



(51) МПК

C09B 47/32 (2006.01)

C07D 487/22 (2006.01)

C07F 3/06 (2006.01)

C07F 5/06 (2006.01)

A61K 31/409 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005116329/04, 31.05.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
31.05.2005

(45) Опубликовано: 27.08.2006 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2183635 C2, 20.06.2002. RU 2159612  
C2, 27.11.2000. RU 2220722 C1, 10.01.2004. RU  
2164233 C1, 20.03.2001. US 5190966 A,  
02.03.1993. US 5451599 A, 19.09.1995.

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

(72) Автор(ы):

Ворожцов Георгий Николаевич (RU),  
Каляя Олег Леонидович (RU),  
Кузнецова Нина Александровна (RU),  
Кузьмин Сергей Георгиевич (RU),  
Кучеров Александр Георгиевич (RU),  
Лапченко Александр Сергеевич (RU),  
Лужков Юрий Михайлович (RU),  
Лукьянец Евгений Антонович (RU),  
Негримовский Владимир Михайлович (RU),  
Сливка Людмила Константиновна (RU),  
Страховская Марина Глебовна (RU),  
Южакова Ольга Алексеевна (RU),  
Якубовская Раиса Ивановна (RU)

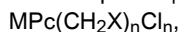
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное унитарное  
предприятие "Государственный научный центр  
"Научно-исследовательский институт  
органических полупродуктов и красителей"  
(ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") (RU)

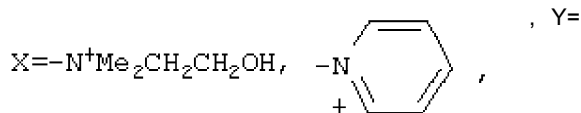
## (54) ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической химии, в частности к препаратам для антимикробной фотодинамической терапии. Описываются новые фотосенсибилизаторы для антимикробной фотодинамической терапии (ФДТ) - катионные фталоцианины (ФС) общей формулы:

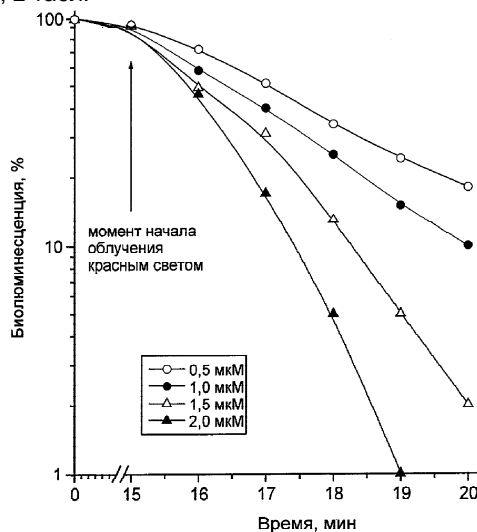


где Pс=остаток фталоцианина C<sub>32</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>, M=Zn,  
AlY, n=6-8



Cl, OH, OSO<sub>3</sub>H. Предлагаемые ФС обладают широким спектром антимикробного действия: однократное сочетанное воздействие нетоксичных в темноте их микромолярных (до 2.0 мкМ) концентраций и низких доз излучения красного диапазона позволяет достичь высоких (до 97-99%) уровней инактивации культур как грамотрицательных бактерий, так и дрожжевых грибов рода Candida. Применение ФДТ тяжелых гнойных осложнений воспалительных заболеваний

ЛОР-органов с использованием предложенных катионных ФС значительно оптимизирует лечение данной патологии и имеет широкие перспективы. 3 ил., 2 табл.



Индукцированное ZnPcChol<sub>3</sub> гашение биолоуминесценции E. coli pXen7.  
Первые 15 мин - инкубация в темноте.

Фиг. 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**C09B 47/32** (2006.01)**C07D 487/22** (2006.01)**C07F 3/06** (2006.01)**C07F 5/06** (2006.01)**A61K 31/409** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005116329/04**, **31.05.2005**(24) Effective date for property rights: **31.05.2005**(45) Date of publication: **27.08.2006 Bull. 24**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),  
Kalija Oleg Leonidovich (RU),  
Kuznetsova Nina Aleksandrovna (RU),  
Kuz'min Sergej Georgievich (RU),  
Kucherov Aleksandr Georgievich (RU),  
Lapchenko Aleksandr Sergeevich (RU),  
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),  
Luk'janets Evgenij Antonovich (RU),  
Negrimovskij Vladimir Mikhajlovich (RU),  
Slivka Ljudmila Konstantinovna (RU),  
Strakhovskaja Marina Glebovna (RU),  
Juzhakova Ol'ga Alekseevna (RU),  
Jakubovskaja Raisa Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

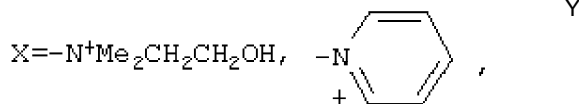
**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe  
predprijatие "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr  
"Nauchno-issledovatel'skij institut  
organicheskikh poluproduktov i krasitelej"  
(FGUP "GNTs "NIOPIK") (RU)**

(54) **PHOTOSENSITIZING AGENTS FOR ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, in particular photosensitizing agents for antimicrobial photodynamic therapy.

