



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004133703/14, 19.11.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.11.2004

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2006

(45) Опубликовано: 10.01.2007 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 5698866 A, 16.12.1997. WO 96/37255
A1, 28.11.1996. US 2004/0111132 A1,
10.06.2004. GB 2370992 A, 17.07.2002. WO
00/41768 A1, 20.07.2000. US 6602274 B1,
05.08.2003. RU 22118196 C1, 10.12.2003. RU
2193424 C2, 27.11.2002.

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Баленко Валерий Геннадиевич (RU),
Ворожцов Георгий Николаевич (RU),
Казачкина Наталья Ивановна (RU),
Кармакова Татьяна Анатольевна (RU),
Панкратов Андрей Александрович (RU),
Мизин Виталий Моисеевич (RU),
Плешков Георгий Михайлович (RU),
Соколов Виктор Викторович (RU),
Юсупалиев Усен (RU),
Чиссов Валерий Иванович (RU),
Якубовская Раиса Ивановна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

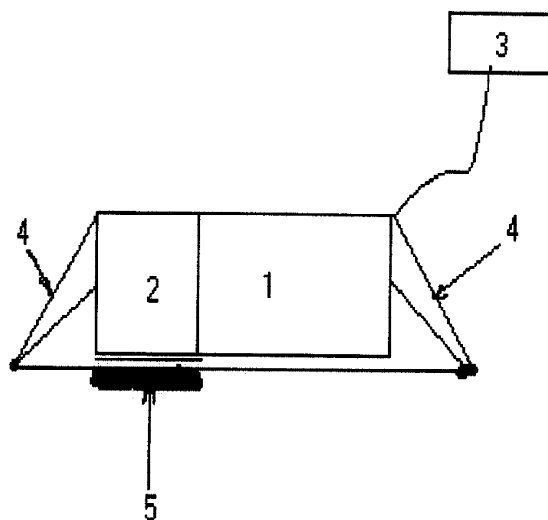
Федеральное Государственное унитарное
предприятие "Государственный научный центр
"Научно-исследовательский институт
органических полупродуктов и красителей"
(ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") (RU),
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена
(МНИОИ им. П.А. Герцена) (RU)

(54) СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к способам проведения фотодинамической терапии онкологических заболеваний. Способ фотодинамической терапии онкологических заболеваний заключается во введении пациенту фотосенсибилизатора и последующем облучении патологического участка до заданной световой дозы посредством устройства, включающего излучатель, правильную прямоугольную призму из стекла или полимера и приспособление для крепления излучателя на патологическом участке, при этом длина волны излучения излучателя составляет 500-850 нм, а облучение проводят при плотности мощности 30 или 70 мВт/см² в пределах светового пятна 2×2 см². Изобретение позволяет эффективно подавлять рост опухоли при значительном снижении плотности мощности оптического излучения, что снижает оптическую

перегрузку пациента и исключает болевые ощущения. 1 ил., 2 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2004133703/14, 19.11.2004**

(24) Effective date for property rights: **19.11.2004**

(43) Application published: **27.04.2006**

(45) Date of publication: **10.01.2007 Bull. 1**

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

(72) Inventor(s):
**Balenko Valerij Gennadievich (RU),
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),
Kazachkina Natal'ja Ivanovna (RU),
Karmakova Tat'jana Anatol'evna (RU),
Pankratov Andrej Aleksandrovich (RU),
Mizin Vitalij Moiseevich (RU),
Pleshkov Georgij Mikhajlovich (RU),
Sokolov Viktor Viktorovich (RU),
Jusupaliev Usen (RU),
Chissov Valerij Ivanovich (RU),
Jakubovskaja Raisa Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):
**Federal'noe Gosudarstvennoe unitarnoe
predpriyatie "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr
"Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej"
(FGUP "GNTs "NIOPIK") (RU),
Moskovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut im. P.A. Gertsena
(MNIIOI im. P.A. Gertsena) (RU)**

(54) **METHOD OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF ONCOLOGICAL DISEASES**

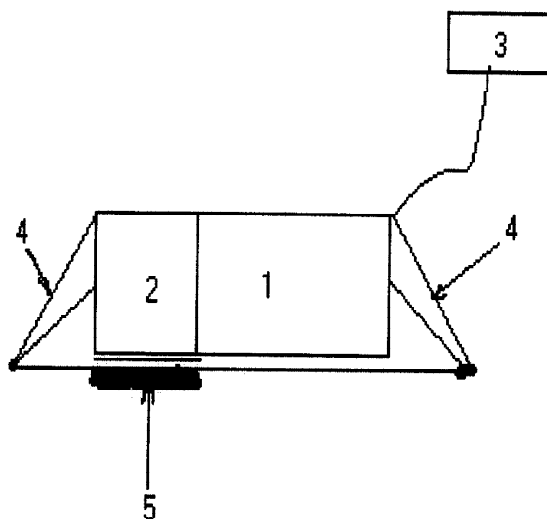
(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method of photodynamic therapy of oncological diseases is based upon injection photo-sensitizer to patient and subsequent radiation of pathological area till specified light dosage by means of device which has radiator, regular rectangular prism made of glass or polymer and gadget for fixing radiator onto pathological area. Radiation wavelength of radiator equals to 500-850 nm. Radiation is performed at power density of 30mW/cm² or 79mW/cm² within light spot of 2x2 cm². Growth of tumor can be suppressed at significant reduction in power density of optical radiation which results in reduction of overload of patient and elimination of pain symptoms.

