



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 187 347** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 N 5/06, A 61 P 17/00,
35/00, A 61 K 31/197, C 08 G 69/24**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001100688/14, 12.01.2001
(24) Дата начала действия патента: 12.01.2001
(46) Опубликовано: 20.08.2002
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 9505813, 02.03.1995. RU 2123326 C1, 20.12.1998. RU 2146159 C1, 10.03.2000. RU 2104701 C1, 20.02.1998. RU 2147129 C1, 27.03.2000.

Адрес для переписки:
123995, Москва, ГСП-5, ул. Б. Садовая, 1,
корп.4, ГНЦ РФ "НИОПИК"

(71) Заявитель(и):
Государственный научный центр Российской Федерации "НИОПИК"

(72) Автор(ы):
Ворожцов Г.Н.,
Давыдов А.Б.,
Кузьмин С.Г.,
Лощенов В.Б.,
Лужков Ю.М.,
Лукьянец Е.А.,
Меерович Г.А.,
Хромов Г.Л.

(73) Патентообладатель(ли):
Государственный научный центр Российской Федерации "НИОПИК"

(54) СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И АППЛИКАТОР ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а более конкретно к фотодинамической терапии, и может быть использовано в онкологии и дерматологии. Для решения задачи повышения эффективности фотодинамической терапии патологических поверхностных участков за счет оптимизации процессов сенсibilизации и облучения патологического участка, а также снижения расхода 5-аминолевулиновой кислоты в способе фотодинамической терапии патологических поверхностных образований, включающем сенсibilизацию поверхности патологического участка наложением аппликатора, содержащего 5-аминолевулиновую кислоту, и облучение сенсibilизируемого участка терапевтическим оптическим излучением в спектральном диапазоне 625-700 нм, аппликатор выполняют прозрачным в спектральном диапазоне, по крайней мере, 625-700

нм, а облучение осуществляют сквозь аппликатор. Аппликатор содержит основу из биоинертного материала и сенсibilизирующий слой. Слой включает носитель и растворенную или диспергированную в носителе 5-аминолевулиновую кислоту. Основа выполнена в виде пленки из биоинертного полимера, прозрачного в спектральном диапазоне, по крайней мере, 625-700 нм. В качестве носителя использован пленочный слой из биосовместимых гидрофильных сополимеров N-винилпирролидона с производными акриловой кислоты, представляющих собой терполимеры N-винилпирролидона, амида акриловой кислоты и этилового эфира акриловой кислоты. Соотношение мономерных звеньев соответственно (20-35): (35-60): (20-30) мас.% и молекулярной массой от 20 тыс. до 1 млн. дальтон. 2 с. и 4 з.п.ф-лы.

RU 2 1 8 7 3 4 7 C 1

RU 2 1 8 7 3 4 7 C 1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 187 347** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 N 5/06, A 61 P 17/00,
35/00, A 61 K 31/197, C 08 G 69/24**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2001100688/14, 12.01.2001**

(24) Effective date for property rights: **12.01.2001**

(46) Date of publication: **20.08.2002**

Mail address:

**123995, Moskva, GSP-5, ul. B. Sadovaja, 1,
korp.4, GNTs RF "NIOPIK"**

(71) Applicant(s):

**Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr Rossijskoj
Federatsii "NIOPIK"**

(72) Inventor(s):

**Vorozhtsov G.N.,
Davydov A.B.,
Kuz'min S.G.,
Loshchenov V.B.,
Luzhkov Ju.M.,
Luk'janets E.A.,
Meerovich G.A.,
Khromov G.L.**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr Rossijskoj
Federatsii "NIOPIK"**