SUBSTANCE: invention relates to new photosensitizing agents for antimicrobial photodynamic therapy namely cationic phthalocyanines of general formula  $MPc(CH_2X)_nCl_n$ , wherein Pc is phthalocyanine rest  $C_{32}H_{16}N_8$ ; M is Zn, AlY; n = 6-8; X is

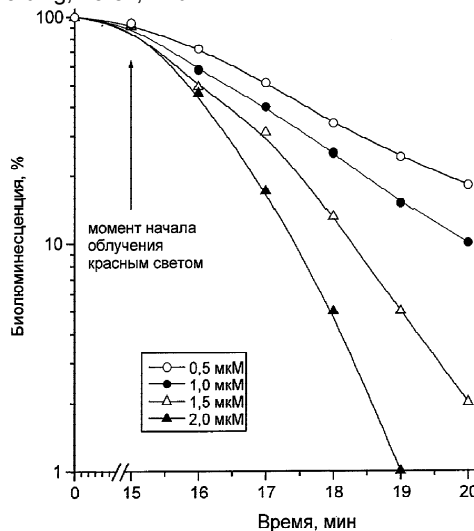


is Cl, OH, OSO<sub>3</sub>H. Claimed agents is characterized by wide range of antimicrobial activity. Single complex action of nontoxic in darkness micromolar (up to 2.0 μM) concentration thereof and low dose of red irradiation make it possible to produce high inactivation levels (up to 97-99 %) both gram-negative bacteria and yeast fungi of genus Candida.

EFFECT: improved agents for treatment of

various severe complications of inflammation diseases.

3 dwg, 13 ex, 2 tbl

Индукцированное ZnPcChol<sub>3</sub> гашение биолуминесценции E. coli pXen7.

Первые 15 мин - инкубация в темноте.

Фиг. 1

Настоящее изобретение относится к фармацевтической химии, а более конкретно к препаратам для антимикробной фотодинамической терапии (ФДТ) патогенных микроорганизмов. Антимикробная ФДТ заключается в избирательной окислительной деструкции патогенных микроорганизмов при комбинированном воздействии красителя - фотосенсибилизатора (ФС) - и оптического излучения соответствующего спектрального состава [Wainwright M. (1998) Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). J. Antimicrob. Chemother., 42, 13-28]. Объектами антимикробной ФДТ являются вирусы, бактерии, грибы и простейшие микроорганизмы. Однако практическое применение в настоящее время имеют лишь красители (в основном фенотиазины) с антивирусной активностью, которые используются при стерилизации препаратов плазмы крови [2. Ben-Hur E. and Horowitz B. (1995) Advances in photochemical approaches for blood sterilization. Photochem. Photobiol., 62, 383-388].

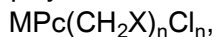
В связи с ростом приобретенной резистентности бактериальных и грибковых патогенов к химиотерапии (антибиотикам, антимикотикам) большое значение приобретает разработка ФС с антибактериальной и фунгицидной активностью, а антимикробная ФДТ рассматривается как альтернативный способ борьбы с возбудителями заболеваний человека и животных. Селективность метода обусловлена локальным облучением инфицированных участков и большей (в 20-200 раз в зависимости от видовой принадлежности) чувствительностью к фотодинамическим воздействиям микроорганизмов по сравнению с животными клетками [Zeina B, Greenman J, Corry D, Purcell W.M. (2002) Cytotoxic effects of antimicrobial photodynamic therapy on keratinocytes in vitro. Br. J. Dermatol., 146, 568-573].

