



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102952** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61N 2/00**  
**A61P 35/00**  
**A61K 33/08** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 05304</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Орел Валерій Еммануїлович (UA),</b> <b>Головко Тетяна Сергіївна (UA),</b> <b>Рихальський Олександр Юрійович (UA),</b> <b>Романов Андрій Вікторович (UA),</b> <b>Орел Ірина Валеріївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>29.05.2015</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.11.2015</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.11.2015, Бюл.№ 22</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,</b> вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

**(54) СПОСІБ МАГНІТНОЇ НАНОТЕРАНОСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН**

**(57) Реферат:**

Спосіб магнітної нанотераностики злоякісних пухлин включає хіміотерапію з магнітотермією, ініційовану локальним електромагнітним полем та магнітно-резонансну діагностику. В якому магнітомеханохімічно синтезований нанокмплекс із питомим магнітним моментом 0,3 емо/г на основі наночастинок оксиду заліза розмірами до 6 нм та протипухлинного препарату доксорубіцину вводять безпосередньо до кровотоку злоякісної пухлини, після чого проводять одночасне локальне опромінення злоякісної пухлини неоднорідним постійним магнітним та електромагнітним полями з частотою 42 МГц при температурі 37-39,5 °С.

**UA 102952 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використана як метод терапії та контролю її ефективності при комплексному лікуванні онкологічних хворих за допомогою магнітної нанотерапії. Термін "тераностика" (англ. "theranostics") було впроваджено стосовно методології, яка поєднує діагностику хвороби та її терапію, використовуючи одночасно

5 терапевтичний та діагностичний агенти.

Відомий спосіб магнітної терапії злоякісних пухлин, за яким проводять введення препарату та рівномірне нагрівання пухлини до 42-60 °C із наступним підтриманням заданої температури протягом 45-60 хвилин за допомогою електромагнітних хвиль радіодіапазону, що підвищує чутливість пухлинних клітин до хіміо- та радіаційної терапії [1]. Однак, даний спосіб має

10 недоліки: гіпертермія може призводити до пригнічення капілярного кровообігу, порушення роботи серцево-судинної системи, опіків, погіршення транспорту хіміопрепарату і знижувати ефект лікування.

За найближчий аналог вибрано спосіб магнітної нанотераностики злоякісних пухлин (Magnetic nanoparticle hyperthermia in cancer treatment / A.J. Giustini, A.A. Petryk, S.M. Cassim [et al.] // Nano LIFE. - 2010. - Vol. 1, № 1-2. - P. 17-32), який включає введення протипухлинного магніточутливого наноконструксу (МНК) з використанням електромагнітного опромінення для

15 рівномірного нагріву пухлини до 42-60 °C, що ініціює абляцію (вапоризацію) пухлини при одночасному проведенні магнітно-резонансної діагностики.

Позитивним у найближчому аналозі є те, що для локалізації МНК при терапії пухлин використовується постійне магнітне поле, а під впливом височастотного електромагнітного опромінення наночастинки ініціюють магнітотеплові ефекти, завдяки чому пухлинні клітини безпосередньо знищуються або стають більш чутливими до дії препарату.

Недоліками найближчого аналога є незначна поверхнева селективність наночастинок між злоякісними і нормальними клітинами; уповільнення кровотоку в пухлині при температурах вище 41 °C; негативний вплив сильних магнітних полів на пацієнтів; зниження генерації тепла наночастинами під впливом радіочастотного опромінення із зменшенням їх розмірів < 10 нм; обмеження діагностичних можливостей магнітно-резонансної томографії (МРТ) в умовах гіпертермії.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб магнітної нанотераностики злоякісних пухлин шляхом введення безпосередньо до кровотоку злоякісної пухлини магнітомеханохімічно синтезованого МНК на основі наночастинок оксиду заліза розмірами не більше 10 нм, покритих протипухлинним препаратом доксорубіцином (ДР), які потім опромінюють в злоякісній пухлині неоднорідними електромагнітним та постійним магнітним полями при температурі 37-39,5 °C, що дасть можливість підвищити до 3 разів ефективність протипухлинного лікування, покращити діагностичні можливості способу та

25 знизити побічні ефекти за рахунок кращої цільової доставки препарату і використання помірних теплових режимів електромагнітного опромінення.

