



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 157 268** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 N 5/06, A 61 K 31/375**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **98117002/14, 09.09.1998**

(24) Дата начала действия патента: **09.09.1998**

(46) Опубликовано: **10.10.2000**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **СОКОЛОВ В.В. и др. ФДТ злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами фотогем и фотосенс. Вопросы онкологии. - 1995, 41, с. 134-138. Иванов А.В. Пути повышения эффективности фотодинамической терапии опухолей. Лазеры в медицине и биологии. - 1995, 2 - 3, с.5-8. БЛОЗНЕЛИТЕ Л. и др. Эффективность фотодинамической терапии опухолей различной гистологической структуры. Российский онкологический журнал. - 1997, N 4, с. 18-21.**

Адрес для переписки:
103787, Москва, Б. Садовая 1, корп.4, ГНЦ РФ "НИОПИК"

(71) Заявитель(и):
Государственный научный центр РФ "НИОПИК"

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

(73) Патентообладатель(ли):
Государственный научный центр РФ "НИОПИК"

(54) СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а конкретно касается лечения злокачественных новообразований методом фотодинамической терапии. В организм опухоленосителя вводят в качестве фотосенсибилизатора сульфохталоцианин алюминия и аскорбиновую

кислоту или аскорбат щелочного металла в количестве не менее 5 мг/кг веса тела опухоленосителя. Облучают патологический участок в спектральном диапазоне 730 - 830 нм. Способ обеспечивает повышение глубины воздействия на злокачественные ткани патологических новообразований.

RU 2 1 5 7 2 6 8 C 2

RU 2 1 5 7 2 6 8 C 2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 157 268** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 N 5/06, A 61 K 31/375**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **98117002/14, 09.09.1998**

(24) Effective date for property rights: **09.09.1998**

(46) Date of publication: **10.10.2000**

Mail address:

**103787, Moskva, B. Sadovaja 1, korp.4, GNTs
RF "NIOPIK"**

(71) Applicant(s):

Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr RF "NIOPIK"

(72) Inventor(s):

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

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr RF "NIOPIK"

(54) **METHOD FOR TREATING MALIGNANT NEOPLASMS BY APPLYING PHOTODYNAMIC THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves introducing aluminum sulfophthalocyanine as photosensitizing agent into tumor carrier organism together with ascorbic acid or alkaline

metal ascorbate in the amount of at least 5 mg/kg of tumor carrier body mass. The pathologically change area is irradiated in spectral bandwidth of 730- 830 nm. EFFECT: increased depth of radiation penetration into malignant tumor tissues.

RU 2 1 5 7 2 6 8 C 2

RU 2 1 5 7 2 6 8 C 2

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

Известен способ ФДТ злокачественных новообразований [1], при котором в организм опухоленосителя вводят сульфоталлоцианин алюминия, а через некоторое время
5 облучают оптическим, в частности, лазерным излучением в спектральном диапазоне 665-685 нм.

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

Этот недостаток частично устранен в способе фотодинамической терапии злокачественных новообразований, описанном в [2]. В способе ФДТ, включающем введение в организм опухоленосителя сульфоталлоцианина алюминия и облучение
15 патологического участка оптическим излучением с длиной волны в спектральном диапазоне 665-685 нм, опухоленосителю после введения сульфоталлоцианина алюминия 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 опухоленосителя.

Недостатком этого способа ФДТ, как и описанного выше [1,] является невысокая
20 глубина фотодинамического воздействия в спектральном диапазоне 665-685 нм, обусловленная значительным поглощением несенсибилизированных тканей в этом спектральном диапазоне.

В основу настоящего изобретения поставлена задача повышения глубины воздействия фотодинамической терапии на злокачественные ткани патологических новообразований.

Поставленная задача решается тем, что в способе ФДТ, включающем введение в организм опухоленосителя сульфоталлоцианина алюминия в качестве
25 фотосенсибилизатора и аскорбиновой кислоты или аскорбатов щелочных металлов в количестве не менее 5 мг/кг веса тела опухоленосителя и облучение патологического участка оптическим излучением с длиной волны в спектральном диапазоне поглощения
30 фотосенсибилизатора, облучение осуществляют в спектральном диапазоне 730-830 нм.