Среди микробных патогенов наиболее устойчивыми к фотодинамическим воздействиям являются грамотрицательные бактерии [Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. (1990) Bactericidal effects of photoactivated porphyrins - an alternative approach to antimicrobial drugs. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. V.5, 281-293], что связано с низкой проницаемостью их внешней мембраны для красителей. Механизм трансмембранного транспорта ФС заключается в облегченном переносе, важным первичным этапом которого является связывание красителей с клеткой. Отрицательный заряд внешней поверхности жизнеспособных бактериальных клеток определяет активное связывание с ними и, соответственно, выраженную антибактериальную активность катионных красителей, например красителей метиленового синего и толуидинового синего из класса фенотиозинов [Millson C.E., Wilson M., MacRobert A.J., Bown S.G. (1996) Ex-vivo treatment of gastric Helicobacter infection by photodynamic therapy. J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 32, 59-66]. Фотосенсибилизация грибов изучалась главным образом в системах in vitro на дрожжевых грибах. На основании скрининга красителей с различными физико-химическими характеристиками установлено, что наибольшей активностью обладают водорастворимые анионные ФС с асимметричным расположением заряженных групп - хлорины (патент РФ № 2230107, С 12 N 1/14 2004) либо катионные красители фенотиозины (Wilson M. and Mia N. (1993) Sensitisation of Candida albicans to killing by low-power laser light. J. Oral Pathol. Med., 22, 354-357).

Известно использование фотосенсибилизатора Фотосенс на основе сульфированного фталоцианина гидроксиалюминия для лечения инфицированных ран и трофических язв с устойчивой к антибиотикам микрофлорой (Stranadko E.P., Tolstykh M.P., Riabov M.V., Krivikhin D.V. (2003) Photodynamic therapy of persistent purulent wounds and trophic ulcers of lower extremities. DC World Congress of the International Photodynamic Association. Abstracts. Miyazaki, 28). Однако анионный характер этого ФС является причиной его недостаточной эффективности по отношению к грамотрицательным бактериям.

Задача изобретения - изыскание фотосенсибилизаторов, которые бы были более эффективны в процессе антимикробной ФДТ, чем Фотосенс. Для решения этой задачи предложено применять в качестве фотосенсибилизаторов для антимикробной ФДТ катионные кватернизованные хлорметилзамещенные фталоцианиды следующей общей

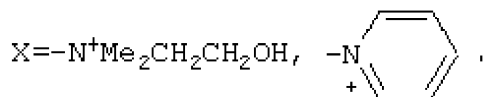
формулы:



где Pс=остаток фталоцианина  $C_{32}H_{16}N_8$ ,

M=Zn, AlY,

n=6÷8,



Y=Cl, OH, OSO<sub>3</sub>H, например:

AlPcChol<sub>8</sub> - октакис(β-гидроксиэтилдиметиламмониометил)фталоцианин хлоралюминия

октахлорид;

ZnPcChol<sub>8</sub> - октакис(β-гидроксиэтилдиметиламмониометил)фталоцианин цинка

октахлорид;

ZnPcPym<sub>8</sub> - октакис(пиридинометил)фталоцианин цинка октахлорид;

AlPcPym<sub>8</sub> - октакис(пиридинометил)фталоцианин хлоралюминия октахлорид;

AlPcChol<sub>6</sub> - гексакис(β-гидроксиэтилдиметиламмониометил)фталоцианин хлоралюминия

гексахлорид;

AlPcPym<sub>6</sub> - гексакис(пиридинометил)фталоцианин хлоралюминия гексахлорид.

Предлагаемое изобретение иллюстрируется нижеприведенными примерами.

Пример 1

К 2.5 г (2.58 ммоль) октакис(хлорметил)фталоцианина цинка (найдено, %: Cl 29.05;

вычислено, % Cl 29.36), полученного аналогично описанному в патенте № 844338, 1953,

добавляют 5 мл диметилформамида и 5 мл N,N-диметиламиноэтанола. Смесь

перемешивают 2 ч при 100°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном,

сушат и получают 3.4 г (78.3%) октакис(N-(2-гидроксиэтил)-N,N-

диметиламмониометил)фталоцианина цинка октахлорида (ZnPcChol<sub>8</sub>). Электронный

спектр поглощения, λ<sub>max</sub>, нм (H<sub>2</sub>O): 679-680. Найдено, %: C 51.41; H 6.84; N 13.07; Cl

15.88. Вычислено для C<sub>72</sub>H<sub>112</sub>AlCl<sub>8</sub>N<sub>16</sub>O<sub>8</sub>Zn, %: C 51.50; H 6.72; N 13.35; Cl 16.89.

Пример 2

Аналогично из хлорметилзамещенного фталоцианина хлоралюминия (найдено, %: Cl

32.50; вычислено для ClAlPc(CH<sub>2</sub>Cl)<sub>8</sub>, %: Cl 33.14) получают N-(2-гидроксиэтил)-N,N-

диметиламмониометилзамещенный фталоцианин хлоралюминия со степенью замещения,

примерно равной восьми (AlPcChol<sub>8</sub>). Электронный спектр поглощения, λ<sub>max</sub>, нм (H<sub>2</sub>O): 682-

684.

