



(51) МПК
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007140033/14, 31.10.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.10.2007

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2009

(45) Опубликовано: 27.12.2009 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Экспериментальная разработка, предклинические и клинические испытания новых металлокомплексных препаратов для каталитической терапии рака, рекламно-техническое описание научно-исследовательской работы, ФГУП "Государственный научный центр "НИОПИК", декабрь 2003, найдено в Интернет {<http://www.niopik.ru/reports/>} 26.06.2008. RU 2255742 C2, (см. прод.)

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

(72) Автор(ы):

Бутенин Александр Владимирович (RU),
 Ворожцов Георгий Николаевич (RU),
 Золотавкина Юлия Борисовна (RU),
 Каляя Олег Леонидович (RU),
 Коган Борис Яковлевич (RU),
 Лужков Юрий Михайлович (RU),
 Панкратов Андрей Александрович (RU),
 Чиссов Валерий Иванович (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),
 Федеральное Государственное учреждение "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи" (ФГУ "МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий) (RU)

(54) СПОСОБ ПОДАВЛЕНИЯ РОСТА ОПУХОЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано при лечении злокачественных опухолей. Способ заключается во внутривенном введении металлокомплекса - катализатора окисления субстрата, затем аскорбиновой кислоты - субстрат окисления.

Затем нагревают опухолевую ткань излучением с длиной волны не менее 0,800 мкм до температуры не ниже 41°C в течение не менее 5 минут. Способ обеспечивает высокую терапевтическую эффективность, в том числе за счет выбора конкретного излучения для создания гипертермии. 1 табл.

(56) (продолжение):

10.07.2005. RU 2188054 C2, 27.08.2002. EP 0786253, 30.07.1997. ФРАДКИН С.З. Гипертермическая онкология: современное состояние и тенденции развития. Материалы Международного межвузовского семинара по диагностической и терапевтической радиологии. - Минск, 20-21 октября 2003 г., найдено в Интернет {<http://nld.by/conferences/conf03/index.htm>} 26.06.2008. GOKHALE N. et al., Hydroxynaphthoquinone metal complexes as antitumor agents x: synthesis, structure, spectroscopy and in vitro antitumor activity of 3-methyl-phenylazo lawsone derivatives and their metal complexes against human breast cancer cell line mcf-7, Met Based Drugs. 2000; 7 (3): 121-8 реферат.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2007140033/14, 31.10.2007

(24) Effective date for property rights:
31.10.2007

(43) Application published: 10.05.2009

(45) Date of publication: 27.12.2009 Bull. 36

Mail address:
123995, Moskva, ul. B. Sadovaja, 1, korp.4, FGUP
"GNTs "NIOPIK"

(72) Inventor(s):

**Butenin Aleksandr Vladimirovich (RU),
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),
Zolotavkina Julija Borisovna (RU),
Kalija Oleg Leonidovich (RU),
Kogan Boris Jakovlevich (RU),
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),
Pankratov Andrej Aleksandrovich (RU),
Chissov Valerij Ivanovich (RU),
Jakubovskaja Raisa Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe Gosudarstvennoe unitarnoe
predpriyatje "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr
"Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej" (FGUP
"GNTs "NIOPIK") (RU),
Federal'noe Gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Moskovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut im. P.A. Gertsena
Federal'nogo agentstva po
vysokotekhnologicheskoj meditsinskoj pomoshchi"
(FGU "MNIOI im. P.A. Gertsena
Rosmedtekhnologij) (RU)**

(54) ANTTUMORIGENESIS METHOD

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns
medicine, namely oncology, and can be used in
treatment of malignant tumours. The method consists
in intravenous introduction of metallocomplex that is
substratum oxidation catalyst f, and ascorbic acid
that is an oxidation substratum. Then tumour tissue

is heated by radiation of wavelength at least 0.800
mcm to temperature 41°C and more during at least 5
minutes.