EFFECT: improved efficiency.

2 dwg, 2 ex, 2 tbl



Настоящее изобретение относится к области медицины, а именно к направлению проведения фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований.

Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований за последнее время приобрела большую популярность благодаря высокой эффективности и малой
5 травматичности процесса лечения. Традиционная фотодинамическая терапия заключается в облучении зоны опухоли соответствующим источником света после введения в организм больного опухолетропного препарата, относящегося к классу фотосенсибилизаторов (красителей), инициирующего под действием света образование активных частиц в виде
10 синглетного кислорода, органических радикалов и перекисей, приводящих к гибели опухолевых клеток.

Стандартная процедура ФДТ заключается в следующем /1. S.L. Marcus "Photodynamic Therapy of Human Cancer", Proc. of the IEEE, Vol.80, №6, 1992,869-888./:

- введение фотосенсибилизатора (системное или местное);
- выдержка интервала времени от нескольких минут до нескольких часов (в зависимости
15 от типа фотосенсибилизатора) при помещении пациента в затемненные условия;
- облучение в течение определенного времени (в зависимости от площади поражения, природы фотосенсибилизатора и режимов облучения) зоны опухоли лазерным или ламповым источником света с длиной волны излучения, совпадающей с максимумом поглощения фотосенсибилизатора.

В настоящее время известно о проведении ФДТ в области от 500 до 850 нм, но наиболее эффективными отечественными фотосенсибилизаторами являются Фотогем и Аласенс с максимумом поглощения при длинах волн 630 и 670 нм соответственно. В настоящее время проходят клинические испытания ряд новых более эффективных и более
25 длинноволновых фотосенсибилизаторов, каждый из которых требует своего источника светового излучения.

Доклиническими и клиническими испытаниями показано, что эффективность ФДТ зависит от дозы введенного фотосенсибилизатора, времени после его введения до облучения и режимов облучения (плотности мощности света на опухоли и суммарной плотности энергии света, падающего на опухоль).

Так, эффективная ФДТ кожных новообразований достигается при плотности мощности падающего на опухоль излучения не менее 100 мВт/см² и суммарной плотности энергии не менее 200 Дж/см², а при опухолях большого размера эти величины могут достигать до 800 мВт/см² и 1000 Дж/см² соответственно. При опухолях другой локализации эти величины могут быть меньше, но современная аппаратура для ФДТ должна обеспечивать выходную
35 мощность на заданной длине волны не менее 2 Вт, чтобы сделать возможным лечение большинства локализаций.

Существующие лазерные /2. Реклама лазера для ФДТ «Металаз-М» / и ламповые /3. Реклама «Аппарата терапевтического для онкологии» типа АТО-1-150/ источники с таким уровнем выходной мощности в достаточно узкой полосе поглощения
40 фотосенсибилизаторов представляют собой весьма сложное и дорогостоящее устройство, требующее для обслуживания специалистов высокой квалификации. Это приводит к тому, что ФДТ может проводиться только в специально оборудованных и укомплектованных центрах. При этом лазерные источники имеют на выходе чрезвычайно высокую плотность мощности, что требует размещения пациента на значительном расстоянии от выходного
45 устройства лазера и его длительной иммобилизации, так как в противном случае нарушается наводка излучения на участок, подвергающийся воздействию. Что касается ламповых источников, то практически невозможно согласовать спектр их излучения со спектром поглощения реальных фотосенсибилизаторов и большая часть излучаемого света расходуется не на лечение, а на нагрев тканей и опухоли, что является
50 небезопасным.

Использование при процедуре ФДТ плотности мощности 100-200 мВт/см² может приводить к наличию болевых ощущений у значительной части пациентов /4. H.Bonnet, "Chemical Aspects of Photodynamic Therapy", New York, Pergamon Press, 2000/.

По современным представлениям, в эффективность ФДТ основной вклад вносят процессы, в которых возбужденные светом молекулы фотосенсибилизатора взаимодействуют с кислородом /4/. При высокой плотности мощности облучения скорость поступления кислорода в ткани заметно меньше, чем скорость его утилизации в процессе ФДТ, что приводит к обеднению тканей кислородом. Использование света в условиях кислородного голодания влечет за собой необходимость увеличения продолжительности сеанса облучения для достижения терапевтического эффекта.