Пример 3

Нагревают при кипении смесь 0.150 мг октакис(хлорметил)фталоцианина цинка и 2 мл

пиридина в течение 1 ч, затем смесь фильтруют, промывают ацетоном, сушат и получают

0.228 г (87.6%) октакис(пиридинометил)фталоцианина цинка октахлорида (ZnPcPym<sub>8</sub>).

Электронный спектр поглощения, λ<sub>max</sub>, нм (H<sub>2</sub>O): 679-680.

Пример 4

Аналогично из октакис(хлорметил)фталоцианина хлоралюминия получают

октакис(пиридинометил)фталоцианин хлоралюминия октахлорид (AlPcPym<sub>8</sub>).

Электронный спектр поглощения, λ<sub>max</sub>, нм (H<sub>2</sub>O): 680. Найдено, %: C 59.09; H 4.36; N

13.49; Cl 18.41. Вычислено для C<sub>80</sub>H<sub>64</sub>AlCl<sub>9</sub>N<sub>16</sub>, %: C 60.22; H 4.04; N 14.04; Cl 19.99.

Пример 5

Аналогично из хлорметилзамещенного фталоцианина алюминия со степенью

замещения, примерно равной шести (найдено, %: Cl 23.27; вычислено для

HO<sub>3</sub>SOAlPc(CH<sub>2</sub>Cl)<sub>8</sub>, %: Cl 22.93), получают гексакис(пиридинометил)фталоцианин

гидросульфатоалюминия гексахлорид (AlPcPym<sub>6</sub>). Электронный спектр поглощения, λ<sub>max</sub>,

нм (H<sub>2</sub>O): 680-682.

Пример 6

Аналогично из хлорметилзамещенного фталоцианина алюминия со степенью

замещения, примерно равной шести (найдено, %: Cl 23.27; вычислено для  $(\text{ClCH}_2)_6\text{-PcAlO}_3\text{SO}_3\text{H}$ , %: Cl 22.93), получают гексакис(N-(2-гидроксиэтил)-N,N-диметиламмонийметил)фталоцианин гидросульфатоалюминия гексахлорид ( $\text{AlPcChol}_6$ ). Электронный спектр поглощения,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\text{H}_2\text{O}$ ): 680-682.

5 Фотобактерицидную активность фотосенсибилизаторов определяли с применением бактериального биолюминесцентного теста. На основании известной (Страховская М.Г., Зарубина А.П., Румбаль Я.В., Данилов В.С., Странадко Е.Ф. Генно-инженерные светящиеся бактерии как новый инструмент для оценки антимикробной эффективности фотосенсибилизаторов. В: Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века. 10 2001. С.267-268) корреляции между фотосенсибилизированным гашением биолюминесценции культур бактерий генно-инженерного штамма *Escherichia coli* рХен7 и уменьшением в них числа колониеобразующих единиц (КОЕ) измерение интенсивности биолюминесценции является экспресс-методом определения степени фотоинактивации бактериальных культур. Использование для этих целей бактериального 15 биолюминесцентного теста на основе генно-инженерных штаммов грамотрицательных бактерий позволяет проводить отбор ФС с широким спектром антимикробного действия, поскольку именно грамотрицательные бактерии обладают наибольшей среди патогенных микроорганизмов устойчивостью к фотосенсибилизации. Использование бактериальной биолюминесценции позволяет также подбирать нетоксичные в отсутствие облучения 20 концентрации ФС.

Определение активности ФС с применением бактериального биолюминесцентного теста проводят следующим образом. К регидратированному дистиллированной водой образцу (1 мл) бактерий *E.coli* рХен7, реагенту тест-системы "Эколюм" (Данилов В.С., Ганшин В.М. Бактериальные биосенсоры с биолюминесцентным выводом информации.//Сенсорные 25 системы. 1998. Т.12. N 1. С.56-68), добавляют раствор ФС (5 мкл). Во время преинкубации (до 30 мин) образцов при комнатной температуре в отсутствие освещения периодически измеряют интенсивность биолюминесценции с помощью люцинометра "Биотокс-6" (Москва) для определения возможной токсичности препарата. Проводят облучение образцов, например, с использованием источника холодного белого света 30 ЭКОМП с красным светофильтром КС-11. Измеряют интенсивность биолюминесценции облученных образцов для определения фототоксичности.

Фунгицидную активность фотосенсибилизаторов определяли с использованием культуры дрожжевых грибов рода *Candida* (*C. guilliermondii*).

В среду, содержащую культуру дрожжевых грибов, добавляют ФС, выдерживают в 35 течение 15 минут, после чего облучают, например, с использованием источника холодного белого света ЭКОМП с красным светофильтром КС-11.