EFFECT: method provides high therapeutic
effectiveness, including owing to selection of
specific radiation for hyperthermia.

13 ex, 1 tbl

Настоящее изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано при лечении злокачественных опухолей.

Известен способ подавления роста опухолей путем применения бинарной каталитической системы, который заключается в последовательном введении животным с опухолями металлокомплекса (катализатор окисления субстрата) и аскорбиновой кислоты (субстрат окисления). Катализатор, накапливающийся в опухолевой ткани, приводит к каталитическому окислению субстрата, в результате чего происходит образование высокорекреакционных активных форм кислорода, в том числе свободных радикалов, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом. В качестве катализатора применяются соли окта-4,5-карбоновой кислоты фталоцианина кобальта (Терафтал) [патент РФ 2106146, А61К 31/40, 10.03.98 г.] или ее эфиры (Эфитер) [патент РФ 2172319, С07F 15/06, 20.08.2001 г.], а также корриновое производное - оксиикобаламин (производное витамина В₁₂). Этот способ позволяет добиться ингибирования пролиферации опухолевых клеток человека *in vitro*, а также торможения роста опухоли и увеличения продолжительности жизни у животных с опухолями.

Наиболее близким к предлагаемому решению является способ подавления роста опухолей в эксперименте на животных (мыши и крысы) путем внутривенного последовательного введения 2-х лекарственных средств - катализатора субстрата окисления - натриевой соли окта-4,5-карбокситфалоцианина кобальта (Терафтал, ТФ) и аскорбиновой кислоты (Ак) («Российский химический журнал», 1998 г., том XLII №5, стр.143-144).

Недостатком данного способа является, недостаточно высокая (средняя) противоопухолевая активность этих бинарных каталитических систем у животных с перевиваемыми опухолями.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка такого способа подавления опухолевого роста, который бы обеспечил более выраженное и стойкое торможение роста опухоли у животных.

Для решения этой задачи предложен способ подавления опухолевого роста, сочетающий применение бинарных каталитических систем (БКС) «Металлокомплекс + Аскорбиновая кислота» и гипертермии.

Поставленная задача решается следующим образом: животному внутривенно вводятся компоненты БКС: металлокомплекс (катализатор окисления субстрата) - аскорбиновая кислота (субстрат окисления) с последующим нагревом опухолевой ткани до температуры не ниже 41°C в течение времени не менее 5 минут.

Верхняя граница температуры и длительность ее поддержания определяются в каждом конкретном случае с учетом геометрии опухоли и способа ее нагрева, а также наличия вблизи нее важных органов и тканей, повреждение которых при нагреве недопустимо.

Способ осуществляют следующим образом.

Мышам с перевиваемыми злокачественными опухолями (саркомой и карциномой) внутривенно вводят металлокомплекс (катализатор окисления субстрата) в дозах от МПД (максимально переносимая доза) и ниже. Затем внутривенно вводят аскорбиновую кислоту (субстрат окисления) в дозах, соответствующих молярному соотношению металлокомплекс: Ак, равному 1:5-1:30.

В качестве катализатора используют:

Терафтал (Тф) - натриевая соль окта-4,5-карбоновой кислоты фталоцианина

кобальта;

Эфитер-аддукт комплекса тетра метилпента (гекса) этиленгликолевого эфира фталоцианин-2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоновой кислоты с кобальтом (II) и поли-О-(1-гидрокси-2-пропил) циклогептадекстрина

Оксикобаламин (Ок)-Со α -[α -(5,6-диметилбензимидазатил)]-Со β -оксикобаамида гидрохлорид.

Нагрев опухоли проводят после введения компонентов БКС до температуры не ниже 41°C в течение времени не менее 5 мин.

Нагрев опухоли осуществляют сразу после введения субстрата окисления с помощью лазерного излучения с длиной волны от 0,8000 мкм. Температуру в опухоли контролируют игольчатой термопарой и поддерживают на заданном уровне в течение определенного времени.