(54) **METHOD AND APPLICATOR FOR PHOTODYNAMIC THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, applicable in oncology and dermatology. SUBSTANCE: the method for photodynamic therapy of pathologic surface formations consists in sensitization of the surface of the pathologic section by application of an applicator containing pentaaminolevulinic acid, and irradiation of the sensitized section by therapeutic optical radiation in the spectral band within 625 to 700 nm, the applicator is made transparent in the spectral band at least within 625 to 700 nm, and irradiation is accomplished through the applicator. The applicator has a base of bioinert material and sensitized layer. The layer comprises a carrier and pentaaminolevulinic acid dissolved or dispersed in the carrier. The

base is made in the form of a film of bioinert polymer that is transparent in the spectral band at least within 625 to 700 nm. Used as a carrier is a film layer of biocompatible hydrophilic copolymers of N-vinylpyrrolidone with derivatives of acrylic acid representing terpolymers of N-vinylpyrrolidone, acrylic acid amide and acrylic acid ethyl ether. The relationship of monometric members respectively (20-35): (3-60):(20-30) percent by mass and molecular mass within 20000 to 1 mln daltons. EFFECT: enhanced efficiency of photodynamic therapy of pathologic surface sections due to optimization of sensitization processes and irradiation of the pathologic section as well as reduced consumption of pentaaminolevulinic acid. 5 cl

RU 2 1 8 7 3 4 7 C 1

RU 2 1 8 7 3 4 7 C 1

Изобретение относится к медицине, а более конкретно к фотодинамической терапии, и может быть использовано в онкологии и дерматологии.

Известен способ фотодинамической терапии патологических поверхностных участков, включающий аппликационную сенсibilизацию поверхности патологического участка путем
5 наложения аппликатора на основе слоя жидкой мази, содержащей 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК), с оптически непрозрачным покрытием поверх этого слоя, удаление слоя мази через определенное время, лазерно-флуоресцентный контроль концентрации сенсibilизатора (производных порфирина) в тканях патологического участка, и терапевтическое облучение этого участка оптическим излучением в спектральном
10 диапазоне 625-700 нм [Заявка РСТ WO 95/07077, опубликована 16.03.95 г., МКИ А 61 К 31/195] /1/.

Описанный в /1/ известный аппликатор включает в себя носитель в виде мази, имеющей жидкую, гелеобразную, суспензионную или эмульсионную форму, и растворенную или диспергированную в носителе 5-АЛК.

15 Недостатками известного способа ФДТ и известного аппликатора /1/ являются отсутствие возможности проведения в процессе сенсibilизации терапевтического облучения поверхности патологического участка и контроля накопления сенсibilизатора в его тканях, сложность точной дозировки 5-АЛК по поверхности патологического участка, большой непроизводительный расход 5-АЛК из-за необходимости удаления мази перед
20 облучением, возможность случайного удаления мази, особенно при расположении значительных патологических образований, требующих сенсibilизации, на участках тела пациента, скрытых одеждой. Все это снижает терапевтическую эффективность ФДТ.

Недостатки описанных в [1] способа фотодинамической терапии патологических поверхностных участков и аппликатора, связанные с возможностью случайного удаления
25 мази и сложностью точной дозировки 5-АЛК по поверхности участка и обусловленные консистенцией мази, частично устранены в способе фотодинамической терапии патологических поверхностных участков и аппликаторе, описанных в [Заявка РСТ WO 95/05813, опубликована 2.03.95 г., МКИ А 61 К 31/195] /2/, которые являются наиболее близкими аналогами предлагаемого изобретения. Описанный в /2/ аппликатор содержит
30 основу из биоинертного материала и сенсibilизирующий слой, включающий полимерный носитель и растворенную или диспергированную в носителе 5-АЛК. Аппликатор /2/ оптически непрозрачен, поскольку в качестве основы из биоинертного материала в нем используются металлическая фольга, полиэфир, резиновая губка, вспененные полимеры
35 либо другие материалы, не обладающие прозрачностью для оптического излучения (для которого они являются поглотителями или рассеивателями). Это не позволяет в известном способе осуществлять в процессе сенсibilизации ни терапевтическое облучение поверхности патологического участка, ни флуоресцентный контроль концентрации сенсibilизатора, так как эти операции осуществляются только при снятом (удаленном)
40 аппликаторе. Все это, как и в /1/, снижает терапевтическую эффективность ФДТ.