Оценку результатов инактивации проводят по определению колониеобразующей способности (выживаемости) дрожжевых грибов, подвергнутых действию ФС и излучения, по сравнению с контрольными необработанными культурами или обработанными только 40 ФС или только излучением.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что однократное сочетанное воздействие нетоксичных в темноте микромолярных (до 2.0 мкМ) концентраций 45 ФС  $\text{ZnPcChol}_8$ ,  $\text{ZnPcPum}_8$ ,  $\text{AlPcChol}_8$  или  $\text{AlPcPum}_8$  и низких доз излучения красного диапазона позволяет достичь высоких (до 97-99%) уровней инактивации культур как грамотрицательных бактерий, так и дрожжевых грибов рода *Candida*, т.е. предлагаемые 50 ФС обладают широким спектром антимикробного действия. ФС  $\text{AlPcChol}_6$  и  $\text{AlPcPum}_6$  могут быть использованы в качестве фотофунгицидов.

#### Пример 7

К регидратированному в течение 20 минут при 4°C охлажденной дистиллированной 50 водой в течение 20 минут дистиллированной водой при 20-22°C биосенсору "Эколюм" (концентрация  $10^8$  клеток/мл) добавляют  $\text{ZnPcChol}_8$  в концентрации 0.5-2.0 мкМ, выдерживают 15 минут в отсутствие света и облучают 1-5 минут с использованием источника ЭКОМП с красным светофильтром КС-11. Повторность опытов трехкратная. При

однократном сочетанном воздействии ФС ZnPcChol<sub>8</sub> и света красного диапазона наблюдается гашение биолюминесценции до 99%. Результаты экспериментов представлены на фиг.1.

Пример 8

5 Аналогично при использовании ZnPcPym<sub>8</sub> вместо ZnPcChol<sub>8</sub> также наблюдается гашение биолюминесценции до 99%. Результаты экспериментов представлены на фиг.2.

Пример 9

Аналогично изучены AIPcPym<sub>8</sub>, AIPcChol<sub>8</sub>, AIPcChol<sub>6</sub> и AIPcPym<sub>6</sub> в концентрации 1.0 мкМ и облучении в течение 2.5 минут. Получен следующий ряд фотобактерицидной активности  
10 ФС: AIPcPym<sub>8</sub>>AIPcChol<sub>8</sub>>AIPcChol<sub>6</sub>>AIPcPym<sub>6</sub> (табл.1).

Фотосенсибилизатор	Тушение биолюминесценции после 2.5 минут облучения, о.е.
AIPcChol <sub>8</sub>	1.70±0.15
AIPcChol <sub>6</sub>	1.53±0.14
AIPcPym <sub>8</sub>	2.29±0.23
AIPcPym <sub>6</sub>	1.29±0.11

Пример 10

В трехсуточные, суспендированные в физиологическом растворе чистые культуры *S. guilliermondii* ВСБ-656 в концентрации 10<sup>6</sup> грибных клеток в миллилитре добавляют ZnPcChol<sub>8</sub> или ZnPcPym<sub>8</sub> в концентрации 0.5 мкМ, выдерживают 30 минут в темноте и облучают 10-20 секунд с использованием источника ЭКОМП с красным светофильтром КС-11. Повторность опытов трехкратная. При однократном сочетанном воздействии ФС и света красного диапазона до 99.5-99.7% грибных клеток в культуре *S. guilliermondii*  
25 теряли способность к размножению. Результаты экспериментов представлены на фиг.3.

Пример 11

Аналогично используют AIPcPym<sub>8</sub>, AIPcChol<sub>8</sub>, AIPcChol<sub>6</sub> и AIPcPym<sub>6</sub> в концентрации 1 мкМ. Получен следующий ряд фотофунгицидной активности:

AIPcPym<sub>8</sub>>AIPcChol<sub>8</sub>>AIPcChol<sub>6</sub>>AIPcPym<sub>6</sub> (табл.2).

Фото Сенсибилизаторы	Эффективность инактивации, о.е.	
	после 10 сек облучения	после 20 сек облучения
AIPcChol <sub>8</sub>	9.1±0.8	20.0±1.7
AIPcChol <sub>6</sub>	1.3±0.1	3.1±0.3
AIPcPym <sub>8</sub>	14.3±1.3	29.5±2.5
AIPcPym <sub>6</sub>	1.2±0.1	2.5±0.2

Проведена ФДТ тяжелых гнойных осложнений воспалительных заболеваний ЛОР-органов с использованием катионных фталоцианинов ZnPcPym<sub>8</sub> и ZnPcChol<sub>8</sub>. Под нашим  
40 наблюдением находились больные с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями хронического тонзиллита, острого и хронического гнойного среднего отита, острого и хронического воспаления околоносовых пазух, а также различных травм области лица, головы и шеи. В том числе: гнойные паратонзиллиты и парафарингиты, флегмоны подчелюстной области, боковой поверхности шеи и дна полости рта, передние и задние  
45 медиастениты, одонтогенные, отогенные и риногенные субпериостальные абсцессы, нагноившиеся гематомы, инфицированные ножевые и огнестрельные ранения лица, головы, шеи.