Сказанное выше свидетельствует о том, что традиционная ФДТ не является оптимизированной с точки зрения согласования скоростей поступления кислорода в облучаемые ткани и его расходования при высоких плотностях мощности света.

При относительно низких плотностях мощности следует ожидать более эффективного образования синглетного кислорода, что приведет к более полной реализации эффектов ФДТ: повреждения сосудов опухоли, прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки, а также активацию иммунного противоопухолевого ответа /4/. При этом вполне очевидно, что дорогостоящая современная аппаратура для ФДТ не оптимальна в режиме сниженной плотности мощности облучения.

Указанные выше недостатки традиционной ФДТ могут быть устранены путем создания и использования недорогих узкоспециализированных малогабаритных источников света и разработки способа проведения ФДТ при низких плотностях мощности света в течение длительного времени, в амбулаторных условиях. При этом следует учесть, что плотность мощности при ФДТ онкозаболеваний не может снижаться сколь угодно значительно, так как при уровне порядка 10 мВт/см² может происходить стимуляция роста опухоли, а не ее торможение, как это мы обнаружили в предварительных экспериментах.

Известно решение /5. Пат. US 2004/0111132 A1, 10.06.2004/ - устройство для фототерапии с использованием электролюминесцентных панелей в качестве излучателей, включающих источник питания, распределитель излучения в виде прямоугольного элемента из стекла или полимера и устройство включения излучателей. Указанное устройство предназначено для проведения фототерапии с использованием фотосенсибилизаторов при плотности мощности до 1,0 мВт/см². Указанный уровень плотности мощности непригоден для проведения фотодинамической терапии онкозаболеваний, так как при таком уровне излучения происходит не уничтожение опухоли, а ее стимуляция /1/. Электролюминесцентные панели при настоящем уровне их развития не способны обеспечить уровень плотности мощности, достаточный для повреждения опухолей поверхностной локализации.

Решение задачи повышения эффективности воздействия при фототерапии с помощью светодиодной головки предложено также в /6. Пат. US 5698866 A, 16.12.1997/, в котором облучающая светодиодная головка выполнена с элементами фиксации на теле пациента и имеет светораспределяющий элемент, а ФДТ онкозаболеваний проводится в традиционном режиме (при плотности мощности 110 мВт/см² до достижения световой дозы 300 Дж/см²). Это устройство содержит практически все основные элементы светодиодного излучателя и описание способа традиционной ФДТ, поэтому может служить прототипом заявляемого устройства.

В изобретении решается задача создания метода проведения ФДТ злокачественных новообразований в щадящем режиме с целью повышения противоопухолевого эффекта процедуры, исключения болевых ощущений у пациентов, снижения оптической перегрузки пациентов и персонала, а также существенного удешевления аппаратуры и ее эксплуатации путем использования режима многократного включения излучения, так что общее время воздействия излучения может достигать часов и десятков часов до подачи на патологический участок световой дозы, равной терапевтической для данного вида опухоли, а плотность мощности при этом не может быть ниже некоторой определенной для каждого вида опухоли минимальной величины.

Указанная задача решается тем, что:

- используют устройство, включающее светодиодный излучатель, светораспределяющее

устройство и приспособление для крепления излучателя на патологическом участке, причем длина волны излучения составляет 500-850 нм, а облучение проводят при плотности мощности 30 или 70 мВт/см² в пределах светового пятна 2×2 см².

При этом устройство для ФДТ злокачественных новообразований представляет собой светодиод (или светодиодную сборку), смонтированный в корпусе вместе с гомогенизатором светового излучения, обеспечивающим соби́рание излучения источника света и равномерное облучение зоны известной плотностью мощности, и питаемый батареей или сетевым адаптером с безопасным для пациента напряжением, при этом излучатель удобным образом крепится на теле пациента в местах, требующих облучения, и имеет выключатель, позволяющий включать и выключать облучение.

Схема проведения ФДТ по предлагаемому способу представлена на чертеже.

Здесь поз.1 обозначен светодиодный излучатель, поз.2 обозначен гомогенизатор излучения, поз.3 - сетевой адаптер или батарея, поз.4 - элементы крепления, поз.5 - облучаемый участок.

Предлагаемый способ реализуют следующим образом. Пациенту или экспериментальному животному вводят фотосенсибилизатор, затем прикрепляют подходящим образом, например с помощью пластыря, устройство на опухоль и включают источник излучения. По достижении заданной световой дозы на облучаемом участке устройство выключают, при этом допускаются повторные неоднократные включения и выключения.

Ниже приведены конкретные примеры фотодинамической терапии по предлагаемому способу.

Пример 1.