Эффективность метода оценивают с использованием общепринятого в экспериментальной онкологии критерия - «Торможение роста опухоли» (ТРО, %), а так же дополнительного критерия - «Терапевтический выигрыш» (ТВ, %), который показывает, насколько повышается терапевтическая эффективность каждого метода лечения в отдельности при их комбинированном применении. ТВ вычисляют по формуле:

$$ТВ_{\text{по ТРО}} = [(РО_{\text{контроль}} - РО_{\text{опыт}}) / РО_{\text{контроль}}] \times 100, \text{ где}$$

$РО_{\text{контроль}}$ - средний объем опухоли у животных в контрольной группе, которых лечили только гипертермией или БКС;

$РО_{\text{опыт}}$ - средний объем опухоли у животных в опытной группе, которые получали комбинированное лечение - гипертермия + БКС.

Примеры конкретного выполнения способа.

Примеры, характеризующие противоопухолевую эффективность комбинированного применения БКС на основе терафтала, эфитера, оксикобаламина и гипертермии представлены в таблице.

Примеры 1-3.

В качестве опухолевой модели используют опухоль Эрлиха. Терафтал вводят внутривенно в дозах от 4 мг/кг до 40 мг/кг. Аскорбиновую кислоту используют в дозах, соответствующих малярному соотношению Тф:Ак от 1:5-1:30. Нагрев опухоли осуществляют с помощью лазерного излучения с длиной волны, равной 1,06 мкм, до температуры 41°C-43°C. Заданную температуру поддерживают в течение 10-30 мин. Как видно из данных, представленных в таблице, комбинированное применение БКС «Тф+Ак» и гипертермии приводит к стойкому (в течение 16-26 дней после лечения) торможению роста опухоли на 82%-51% (повышение эффективности монотерапии с использованием только гипертермии на 72%-63%).

Пример 4.

В качестве опухолевой модели используют саркому S-37. Дозы компонентов БКС, а также режим проведения гипертермии аналогичны указанным в примере 3.

Как видно из таблицы, комбинированное применение БКС «Тф+Ак» и гипертермии у мышей с S-37 приводит к биологически-значимому торможению роста опухоли на уровне 60%-53% (сохранение эффекта более 14 дней, повышение эффективности монотерапии с использованием только гипертермии на 55%).

Примеры 5-6.

В качестве опухолевой модели используют опухоль Эрлиха. Эфитер вводят внутривенно в дозе, равной 125 мг/кг. Аскорбиновую кислоту используют в дозе, соответствующей молярному соотношению Эфитер:Ак, равному 1:30. Нагрев опухоли

осуществляют с помощью лазерного излучения с длиной волны, равной 0,800 мкм до температуры 41°C-43°C. Заданную температуру поддерживают в течение 10-30 мин.

Как видно из данных, представленных в таблице, комбинированное применение БКС «Эфитер+Ак» в гипертермии приводит к стойкому (в течение 14-18 дней после лечения) торможению роста опухоли на 72%-53% (повышение эффективности монотерапии с использованием только гипертермии на 69%-48%).

Примеры 7-8.

В качестве опухолевой модели используют саркому S-37. Эфитер вводят внутривенно в дозах, равных 625 мг/кг и 1250 мг/кг Аскорбиновую кислоту используют в дозе, соответствующей молярному соотношению Эфитер:Ак, равному 1:30. Режим проведения гипертермии аналогичен и указан в примере 6.

Как видно из таблицы, комбинированное применение БКС «Эфитер+Ак» и гипертермии у мышей с S-37 приводит к биологически-значимому торможению роста опухоли на уровне 71%-51% (сохранение эффекта более 18 дней, повышение эффективности монотерапии с использованием только гипертермии на 72%-64%).

Примеры 9-11.

В качестве опухолевой модели используют опухоль Эрлиха.