ФДТ начинали проводить непосредственно после хирургического вскрытия гнойных очагов и проведения неотложных и реанимационных мероприятий. В качестве источника  
50 света использовали излучение полупроводникового лазерного терапевтического прибора "Мустанг" с длиной волны 0.67 мкм, мощностью 24 мВт.

Методика терапии заключалась в том, что в полость хирургически вскрытого гнойника закладывались марлевые салфетки, пропитанные ФС, на время от 10 мин до 24 ч. Затем проводилось облучение гнойной раны с экспозицией 7 мин. Процедура проводилась

ежедневно до полного очищения раны от гнойного отделяемого и раневого детрита, от 5 до 10 процедур на курс лечения в зависимости от тяжести и распространенности гнойного процесса. По окончании проведения курса ФДТ и исчезновения признаков нагноения раны последние ушивались вторично отсроченными швами.

5 Наши наблюдения показали, что полное очищение гнойной раны от продуктов распада и жизнедеятельности микроорганизмов, сопровождаемое появлением здоровых грануляций и купированием воспалительных явлений, наступало, как правило, через 5-7 суток при ежедневном применении ФДТ, в то время как в обычных условиях и применение стандартного антибактериального и местного лечения эти сроки составляли в среднем от 10 2 до 3 недель, а иногда и более (по данным архивных историй болезни). Немаловажное значение имеет также косметический аспект - отсутствие грубых рубцовых деформаций при больших дефектах мягких тканей лица, головы, шеи.

15 Применение ФДТ тяжелых гнойных осложнений воспалительных заболеваний ЛОР-органов с использованием предложенных катионных ФС значительно оптимизирует лечение данной патологии и имеет широкие перспективы. Она позволяет значительно сократить количество применяемых дорогостоящих противовоспалительных и антибактериальных препаратов, в том числе антибиотиков, к которым современная микробная флора малочувствительна и применение которых вызывает нарушение местного и общего иммунитета организма. Кроме того, значительно сокращается 20 пребывание больного на стационарном лечении из-за ускорения сроков купирования воспалительного процесса и реабилитации.

Пример 12

Больная А., 25 лет, была госпитализирована в ЛОР-клинику РГМУ, г.Москва (1ГКБ) 12.06.04 по экстренным показаниям с диагнозом: правосторонний паратонзиллярный абсцесс, парафарингит, флегмона подчелюстной области справа.

13.06.04 - больной произведена абсцессотонзиллэктомия справа с ревизией парафарингеального пространства справа и вскрытие флегмоны подчелюстной области справа наружным доступом. Состояние больной тяжелое, температура тела 39,0, озноб. Имеется гнойная рана в глотке справа на месте удаленной небной миндалины, которая 30 соединяется с кожной раной в подчелюстной области справа посредством инфицированной фарингостомы диаметром около 2 см. Обильное гнойное отделяемое в полости рта и в подчелюстной области справа.

14.06.04 - больной начат курс ФДТ с ZnPcChol<sub>8</sub>, экспозиция ФС в ране в глотке и подчелюстной области справа - 10 минут. Источник света полупроводниковый лазер "Мустанг" с длиной волны 0,67 мкм, экспозиция 7 минут. Процедуры производились 35 ежедневно. Начиная со второй процедуры пропитанные ФС тампоны оставляли в ране в течение суток (до проведения следующей процедуры).

15.06.04 - состояние больной средней тяжести, рана очищается, отделяемое умеренное гнойно-сукровичное, фарингостома сузилась, температурная реакция присутствует - 37,8.

40 16.06.04 - состояние больной удовлетворительное, температура 36,8, фарингостома полностью закрылась, рана в подчелюстной области чистая, отделяемое сукровичное, соединения с глоткой нет. Отменено парентеральное введение антибиотиков. ФДТ проводилась в течение 6 суток.

19.06.04 - рана в глотке эпителизирована, рана в подчелюстной области чистая, 45 покрыта здоровыми розовыми грануляциями, отделяемого нет. Общее состояние больной удовлетворительное, температура 36,4, показатели крови стабилизируются. В этот же день рана в подчелюстной области справа послойно ушита наглухо, отдельными шелковыми швами. Швы сняты на 7 сутки, больная дегоспитализирована с выздоровлением 27.06.04.