В изобретении решается задача повышения эффективности фотодинамической терапии патологических поверхностных участков при использовании для сенсibilизации
аппликатора на основе 5-аминолевулиновой кислоты за счет оптимизации процессов сенсibilизации и облучения патологического участка, а также снижения расхода 5-аминолевулиновой кислоты.

45 Задача решается тем, что в способе фотодинамической терапии патологических поверхностных образований, включающем сенсibilизацию поверхности патологического участка наложением аппликатора, содержащего 5-аминолевулиновую кислоту, и облучением сенсibilизируемого участка терапевтическим оптическим излучением в спектральном
50 диапазоне 625-700 нм, используют аппликатор, прозрачный в спектральном диапазоне, по крайней мере, 625-700 нм, а облучение осуществляют сквозь аппликатор. Прозрачность аппликатора и возможность облучения сквозь него позволяют в процессе сенсibilизации при необходимости провести дополнительное терапевтическое облучение в тех случаях, когда основное облучение не привело к окончательному разрушению опухоли, например,

из-за недостаточной концентрации сенсibilизатора к моменту начала терапевтического облучения, особенностей патологического участка или недостаточности дозы облучения, и остались зоны сохранных опухолевых клеток, в которых благодаря поступлению 5-аминолевулиновой кислоты из предлагаемого аппликатора продолжает накапливаться сенсibilизатор. Более того, облучение в начале процесса сенсibilизации может привести к дополнительному накоплению сенсibilизатора в опухолевых тканях [Патент РФ 2146159, приоритет от 11.04.96 г., МКИ А 61 N 5/06]. Это дает возможность повысить эффективность ФДТ. При этом, поскольку в течение всего процесса воздействия на патологический участок используют аппликатор, укрепленный на участке до начала воздействия, снижается как риск травматического повреждения или инфицирования участка, так и расход 5-аминолевулиновой кислоты.

Задача решается также тем, что терапевтическое облучение могут проводить под контролем интенсивности флуоресценции тканей патологического участка, при котором ткани облучают в спектральном диапазоне 625-635 нм и измеряют интенсивность флуоресценции в диапазоне 635-700 нм сквозь упомянутый аппликатор.

Задача решается также тем, что используют аппликатор, имеющий дополнительное окно прозрачности, по крайней мере, в одном из спектральных диапазонов 390-460 нм, 510-540 нм или 570-590 нм, а контроль интенсивности флуоресценции тканей патологического участка проводят при облучении в одном из упомянутых диапазонов и измерении интенсивности флуоресценции в диапазоне 635-700 нм сквозь упомянутый аппликатор.

Поставленная задача решается тем, что в аппликаторе, содержащем основу из биоинертного материала и сенсibilизирующий слой, включающий носитель и растворенную или диспергированную в носителе 5-аминолевулиновую кислоту, основа выполнена в виде пленки из биоинертного полимера, прозрачного в спектральном диапазоне, по крайней мере, 625-700 нм, а в качестве носителя использован пленочный слой из биосовместимых гидрофильных сополимеров N-винилпирролидона с производными акриловой кислоты, представляющих собой терполимеры N-винилпирролидона, амида акриловой кислоты и этилового эфира акриловой кислоты с соотношением мономерных звеньев соответственно (20-35):(35-60):(20-30) мас. % и молекулярной массой от 20 тыс. до 1 млн. дальтон.

Кроме того, биоинертный полимер может иметь дополнительное спектральное окно оптической прозрачности, по крайней мере, в одном из спектральных диапазонов 390-460, 510-540 или 570-590 нм.