Оксикобаламин вводят внутривенно в дозах, равных 85 мг/кг и 170 мг/кг. Аскорбиновую кислоту используют в дозе, соответствующей молярному соотношению Ок:Ак, равному 1:10. Нагрев опухоли осуществляют с помощью лазерного излучения с длиной волны, равной 0,800 мкм до температуры 43°C-45°C. Заданную температуру поддерживают в течение 10-30 мин.

Как видно из данных, представленных в таблице, комбинированное применение БКС «Оксикобаламин+Ак» и гипертермии приводит к торможению роста опухоли на 72%-53% (сохранение эффекта от 11 до 20 дней, повышение эффективности монотерапии с использованием только гипертермии на 73%-65%).

Примеры 12-13.

В качестве опухолевой модели используют саркому S-37.

Оксикобаламин вводят внутривенно в дозах, указанных в примерах 9 и 11. Аскорбиновую кислоту используют в дозе, соответствующей молярному соотношению Ок:Ак, равному 1:10 и 1:20. Режим проведения гипертермии аналогичен и указан в примере 9.

Как видно из таблицы, комбинированное применение БКС «Оксикобаламин+Ак» и гипертермии у мышей с S-37 приводит к биологически-значимому торможению роста опухоли на уровне 70%-55% (сохранение эффекта более 13 дней, повышение эффективности монотерапии с использованием только гипертермии на 85%-82%).

Таким образом, предлагаемый способ позволяет повысить терапевтическую эффективность монотерапии злокачественных опухолей с использованием БКС «Металлокомплекс + Аскорбиновая кислота» или гипертермии на 86-63%; (терапевтический выигрыш) и 85-48% (терапевтический выигрыш) соответственно.

Применение предлагаемого способа не ограничивается упомянутыми видами опухолей, при этом могут быть применены как иные дозы компонентов бинарной каталитической системы, так и температура нагрева опухоли.

Таблица 1

Противоопухолевая эффективность комбинированного применения БКС на основе «Терафтала», «Эфитера», «Оксикобаламина» и гипертермии у мышей с перевиваемыми злокачественными опухолями.

№ примера	Опухолевая модель	Доза катализатора	Молярное соотношение катализатор:Ак	Гипертермия		Противоопухолевая эффективность		Терапевтический выигрыш, %	
				t°C	продолжительность, мин	ТРО, %	длительность биологически-значимого эффекта, сут	по отношению к эффективности гипертермии	по отношению к эффективности БКС
БКС «Терафтал + Ак»→гипертермия									
5		1/10 МПД	1:30	41	30	70-55	20	68	70
	АОЭ	1/5 МПД	1:5	41	20	62-51	16	72	71
		МПД	1:10	43	10	82-77	>26	63	71
10	S-37	МПД	1:10	43	10	60-53	>14	55	68
БКС «Эфитер + Ак»→гипертермия									
	АОЭ	1/10 МПД	1:30	41	30	72-54	18	69	65
		1/10 МПД	1:30	43	10	64-53	14	48	63
	S-37	1/2 МПД	1:30	43	10	68-65	14	64	71
15		МПД	1:30	43	10	71-51	>18	72	79
БКС «Оксигобаламин + Ак»→гипертермия									
	АОЭ	1/2 МПД	1:10	43	10	69-50	11	73	81
		1/2 МПД	1:10	45	5	77-59	>13	65	80
		МПД	1:10	45	5	86-66	20	68	84
20	S-37	1/2 МПД	1:20	43	10	70-65	>13	85	72
		МПД	1:10	43	10	63-55	>13	82	86

Формула изобретения

25 Способ подавления роста опухолей путем внутривенного введения металлокомплекса - катализатора окисления субстрата и затем - аскорбиновой кислоты - субстрата окисления, отличающийся тем, что после введения аскорбиновой кислоты производят нагрев ткани опухоли излучением с длиной волны не менее 0,800
30 мкм до температуры не ниже 41°C в течение не менее 5 мин.

35

40

45

50