50 В данном наблюдении понадобилось 6 процедур фотодинамической терапии для полного купирования гнойного процесса в полости рта и на боковой поверхности шеи.

Пример 13

Больная К., 82 лет, поступила в отделение челюстно-лицевой хирургии 1ГКБ 1.07.04 по

экстренным показанием, с диагнозом: карбункул левой щеки, флегмона верхнего века левого глаза, сахарный диабет 1 типа (инсулинозависимый). При поступлении - состояние больной средней тяжести, температура тела 39.2, озноб, сахар крови - 14 мг/л.

1.07.04 - произведено хирургическое вскрытие флегмоны верхнего века правого глаза и карбункула левой щеки крестообразным разрезом, начата традиционная антибактериальная, противовоспалительная терапия и коррекция сахара крови.

2.07.04 - состояние больной без существенной динамики, температура тела - 38.2, отделяемое из ран обильное, гнойное, с гнилостным запахом. Начат курс ФДТ с ФС  $ZnPcPum_8$  и полупроводниковым лазером "Мустанг" с длиной волны 0.67 мкм. На поверхность гнойных ран накладывались пропитанные ФС марлевые салфетки с экспозицией 10 минут и проводилось облучение лазером в течение 7 минут.

5.07.04 (4-я процедура ФДТ) - состояние больной удовлетворительное, температура 36.8, сахар крови - 8 мм/л. Раны в области верхнего века левого глаза в области левой щеки полностью очистились от гнойного детрита, покрыты кровотокающими грануляциями, отека и инфильтрации в области ран не определяется. Отменена антибиотикотерапия.

6.07.04 - раны в области верхнего века левого глаза и левой щеки послойно ушиты наглухо шелковыми швами. Швы сняты на 7 сутки. Больная выписана с выздоровлением 13.07.04.

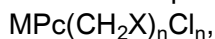
В данном наблюдении понадобилось 4 процедуры ФДТ для полного купирования гнойного процесса, осложненного сахарным диабетом 1 типа.

Таким образом, предлагаемые ФС обладают широким спектром антимикробного действия: однократное сочетанное воздействие нетоксичных в темноте их микромолярных (до 2.0 мкМ) концентраций и низких доз излучения красного диапазона позволяет достичь высоких (до 97-99%) уровней инактивации культур как грамотрицательных бактерий, так и дрожжевых грибов рода *Candida*.

Применение ФДТ тяжелых гнойных осложнений воспалительных заболеваний ЛОР-органов с использованием предложенных катионных ФС значительно оптимизирует лечение данной патологии и имеет широкие перспективы.

