovich Gennadij Aleksandrovich,
Torshina Nadezhda L'vovna,
Kharnas Sergej Saulovich**

(54) **METHOD FOR APPLYING PHOTODYNAMIC THERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves introducing photosensibilizer. The pathogenic area is irradiated with optic radiation which wavelength belongs to spectral bandwidth of the photosensibilizer. Ascorbic acid is administered

or alkaline metal ascorbates not less than 0.5 h before exposure at a dose of not less than 5 mg/kg of patient body weight. EFFECT: enhanced effectiveness of treatment course; reduced frequency of recidivation and process generalization. 6 cl

RU 2 1 4 7 2 4 9 C 1

RU 2 1 4 7 2 4 9 C 1

Изобретение относится к медицине, а более конкретно к способам лечения злокачественных новообразований методом фотодинамической терапии (ФДТ).

Известен способ фотодинамической терапии злокачественных новообразований [Eugeny F.Stranadko, Oleg K. Scobelkin, Grigory D. Litvin, Tamara A. Astrakhankina

5 "Peculiarities of clinical photodynamic rherapy of cancer", in Laser Use in Oncology: SIC Selected Papers, Andrei V.Ivanov, Mishik A.Kazaryan, Editors, Proc. SPIE 2728, p.194-205], при котором в организм пациента вводят фотосенсибилизатор, в частности сульфофталоцианин алюминия, а через некоторое время облучают оптическим, в частности лазерным излучением в спектральном поглощения препарата (для
10 сульфофталоцианина алюминия - в диапазоне 665-685 нм).

Недостаток известного способа обусловлен тем, что при ФДИ, проводимой по описанному способу, в некротизированных тканях в ряде случаев остается значительная часть живых и способных к дальнейшему размножению злокачественных клеток. В результате оказываются весьма вероятными дальнейшее развитие злокачественной
15 опухоли, ее рецидив и генерализация.

В основу настоящего изобретения поставлена задача повышения эффективности фотодинамической терапии злокачественных новообразований.

Поставленная задача решается тем, что в способе фотодинамической терапии, включающем введение в организм пациента фотосенсибилизатора и облучение
20 патологического участка оптическим излучением с длиной волны в спектральном диапазоне поглощения фотосенсибилизатора, пациенту после введения фотосенсибилизатора, не менее чем за 0,5 часа до облучения, вводят аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов в количестве не менее 5 мг/кг веса тела пациента.

25 В качестве фотосенсибилизатора вводят, например, сульфофталоцианин алюминия.

Дальнейшее повышение эффективности фотодинамической терапии может быть достигнуто дополнительным введением пациенту аскорбиновой кислоты или аскорбатов щелочных металлов, по крайней мере, через 10 часов после облучения в количестве не менее 10 мг/кг веса тела пациента за одно введение.

30 Аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов после облучения вводят пациенту одно- или многократно.

Введение аскорбиновой кислоты или аскорбатов щелочных металлов может быть осуществлено системно или местно внутривенным внутримышечным или пероральным
способом.

35 Предлагаемый способ осуществляют следующим образом. Пациенту вводят фотосенсибилизатор, например сульфофталоцианин алюминия. Через некоторое время ему вводят аскорбиновую кислоту или аскорбат щелочных металлов. Затем облучают опухоль оптическим, например лазерным излучением.

Выбор конкретно момента облучения после введения фотосенсибилизатора
40 определяется особенностями конкретного патологического органа (участка); как правило, при этом выбирают временной интервал, в котором обеспечиваются высокие значения концентрации фотосенсибилизатора в патологических тканях и максимальный контраст накопления (соотношение концентраций фотосенсибилизатора в патологических и прилегающих здоровых тканях). Облучение осуществляют под флюоресцентным
45 контролем концентрации фотосенсибилизатора в тканях злокачественного новообразования.

Аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов в количестве не менее 5 мг/кг веса тела пациента вводят пациенту после введения фотосенсибилизатора, не менее чем за 0,5 часа до проведения облучения. Конкретную дозу аскорбиновой кислоты или
50 аскорбатов щелочных металлов выбирают индивидуально с учетом состояния пациента, вида, распространенности и локализации опухоли.

При дополнительном (после облучения) введении пациенту аскорбиновой кислоты (или аскорбатов щелочных металлов) их введение осуществляют по крайней мере через 10

часов после облучения в количестве не менее 10 мг/кг веса тела пациента за одно введение, однократно или многократно.

Ниже приведены конкретные примеры осуществления предлагаемого способа.

Пример 1.