Авторами экспериментально установлено, что при взаимодействии сульфоталлоцианина алюминия с клеточными структурами биотканей появляется широкая
полоса поглощения в спектральном диапазоне 730-830 нм. При облучении патологического участка излучением в указанном диапазоне в присутствии аскорбиновой кислоты или
35 аскорбатов щелочных металлов в сенсibilизированных тканях происходит интенсивная фотодинамическая реакция, происходящая, по-видимому, по механизму, в котором цитотоксическими агентами являются генерируемые при фотохимической реакции свободные радикалы.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом. Опухоленосителю вводят
40 фотосенсибилизатор - сульфоталлоцианин алюминия. Через некоторое время ему вводят аскорбиновую кислоту или аскорбат щелочного металла. Введение аскорбиновой кислоты или аскорбатов щелочных металлов может быть осуществлено системно или местно внутривенным, внутримышечным или пероральным способом. Затем облучают опухоль оптическим, например, лазерным излучением.

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

Аскорбиновую кислоту или аскорбаты щелочных металлов в количестве не менее 5 мг/кг веса тела вводят опухоленосителю после введения фотосенсибилизатора не менее чем за

0,5 часа до проведения облучения. Конкретную дозу аскорбиновой кислоты или аскорбатов щелочных металлов выбирают индивидуально с учетом состояния опухоленосителя, вида, распространенности и локализации опухоли.

Конкретный пример осуществления предлагаемого способа.

5 Проведены опыты на четырех группах белых беспородных мышей-самцов весом около 25 г с перевивной аденокарциномой Эрлиха, локализация - задняя лапа.

В первой группе для проведения ФДТ вводили раствор фотосенсибилизатора - сульфифталоцианина алюминия (препарат "Фотосенс") в количестве 1 мг/кг веса тела. Через 24 часа после введения фотосенсибилизатора опухоль облучалась излучением
10 лазера с длиной волны 670 нм, плотностью мощности 200 Вт/см² и плотностью дозы облучения 120 Дж/см².

Во второй группе животным вводили сульфифталоцианин алюминия (препарат "Фотосенс") в количестве 1 мг на 1 кг веса тела и облучали опухоль излучением лазера с длиной волны 670 нм, плотностью мощности 200 Вт/см² и плотностью дозы облучения
15 120 Дж/см², при этом за 1,5 часа до облучения животным ввели внутривенно раствор аскорбата натрия в дозе 20 мг/кг веса тела животного.

В третьей группе животным вводили сульфифталоцианин алюминия (препарат "Фотосенс") в количестве 1 мг на 1 кг веса тела и облучали излучением лазера с длиной
20 волны 780 нм, плотностью мощности 200 Вт/см² и плотностью дозы облучения 120 Дж/см², при этом за 1,5 часа до облучения животным ввели внутривенно раствор аскорбата натрия в дозе 20 мг/кг веса тела животного.

Четвертая группа - контрольная.

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

При исследованиях было обнаружено существенное торможение 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.

30 Результаты морфометрических исследований

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

2 группа - карцинома, массивный некроз (более 80% опухоли) глубина некроза около 8 мм, выраженный апоптоз. В строме - явления деструктивно-продуктивного васкулита. Интенсивная десмопластическая реакция в сочетании с выраженной воспалительной
35 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
40 весь объем опухоли, глубина некроза до 15 мм (поперечный размер лапы в месте опухоли). Единичные сохранные 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.

45 Таким образом, предложенный способ осуществления ФДТ обеспечивает повышение глубины воздействия на злокачественные ткани патологических новообразований.

Источники информации

1. В.В. Соколов, Е.Ф. Странадко, Н.Н.Жаркова, Р.И. Якубовская, Е.В. Филоненко, Т. А. Астраханкина. "Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных
50 локализаций с препаратами фотогем и фотосенс", Вопросы онкологии, 41, с.134-138, 1995.

2. Oleg L. Kalia, Gennady A. Meerovich, Nadezhda L.Torshina, Eugenia A. Kogan, Eugeny A. Lukyanets, Boris Ya. Kogan, Alexander V. Butenin, Georgy N. Vorozhtsov, Sergey G. Kuzmin, Anna I. Volkova, Anna M. Posypanova. "The improvement of cancer PDT using sulphophthalocyanine and sodium ascorbate", Proc. SPIE 3191, pp. 177-179, 1998.

Формула изобретения

Способ фотодинамической терапии злокачественных новообразований, включающий введение в организм опухоленосителя сульфоталоцианида алюминия в качестве фотосенсибилизатора, а также аскорбиновой кислоты или аскорбатов щелочных металлов в количестве не менее 5 мг/кг веса тела и облучение патологического участка оптическим излучением с длиной волны в спектральном диапазоне поглощения фотосенсибилизатора, отличающийся тем, что облучение осуществляют в спектральном диапазоне 730 - 830 нм.

10

15

20

25

30

35

40

45

50