Поставлена задача вирішується тим, що як терапевтичний засіб використовують магнітомеханохімічно синтезований наноконструкс із питомим магнітним моментом 0,3 емо/г на основі наночастинок оксиду заліза розмірами до 6 нм та протипухлинного препарату доксорубіцину, який вводять безпосередньо до кровотоку злоякісної пухлини, після чого проводять упродовж 15 хв одночасне локальне опромінення злоякісної пухлини неоднорідним постійним магнітним та електромагнітним з частотою 42 МГц полями при температурі 37-39,5 °C.

Використані наночастинки характеризуються однодоменним станом і мають значно більшу площу поверхні при тому самому значенні маси, що збільшує ймовірність активізації хімічних реакцій. Поведінка системи таких об'єктів в магнітному полі характеризується суперпарамагнітними властивостями і не має гістерезису намагніченості, що сприяє підвищенню частоти їх перемагнічування в електромагнітному полі та покращує діагностичну інформативність і протипухлинний ефект МНК.

Поєднання впливу постійних і змінних магнітних полів засновано на відомому ефекті Зеемана - розщепленні спектральних ліній парамагнітних центрів (вільних радикалів) в МНК на кілька компонентів. При опромінюванні неоднорідним магнітним полем парамагнітних центрів МНК відбуваються магнітні дипольні переходи, що впливає на рекомбінацію радикальних пар, збільшується активність, концентрація і час життя парамагнітних центрів (вільних радикалів), які викликають окислювальний стрес, генетичні мутації та/або апоптоз пухлинних клітин [3]. Підвищення протипухлинного ефекту також досягається за рахунок кращої цільової доставки МНК на основі невеликих за розміром наночастинок (менше 10 нм) в пухлину постійним магнітним полем.

Наявність у пухлині багатофункціонального МНК також як контрастної речовини підвищує ефективність діагностичної оцінки за допомогою магнітно-резонансної томографії.

Прикладом реалізації заявленого способу може бути експериментальне дослідження.

Протипухлинну активність вивчали на щурах-самках вагою  $(135 \pm 8)$  г розведення віварію Національного інституту раку. В усіх дослідях використовували наночастинки  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (Sigma Aldrich) розміром 4-6 нм та протипухлинний препарат диксорубіцин виробництва Пфайзер Італія С.р.л., Італія. МНК мав магнітний момент  $m=0,3$  емо/г. Трансплантацію пухлинних клітин карциноми Герена здійснювали введенням щурам у праве стегно 20 % суспензії клітин в об'ємі 0,4 мл в середовищі 199. Введення ДР тваринам проводили в дозі 1,5 мг/кг ваги, МНК: ДР - 1,5 мг/кг,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -3 мг/кг. Локальне електромагнітне опромінення (ЕО) та введення препаратів в хвостову вену тварин об'ємом 0,3 мл в розчині 0,9 % NaCl починали на 4 добу після перещеплення пухлини і проводили 1 раз у 2 доби. Локальне неоднорідне ЕО пухлини тварин проводили експериментальним прототипом апарата "Магнітерм" (Радмір, Україна) з магніто-дипольним аплікатором, що мав голчастий локалізатор та неодимовий постійний магніт з максимальною магнітною індукцією ПМП 0,4 Тл на відстані 8 мм від кінця диполів та частотою ЕО 42 МГц з вихідною потужністю 75 Вт. Весь курс складався з 5 ін'єкцій препарату і 5 сеансів ЕО та впливу постійного магнітного поля. Температура всередині пухлини не перевищувала  $38^\circ\text{C}$ . МРТ-діагностику проводили за допомогою апарата Signa Ovation (General Electric) з індукцією магнітного поля 0,35 Тл. Сканування здійснювали в радіочастотній котушці для нейроваскулярних досліджень, товщина зрізу складала 3 мм, синхронізація дихання не використовувалась.

Таблиця

Коефіцієнти нелінійної динаміки росту  
карциноми Герена з 4 до 21 доби після перещеплення

№	Група тварин	Фактор росту пухлини $\phi$ , доба <sup>-1</sup>	Коефіцієнт гальмування росту пухлини $k$ , відн. од.
1	Контроль (без впливу)	$0,35 \pm 0,01$	1,00
2	ОФ ДР	$0,25 \pm 0,02^*$	1,38
3	ДР+ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ +ЕО+ПМ	$0,08 \pm 0,05^{**}$	4,57

\* - Статистично значущі відмінності порівняно з контролем, рівень значущості  $p < 0,05$ .

\*\* - Статистично значущі відмінності порівняно з 2 групою тварин, рівень значущості  $p < 0,05$ .