Опыты проводили на мышах BDF₁, самках, с опухолью Эрлиха, привитой подкожно в подлопаточную область справа. Через 6 дней кожу над опухолью эпилировали, наносили мазь, содержащую 20% препарата Аласенс, из расчета 60 мг на мышь. Через 4-6 часов после нанесения мази проводили ФДТ (длина волны 635 нм, плотность мощности светодиодного излучателя 30 мВт/см² в пределах всей световой зоны 2×2 см², что обеспечивается светораспределителем в виде восьмигранной правильной призмы из полимера) в течение 1 часа. Световая доза при этом составляла порядка 100 Дж/см².

Критерием противоопухолевого эффекта являлись показатели торможения роста опухоли (ТРО, %) и критерий активности (К*, %).

Показатели рассчитывали по следующим формулам:

$$ТРО = [(V_k - V_0) / V_k] \times 100\%,$$

где V_k и V₀ - объем опухоли в контрольной и опытной группах соответственно.

$$К^* = [(f_k - f_0) / f_k] \times 100\%,$$

где f₀ и f_k - средняя удельная скорость роста опухоли в опыте и контроле соответственно.

Полученные результаты со светодиодным излучателем с малой плотностью мощности сравнивались с результатами аналогичных экспериментов, проведенных с применением лазера на парах золота (длина волны 628 нм) при плотности мощности 100 мВт/см² и световой дозе 90 Дж/см².

Результаты ФДТ с использованием различных излучателей представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты ФДТ с препаратом Аласенс, полученные на мышах с опухолью Эрлиха с применением различных излучателей при световой дозе 100 Дж/см².

Критерий оценки противоопухолевого эффекта	Результаты ФДТ при плотности мощности	
	30 мВт/см ²	100 мВт/см ²
ТРО на 12-й день после ФДТ	75%	77%
Критерий активности	99%	93%

Результаты эксперимента подтверждают сходность реакций опухоли на различные режимы проведения ФДТ, т.е. при меньшей плотности мощности (но при более длительном воздействии излучения) возможно проведение лечения с тем же результатом, что и при мощном воздействии.

5 Пример 2.

Опыты проводили на мышах линии BALB/c, самцах с привитой карциномой толстой кишки C-26.

Штамм опухоли поддерживался *in vitro*. Для исследований взвесь опухолевых клеток в концентрации 1 млн./мл прививали мышам подкожно на наружную поверхность бедра. ФДТ начинали на 9 день роста опухоли, когда опухоли достигали в диаметре 5-7 мм.

В качестве фотосенсибилизатора использовали препарат Фталосенс, который вводили внутривенно в дозах, равных 1 мг/кг и 0,5 мг/кг веса мыши в виде 0,1% и 0,05% раствора соответственно.

15 В качестве излучателя использовали светодиодный излучатель с длиной волны излучения 685 ± 5 нм, соответствующий по спектру излучения спектру поглощения используемого фотосенсибилизатора. Плотность мощности излучения составляла 70 мВт/см², площадь светового пятна 2,2 см². ФДТ проводили через 2 часа после введения препарата в течение 15 минут (световая доза 63 Дж/см²).

20 Результаты опытов (см. таблицу 2) показали, что после ФДТ развивается типичная фототоксическая реакция - отек в зоне облучения с последующим формированием некротического струпа, в последующем наблюдается торможение роста опухоли.

25

Таблица 2. Результаты ФДТ с препаратом Фталосенс и светодиодным излучателем с длиной волны излучения 685 нм.				
№п/п	Доза Фталосенса, мг/кг	Время облучения, мин	Световая доза, Дж/см ²	ТРО,%, на 5 сутки после облучения
1	1,0	15	63	100
2	0,5	15	63	100

30 Вышеприведенные примеры показывают, что процесс лечения с помощью ФДТ успешно реализуется при пониженной энергетике во всем спектральном диапазоне при соответствующем согласовании спектральных характеристик фотосенсибилизаторов и светодиодных излучателей.

35 Таким образом, изобретением предложен способ проведения ФДТ злокачественных новообразований в щадящем режиме с повышением противоопухолевого эффекта процедуры, исключением болевых ощущений у пациентов, снижением оптической перегрузки пациентов и персонала, а также существенным удешевлением аппаратуры и ее эксплуатации при обеспечении безопасности процедуры.

Формула изобретения

40 Способ фотодинамической терапии онкологических заболеваний, заключающийся во введении пациенту фотосенсибилизатора и последующем облучении патологического участка до заданной световой дозы посредством устройства, включающего излучатель, правильную прямоугольную призму из стекла или полимера и приспособления для крепления излучателя на патологическом участке, отличающийся тем, что длина волны излучения излучателя составляет 500-850 нм, а облучение проводят при плотности
45 мощности 30 или 70 мВт/см² в пределах светового пятна 2×2 см².

50