В качестве биоинертного полимера могут быть использованы регенерированная целлюлоза, полиэтилентерафталат или полиамид.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом. Аппликатор в виде пленки, соответствующей по форме и размерам топологии участка, предполагаемого к сенсibilизации в соответствии с выбранной тактикой лечения, и состоящий из основы в виде пленки из биоинертного полимера, прозрачного в спектральном диапазоне, по крайней мере, 625-700 нм (например, из регенерированной целлюлозы, полиэтилентерафталата или полиамида), и сенсibilизирующего слоя, включающего биосовместимый гидрофильный полимер, представляющий собой сополимер N-винилпирролидона с производными акриловой кислоты и растворенную или диспергированную в нем 5-АЛК, смачивают водой в течение 1-3 мин и накладывают на поверхность патологического участка; в дальнейшем он удерживается на этой поверхности за счет адгезии. Через некоторое время, например через 2-3 ч, контролируют концентрацию сенсibilизатора (производных порфирина) на сенсibilизируемом участке путем облучения его через пленку оптическим излучением в одном из спектральных диапазонов 390-460, 510-540, 570-590 или 625-635 нм и измерения интенсивности флуоресценции производных порфирина в спектральном диапазоне 635-700 нм. Если по данным измерений концентрация сенсibilизатора соответствует терапевтическому уровню, выбранному в соответствии с тактикой лечения, или превышает его, сенсibilизированные участки облучают через пленку терапевтическим оптическим

излучением в спектральном диапазоне 625-700 нм. Если же концентрация сенсibilизатора в тканях оказывается недостаточной, продолжают дальнейшую сенсibilизацию под контролем (периодическим или непрерывным) до достижения необходимого значения концентрации сенсibilизатора, после чего проводят терапевтическое облучение.

5 Биосовместимые гидрофильные полимеры получают путем совместной полимеризации N-винилпирролидона, амида акриловой кислоты и этилового эфира акриловой кислоты [Давыдов О.Б., Хромов Г.Л. "Совместная полимеризация виниловых гетероциклических мономеров и производных акриловой кислоты при получении биоразстворимых полимеров". Труды XVIII Всесоюзной конференции по высокомолекулярным соединениям, с. 19. Казань, 10 1973]. Для получения полимера требуемой молекулярной массы полимеризацию осуществляют в растворе или в системе "растворитель-осадитель". Путем вариации массовых соотношений мономеров и с учетом констант их сополимеризации получают биосовместимые полимеры с различным гидрофильно-гидрофобным балансом мономерных звеньев в макромолекуле.

15 Примеры конкретной реализации способа

Пример 1. Для сенсibilизации патологического участка с базальноклеточным раком кожи толщиной примерно 3,5 мм и диаметром около 20 мм используют аппликатор с основой в виде пленки в форме круга диаметром 28 мм из регенерированной целлюлозы и сенсibilизирующим слоем, содержащим носитель из терполимера N-винилпирролидона, 20 амида акриловой кислоты и этилового эфира акриловой кислоты с соотношением мономерных звеньев 25:50:25 мас.% и молекулярной массой 320 тыс. дальтон, в котором растворена 5-АЛК в количестве 30 мг/см². Аппликатор смачивают водой в течение 2 мин и прижимают к поверхности патологического участка. Через 3 ч патологический участок облучают через аппликатор лазерным излучением с длиной волны 633 нм, контролируют 25 интенсивность флуоресценции в спектральном диапазоне 635 -700 нм и по ней оценивают концентрацию сенсibilизатора. После достижения терапевтической концентрации сенсibilизатора патологический участок облучают через аппликатор лазерным излучением с длиной волны 628 нм с плотностью мощности 100 мВт/см² и дозой 60 Дж/см². Повторное диагностическое флуоресцентное исследование патологического 30 участка через 1 день после терапевтического облучения свидетельствует о некрозе опухолевой ткани практически на всей площади облученной опухоли, за исключением одного небольшого участка с сохраненной опухолевой тканью, в которой, благодаря сенсibilизирующему действию аппликатора поддерживается высокая концентрация сенсibilизатора, что подтверждается результатами флуоресцентного исследования. 35 Проводится повторное облучение обнаруженного участка через аппликатор терапевтическим лазерным излучением с длиной волны 628 нм с плотностью мощности 100 мВт/см² и дозой 20 Дж/см². Через 2 дня после облучения на всей поверхности патологического участка формируется сухой струп. Данные патоморфологических исследований тканей патологического участка - некроз опухолевых тканей на глубину до 40 4 мм. Исследования тканей участка после ФДТ свидетельствуют о полной регрессии опухоли.