Нелінійну кінетику об'єму пухлини оцінювали за допомогою фактора росту  $\phi$ , а вплив магнітної нанотерапії на нелінійну динаміку росту пухлин оцінювали коефіцієнтом  $k$  гальмування росту пухлини [4].

Результати проведеного дослідження наведено в таблиці. Аналіз отриманих даних свідчить, що параметр  $\phi = (0,08 \pm 0,05)$  був найменший, а параметр  $k = 4,57$  був найбільший для 3-ї групи тварин, яким вводили МНК на основі наночастинок  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  розміром 4-6 нм, з магнітним моментом насичення 0,3 емо/г після ММХС з наступним ЕО пухлин зовнішнім локальним неоднорідним постійним та електромагнітним полями при помірній гіпертермії. Таким чином, дослідження на експериментальній моделі карциноми Герена показали, що після ММХС МНК мав більший протипухлинний ефект, ніж офіційний ДР, та може використовуватися при лікуванні невеликих за розміром пухлин  $< 10$  мм.

Наведений приклад підтверджує досягнення позитивного ефекту терапії злоякісних новоутворень в результаті здійснення заявленого способу.

Пояснення до графічних матеріалів корисної моделі

Фіг. 1. МРТ-зображення карциноми Герена в контрольній групі тварин через 13 діб після трансплантації пухлини; терапія не проводилась.

Фіг. 2. МРТ-зображення карциноми Герена на 13 добу після трансплантації пухлини через 15 хв після введення МНК (присутність позначено стрілкою).

Фіг. 3. МРТ-зображення карциноми Герена 21 добу після трансплантації пухлини та через 8 діб після введення МНК (присутність позначено стрілкою).

Джерела інформації:

1. Электромагнитное поле радиоволн в онкологии / В.Э. Орел, И.И. Смоланка, С.И. Коровин [и др.]. - К.: Книга плюс, 2005. - 152 с.

2. Magnetic nanoparticle hyperthermia in cancer treatment / A.J. Giustini, A.A. Petryk, S.M. Cassim [et al.] // Nano LIFE. - 2010. - Vol. 1, № 1-2. - P. 17-32 (найближчий аналог).
3. Орел В.Э. Магнитная нанотерапия рака / В.Э. Орел, Н.Н. Дзятковская, А.В. Романов. - Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2013. - Т. 1. - 221 с.
- 5 4. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов / Н.М. Эмануэль. - М.: Наука, 1977. - 419 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб магнітної нанотераностики злоякісних пухлин, що включає хіміотерапію з магнітотермією, ініційовану локальним електромагнітним полем та магнітно-резонансну діагностику, який **відрізняється** тим, що магнітомеханохімічно синтезований наноконкомплекс із питомим магнітним моментом 0,3 емо/г на основі наночастинок оксиду заліза розмірами до 6 нм та протипухлинного препарату доксорубіцину вводять безпосередньо до кровотоку злоякісної
- 15 пухлини, після чого проводять одночасне локальне опромінення злоякісної пухлини неоднорідним постійним магнітним та електромагнітним полями з частотою 42 МГц при температурі 37-39,5 °С.



Фіг. 1



Fig. 2

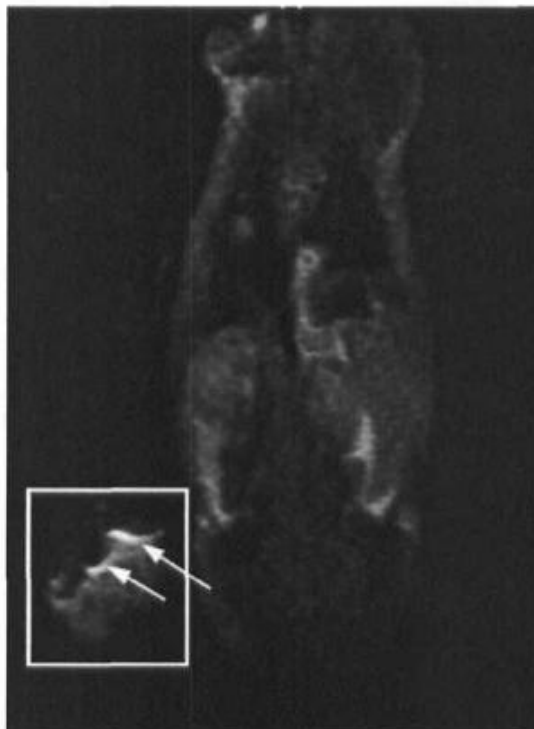


Fig. 3

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601