



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) 2 169 015 (13) C2  
(51) МПК<sup>7</sup> A 61 M 37/00, A 61 N 5/06

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 96115789/14, 30.07.1996

(24) Дата начала действия патента: 30.07.1996

(43) Дата публикации заявки: 27.10.1998

(46) Опубликовано: 20.06.2001

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: LOH C.S. and et.al. "Photodynamic therapy of the normal rat stomach: a comparative study between disulphonated aluminium phtalocyanine and 5-aminolaevulinic acid", J.Cancer (1992), 66, p.452-462. СОКОЛОВ В.В. и др. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами фотогем и фотосенс. - Вопросы онкологии, 2 т.41, 1995, с.134-138. БРЮСОВ П.Г. и др. Фотодинамическая терапия при злокачественных опухолях. - Вопросы онкологии, 1994, 40, № 4 - 6, с. 139-144.

Адрес для переписки:  
119881, Москва, Б.Пироговская ул., 2/6, ММА  
им.И.М.Сеченова, патентная служба

(71) Заявитель(и):

Харнас Сергей Саулович,  
Торшина Надежда Львовна,  
Лужков Юрий Михайлович,  
Ворожцов Георгий Николаевич,  
Посыпанова Анна Михайловна,  
Волкова Анна Ивановна,  
Государственный научный центр НИОПИК,  
Московская медицинская академия им.  
И.М.Сеченова

(72) Автор(ы):

Харнас С.С.,  
Торшина Н.Л.,  
Лужков Ю.М.,  
Ворожцов Г.Н.,  
Посыпанова А.М.,  
Волкова А.И.

(73) Патентообладатель(ли):

Харнас Сергей Саулович,  
Торшина Надежда Львовна,  
Лужков Юрий Михайлович,  
Ворожцов Георгий Николаевич,  
Посыпанова Анна Михайловна,  
Волкова Анна Ивановна,  
Государственный научный центр НИОПИК,  
Московская медицинская академия им.  
И.М.Сеченова

## (54) СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии. Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований включает в себя введение фотосенсибилизатора непосредственно в день облучения, при этом доза фотосенсибилизатора при первом введении составляет 0,1 - 0,5 мг/кг веса тела, при

последующих введениях 0,05 - 0,25 мг/кг веса тела. Посредством данного метода происходит более равномерное распределение фотосенсибилизатора, его усиленное накопление в тканях опухоли при одновременном уменьшении суммарной вводимой дозы, что приводит к снижению риска возникновения побочных реакций в виде фотодерматита.



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 169 015** (13) **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 M 37/00, A 61 N 5/06**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **96115789/14, 30.07.1996**

(24) Effective date for property rights: **30.07.1996**

(43) Application published: **27.10.1998**

(46) Date of publication: **20.06.2001**

Mail address:

**119881, Moskva, B.Pirogovskaja ul., 2/6, MMA  
im.I.M.Sechenova, patentnaja sluzhba**

(71) Applicant(s):

**Kharnas Sergej Saulovich,  
Torshina Nadezhda L'vovna,  
Luzhkov Jurij Mikhajlovich,  
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich,  
Posypanova Anna Mikhajlovna,  
Volkova Anna Ivanovna,  
Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr NIOPIK,  
Moskovskaja meditsinskaja akademija im.  
I.M.Sechenova**

(72) Inventor(s):

**Kharnas S.S.,  
Torshina N.L.,  
Luzhkov Ju.M.,  
Vorozhtsov G.N.,  
Posypanova A.M.,  
Volkova A.I.**

(73) Proprietor(s):

**Kharnas Sergej Saulovich,  
Torshina Nadezhda L'vovna,  
Luzhkov Jurij Mikhajlovich,  
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich,  
Posypanova Anna Mikhajlovna,  
Volkova Anna Ivanovna,  
Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr NIOPIK,  
Moskovskaja meditsinskaja akademija im.  
I.M.Sechenova**

(54) **PHOTODYNAMIC THERAPY METHOD FOR TREATING MALIGNANT TUMORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves administering photosensitizer immediately in the irradiation day. Photosensitizer dose is selected from 0.1 mg/kg to 0.5 mg/kg in the first

injection and is set to be 0.05 to 0.25 mg/kg of body weight in the following injections. EFFECT: more uniform photosensitizer distribution; reduced total dose injected; reduced risk of complications.

Настоящее изобретение относится к клинической онкологии, а более конкретно к фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований.

Известен способ ФДТ [С. S.Loh, J.Bedwell, A.J.McRobert, N.Krasner, D. Phillips, C. G.Bown "Photodynamic therapy of the normal rat stomach: a comparative study between disulphonated aluminium phtalocyanine and 5-aminolaevulinic acid" J. Cancer (1992), v. 66, p. 452-462], при котором пациенту вводят фотосенсибилизатор (ФС), преимущественно внутривенным способом, в дозе 1-2 мг/кг веса тела, а через 24-72 часа облучают терапевтическим лазерным светом в дозе 100-500 Дж/см<sup>2</sup>.

Это не дает достаточного контраста накопления препарата в опухоли и нормальной ткани и приводит к возникновению побочных явлений в виде фотодерматита.

Нами показано, что при снижении дозы препарата и повышении кратности введения достигается более высокая контрастность накопления препарата при такой же концентрации его в опухоли (определяемой по спектрам флуоресценции), как и при введении больших доз.