Формула изобретения

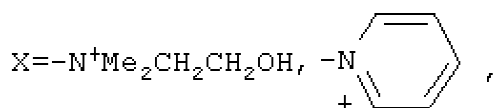
Катионные фталоцианины общей формулы



где Pс=остаток фталоцианина  $C_{32}H_{16}N_8$ ,

M=Zn, AlY,

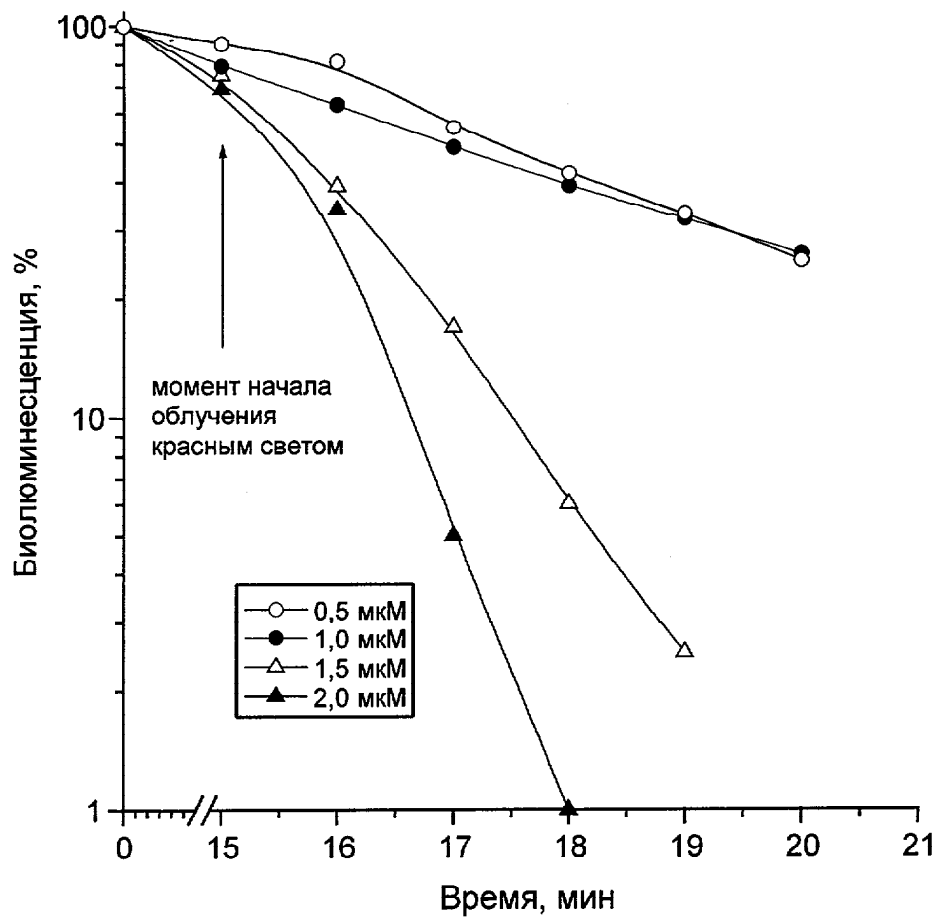
n=6÷8,



Y=Cl, OH, OSO<sub>3</sub>H,

как фотосенсибилизаторы для антимикробной фотодинамической терапии.

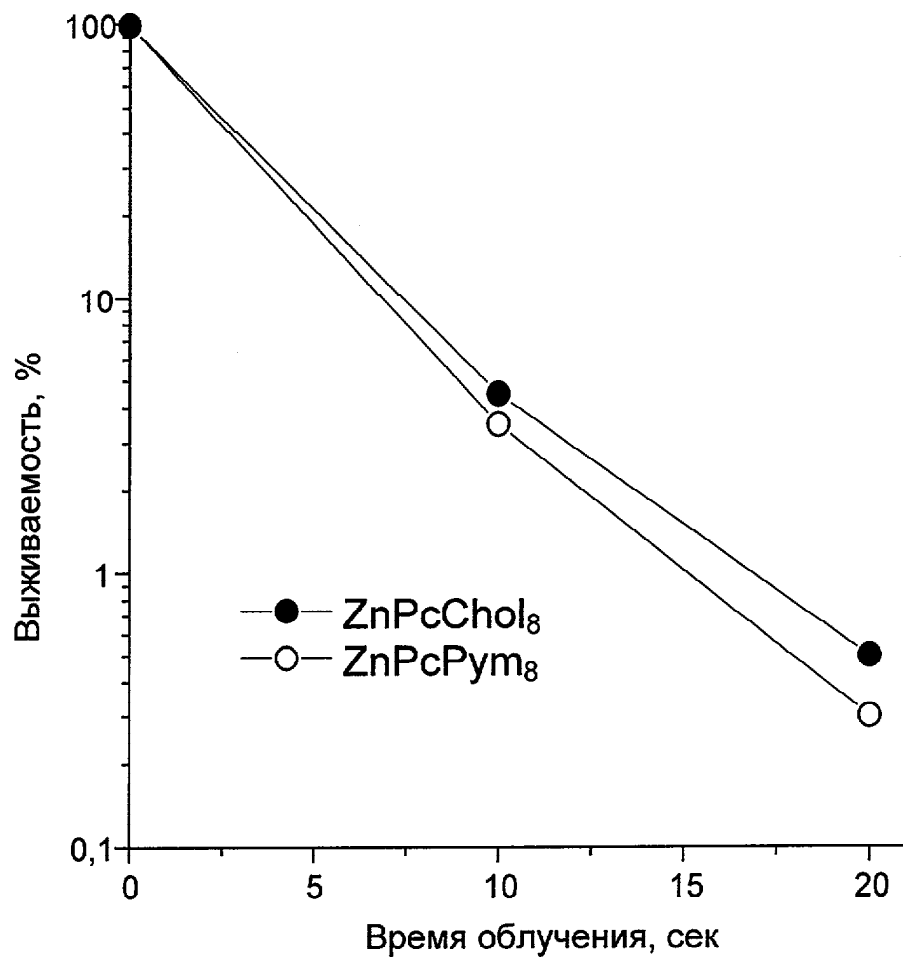




Индукционное  $ZnPsRut_8$  гашение биолюминесценции *E.coli* pXen7.

Первые 15 мин.- инкубация в темноте

Фиг. 2



Дозовые кривые фотоинактивации дрожжей *Candida guilliermondii* после 30 мин темновой преинкубации с 0.5 мкМ фталоцианинов. Облучение красным светом источником Экомп со светофильтром КС-11

Фиг. 3