Пример 2. Для сенсibilизации патологического участка с базальноклеточным раком кожи толщиной примерно 1,5 мм и диаметром около 10 мм используют аппликатор с основой в виде пленки из регенерированной целлюлозы и сенсibilизирующим слоем, 45 содержащим носитель в виде пленки в форме круга диаметром 18 мм из терполимера N-винилпирролидона, амида акриловой кислоты и этилового эфира акриловой кислоты с соотношением мономерных звеньев 25:55:20 мас. % и молекулярной массой 300 тыс. дальтон, в котором растворена 5-АЛК в количестве 20 мг/см². Аппликатор смачивают водой в течение 2 мин и прижимают к поверхности патологического участка. Через 3 ч 50 патологический участок облучают через аппликатор лазерным излучением с длиной волны 532 нм, контролируют интенсивность флуоресценции в спектральном диапазоне 635-700 нм и по ней оценивают концентрацию сенсibilизатора. После достижения терапевтической концентрации патологический участок облучают через аппликатор

лазерным излучением с длиной волны 628 нм с плотностью мощности 100 мВт/см² и дозой 60 Дж/см². Данные патоморфологических исследований тканей патологического участка: полная регрессия опухоли, некроз опухолевых тканей на глубину до 1,5 мм.

Предлагаемые способ фотодинамической терапии и аппликатор для его осуществления могут быть использованы при лечении как поверхностных новообразований (например, базальноклеточный рак кожи), так и доброкачественных заболеваний кожных покровов (в частности, псориаза и др.).

Формула изобретения

1. Способ фотодинамической терапии патологических поверхностных образований, включающий сенсibilизацию поверхности патологического участка наложением аппликатора, содержащего 5-аминолевулиновую кислоту, и облучение сенсibilизированного участка терапевтическим оптическим излучением в спектральном диапазоне 625-700 нм, отличающийся тем, что используют аппликатор, прозрачный, по крайней мере, в спектральном диапазоне 625-700 нм, а облучение осуществляют сквозь аппликатор.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что терапевтическое облучение проводят под контролем интенсивности флуоресценции тканей патологического участка, осуществляемым путем облучения в спектральном диапазоне 625-635 нм и измерения интенсивности флуоресценции в диапазоне 635-700 нм сквозь аппликатор.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что используют аппликатор, имеющий дополнительное окно прозрачности, по крайней мере, в одном из спектральных диапазонов 390-460, 510-540 или 570-590 нм, а контроль интенсивности флуоресценции тканей патологического участка проводят при облучении в одном из упомянутых диапазонов.

4. Аппликатор для фотодинамической терапии, включающий основу из биоинертного материала и сенсibilизирующий слой, включающий носитель и растворенную или диспергированную в носителе 5-аминолевулиновую кислоту, отличающийся тем, что основу выполняют в виде пленки из биоинертного полимера, прозрачного в спектральном диапазоне, по крайней мере, 625-700 нм, носитель выполняют в виде пленочного слоя из гидрофильных биосовместимых сополимеров N-винилпирролидона с производными акриловой кислоты, представляющих собой терполимеры N-винилпирролидона, амида акриловой кислоты и этилового эфира акриловой кислоты с соотношением мономерных звеньев соответственно (20-3 5): (35-60):(20-30) мас.% и молекулярной массой от 20 тыс. до 1 млн дальтон.

5. Аппликатор по п.4, отличающийся тем, что биоинертный полимер имеет дополнительное спектральное окно оптической прозрачности, по крайней мере, в одном из спектральных диапазонов 390-460, 510-540 или 570-590 нм.

6. Аппликатор по п.4 или 5, отличающийся тем, что в качестве биоинертного полимера используют регенерированную целлюлозу, полиэтилентерефталат или полиамид.