в предлагаемом изобретении решается задача повышения лечебной эффективности ФДТ за счет введения фотосенсибилизатора 2-5 раз в дозах от 0,05 мг/кг до 0,5 мг/кг и уменьшения суммарной дозы препарата (от 0,15 мг/кг до 0,75 мг/кг). Это возможно, т.к. повторное введение даже очень небольшой дозы препарата значительно увеличивает эффективность фотодинамического процесса в связи с дополнительной адсорбцией препарата на частично поврежденных биологических структурах, к которым ФС имеют выраженное сродство (например на клетках, не подвергшихся некрозу после первого сеанса). Эта особенность позволяет добиться равномерного распределения ФС, увеличения накопления ФС в тканях опухоли при одновременном снижении суммарной вводимой дозы ФС, что улучшает результаты лечения и уменьшает риск проявления побочных действий в виде фотодерматитов.

Предлагаемый способ реализуется следующим образом. Пациенту вводят раствор ФС в физиологическом растворе (обычно это осуществляется путем внутривенной инфузии), причем перед первым облучением вводят от 0,1 мг/кг до 0,5 мг/кг ФС, а перед вторым облучением вводят от 0,05 мг/кг до 0,25 мг/кг ФС. После этого спектрально-флуоресцентным способом контролируют концентрацию и контраст накопления ФС в опухоли и после достижения максимальной разности концентраций ФС между опухолью и окружающей здоровой тканью облучают опухоль терапевтическим лазерным излучением, поглощаемым фотосенсибилизатором, с плотностью мощности 100-800 мВт/см<sup>2</sup> и дозой 100-500 Дж/см<sup>2</sup>.

Проведенные авторами многочисленные исследования ФДТ пациентов с различными локализациями опухолей (легкое, пищевод, желудок) показали, что такое дробное введение малых доз ФС увеличивает эффективность фотодинамики, повышает контрастность накопления ФС, равномерность его распределения в опухоли, причем не уменьшает концентрации ФС в опухоли, не вызывает болевого эффекта, резко снижает риск проявления осложнений в виде фотодерматита.

Ниже приведены конкретные примеры реализации предлагаемого способа.

1. Больной С. 45 лет, поступил в клинику 26.12.1995 г. с диагнозом: рак антрального отдела желудка инфильтративно язвенной формы Т3N0M0.

Жалобы при поступлении на ноющие боли в эпигастральной области.

Из анамнеза: в сентября 1995 года: оперирован по поводу перфоративной язвы желудка. Произведено ушивание перфорации.

Однако при гастроскопии в декабре 1995 г. вновь выявлено изъязвление в теле желудка. При гистологическом исследовании папиллярная аденокарцинома (скорее всего у больного была перфорация рака желудка).

При гастроскопии в клинике: малая кривизна желудка антрального отдела укорочена, здесь имеется бугристое образование с изъязвлением в центре. Проведено 3 сеанса ФДТ общей продолжительностью 40 мин. Мощность лазера на выходе из оптического волокна составила 400 мВт. "Фотосенс" вводили дробно в дозе 0,25 мг/кг на растворе 10%

человеческого альбумина перед первым сеансом ФДТ и 0,1 мг перед вторым сеансом. Достигнута контрастность накопления препарата (после 1-го введения в опухоли в 5,2 раза больше, чем в нормальной ткани, а после второго в 6,2 раза), разброс между концентрациями препарата в нескольких соседних точках составляет 14-16%.

5 Через 7 дней после ФДТ больной оперирован. Произведена субтотальная резекция желудка с анастомозом по Ру. При гистологическом исследовании в области опухоли - участок некроза и обширные поля волокнистой соединительной ткани. На множественных срезах выявлено только 3 клетки перстневидной формы.

2. Больной К. 58 лет. Рентгенологически - рак правого верхне-долевого бронха.

10 Бронхоскопически - рак правого верхне-долевого бронха.

Проведено три сеанса ФДТ. За 24 часа до сеанса было введено 0.25 мг/кг "Фотосенса", 100 мл 10% человеческого альбумина и 300 мл 0.9% физ.раствора. Продолжительность сеанса - 10 мин, мощность волокна на выходе - 300 мВт, катетер цилиндрический. За 24

15 часа до второго сеанса было дополнительно введено 0.1 мг/кг "Фотосенса", 100 мл 10% человеческого альбумина, 300 мл 0.9% физ.раствора. Продолжительность сеанса - 15 мин.

Третий сеанс длился 15 мин, мощность волокна на выходе - 300 мВт, катетер цилиндрический. Достигнута контрастность накопления препарата (после 1-го введения в опухоли в 2 раза больше, чем в нормальной ткани, а после второго в 2.4 раза), разброс между концентрациями препарата в нескольких соседних точках составляет 11-14%.

20 При цитологическом исследовании отпечатков после сеансов ФДТ атипических клеток не обнаружено.

#### Формула изобретения

Способ фотодинамической терапии злокачественных новообразований, включающий в себя введение фотосенсибилизатора перед последующими сеансами облучения терапевтическим лазерным светом, отличающийся тем, что фотосенсибилизатор вводят непосредственно в день облучения, при этом доза фотосенсибилизатора при первом введении составляет 0,1 - 0,5 мг/кг веса тела, при последующих введениях от 0,05 до 0,25 мг/кг веса тела.

30

35

40

45

50