5 Проведены опыты на четырех группах белых мышей - самцов с перевивной аденокарциномой Эрлиха, локализация - задняя лапа. В первой группе для проведения ФДТ вводили раствор фотосенсибилизатора - сульфоталоцианина алюминия (препарат "Фотосенс") в количестве 1 мг/кг веса тела. Через 24 часа после введения фотосенсибилизатора опухоль облучалась излучением лазера с длиной волны 670 нм,
10 плотностью мощности 200 Вт/см² и плотностью дозы облучения 120 Дж/см².

Во второй группе животным вводили фотосенсибилизатор и осуществляли облучение, как и в первой группе, однако за 1,5 часа до облучения животным ввели внутривенно аскорбат натрия в растворе в количестве 20 мг/кг веса тела животного.

15 В третьей группе животным вводили фотосенсибилизатор и аскорбат натрия до облучения, а также осуществляли облучение, как во второй группе, а после облучения дополнительно ввели аскорбат натрия внутривенно двумя порциями по 2 мг/кг веса на 2-ые и 4-ые сутки после облучения.

Четвертая группа контрольная.

20 Экспериментальные животные наблюдались в течение 26 дней после проведения ФДТ, при этом контролировались состояние и размеры опухолей. После этого животных забивали и проводили морфологические исследования опухолей.

При исследованиях было обнаружено существенное замедление скорости роста опухоли в подвергавшихся ФДТ опухолях 1, 2 и 3 групп по сравнению с четвертой, контрольной группой, и у животных 2 и 3 групп - по сравнению с группой 1.

25 Результаты морфометрических исследований.

1 группа - карцинома, массивный некроз (до 80% опухоли) с островками живых злокачественных клеток.

30 2 группа - карцинома, массивный некроз (более 80% опухоли), выраженный апоптоз. В строме - явления деструктивно-продуктивного васкулита. Интенсивная десмопластическая реакция в сочетании с выраженной воспалительной инфильтрацией. Наблюдается замещение некротизированной ткани опухоли новообразованной соединительной тканью.

3 группа - карцинома, массивный некроз, выраженный апоптоз. В строме - явления деструктивно-продуктивного васкулита. Интенсивная десмопластическая реакция в сочетании с выраженной воспалительной инфильтрацией. Некроз занимает практически
35 весь объем опухоли. Единичные сохраненные опухолевые клетки имеют дистрофические изменения.

4 группа - карцинома с незначительными очагами некроза, прорастающая в окружающие мышцы, кость и костный мозг. Сосудистая и клеточная реакция на некроз отсутствуют.

Пример 2.

40 Пациент 72 лет, вес 62 кг, с диагнозом - рак желудка, стадия T₂, размер опухоли около 3 см. Из-за тяжелых сопутствующих заболеваний хирургическое лечение сопряжено с высоким риском. За 1 час перед облучением больному внутривенно введен сульфоталоцианин алюминия в растворе в количестве 20 мг и внутримышечно - аскорбат натрия в растворе в количестве 500 мг. Опухоль облучена излучением лазера с длиной
45 волны 670 нм и мощностью излучения 300 мВт, плотность дозы облучения составила 270 Дж/см². Через 10 дней у пациента отмечена полная регрессия опухоли, подтвержденная повторной биопсией.

Пример 3.

50 Пациент 67 лет, вес 67 кг, с диагнозом - базально-клеточный рак кожи щеки, стадия T₂, поперечный размер опухоли около 5 см, глубина опухоли около 2 см. За 20 часов перед облучением больному внутривенно введен сульфоталоцианин алюминия в растворе в количестве 50 мг. За 1,5 часа перед облучением больному внутривенно введен аскорбат натрия в растворе в количестве 450 мг. Опухоль облучена излучением лазера с длиной

волны 672 нм и мощностью 4 Вт, плотность дозы облучения составила 200 Дж/см². Через 2 и 4 суток после облучения (соответственно, через 40 и 95 часов) пациент перорально принимал аскорбиновую кислоту в дозе 1000 мг. Через 2 недели у пациента отмечена полная регрессия опухоли. Результаты биопсии подтверждают некроз опухолевой ткани на всю глубину опухоли.

Формула изобретения

1. Способ фотодинамической терапии злокачественных новообразований, включающий введение в организм пациента фотосенсибилизатора и облучение патологического участка оптическим излучением с длиной волны в спектральном диапазоне поглощения фотосенсибилизатора, отличающийся тем, что пациенту после введения фотосенсибилизатора не менее чем за 0,5 ч до облучения вводят аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов в количестве не менее 5 мг/кг веса тела пациента.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве фотосенсибилизатора пациенту вводят, например, сульфифталоцианин алюминия.

3. Способ по пп.1 и 2, отличающийся тем, что аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов вводят пациенту дополнительно после облучения.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов пациенту вводят, по крайней мере, через 10 ч после облучения в количестве не менее 10 мг/кг веса тела пациента за одно введение.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов вводят пациенту после облучения однократно.

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов вводят пациенту после облучения многократно.