



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **51405** (13) **U**
(51) МПК
A61N 2/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

1

2

(21) u201001788

(22) 19.02.2010

(24) 12.07.2010

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) ОРЕЛ ВАЛЕРІЙ ЕММАНУІЛОВИЧ, ЩЕПОТІН ІГОР БОРИСОВИЧ, МЕЛЬНИК ЮРІЙ ГНАТОВИЧ, ДЗЯТКОВСЬКА ІРИНА ІГОРІВНА, НІКОЛОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ, РОМАНОВ АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ, ДЗЯТКОВСЬКА НАТАЛІЯ МИКОЛАІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

(57) Спосіб комплексної терапії злоякісної пухлини, що включає терапію за допомогою протипухлинного препарату і мікро- та наноносіїв й наступне локальне електромагнітне опромінення пухлини, який **відрізняється** тим, що безпосередньо перед внутрішньосудинним введенням протипухлинний препарат з мікро- та наноносіями піддають механо- та магнетохімічному синтезу з утворенням наноконфлексу.

Заявка відноситься до медицини, а саме, до онкології і може бути використана як метод комбінованого лікування онкологічних хворих із застосуванням електромагнітного опромінення (ЕО) під час хіміотерапії, а також може бути використана при лікуванні низки неонкологічних захворювань в інших сферах медицини та ветеринарії.

Відомий спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин, що включає хіміотерапію із застосуванням ЕО для рівномірного нагріву пухлини або тіла пацієнта до 42-46°C [1].

Однак використання цього способу має певні обмеження: по-перше, на клітинному рівні таким фактором є формування термотолерантності і терморезистентності; по-друге, гіпертермія (ГТ) може призвести до зниження внутрішньопухлинного кровообігу, тобто до погіршення транспорту хіміопрепарату і тим самим знизити модифікуючий ефект; по-третє, переносимість організмом гіпертермічних температур 42 - 46 °C є складною, можливі опіки і порушення функціонування серцево-судинної системи.

За прототип обрано спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин, що включає терапію за допомогою протипухлинного препарату і мікро- та наноносіїв й наступне локальне ЕО пухлини [Johannsen M. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique / M. Johannsen, U. Gneveckow, L. Eckelt [et al.] // Int. J. of Hyperthermia. - 2005. - Vol. 21, № 7. - P. 637 - 647].

Позитивним у прототипі є використання магнітних наночастинок, що слугують акцепторами магні-

тної компоненти електромагнітного поля. Завдяки цьому відбувається локальний нагрів тканин пухлини та збільшується ефективність дії протипухлинних цитотоксичних препаратів.

Недоліками прототипу є те, що при проходженні наночастинок на межі між нормальними і пухлинними тканинами потенційно можлива емболізація судин; при використанні наночастинок з оксиду заліза можливе перевищення допустимої концентрації заліза в організмі; електромагнітна ГТ наночастинок оксиду заліза в злоякісних пухлинах при температурах вище 41 °C може супроводжуватись формуванням терморезистентності на клітинному рівні; можливі побічні ефекти від органічних та неорганічних речовин стабілізаторів, що використовуються в наночастиках для їх захисту від дії середовища; високий рівень споживання електричної енергії для формування гіпертермічних температур вище 41 °C при нагріві наночастинок за допомогою індукторів низьких радіочастот (кілометрових хвиль); сповільнена біодеструкція наночастинок в організмі і побічні ефекти від їх накопичення в печінці, селезінці, м'язах та інших органах.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин шляхом підвищення протипухлинної ефективності дії препарату за рахунок його механо- і магнетохімічного синтезу з мікро- та наноносіями і наступної помірної електромагнітної ГТ пухлини, що дасть можливість підвищити ефективність лікування злоякісних пухлин.

Поставлена задача вирішується таким чином.

(13) **U**
(11) **51405**
(19) **UA**

Перед проведенням комбінованого лікування злоякісної пухлини з використанням хіміотерапії та локальної помірної електромагнітної ГТ до хіміотерапевтичного препарату у вигляді порошку додають наночастинки з магнітними властивостями. Суміш хіміотерапевтичного препарату та наночасток за допомогою трибореактора та надсадженого на нього індуктивного аплікатора піддають синтезу. При одночасній дії механічної та електромагнітної енергій на вказану суміш синтезується наноконкомплекс з магнітних наночасток і хіміопрепарату. Після проведення механо- та магнетохімічного синтезу наноконкомплекс розчиняють у відповідному середовищі і внутрішньо-судинно вводять в організм. Одразу після внутрішньо-судинного введення починають сеанс локальної помірної електромагнітної ГТ.

В основі механо- та магнетохімічного синтезу лежать процеси поляризації речовини та виникнення ядерних спінів [3], які підвищують протипухлинну дію препарату за рахунок: додаткового утворення активних форм кисню та азоту в пухлинних клітинах; проходження наночасток на межі між нормальними і пухлинними тканинами без їх емболізації; селективного проходження мікро- та наночасток поміж злоякісними та нормальними клітинами та безпосередньої доставки препаратів всередину пухлинних клітин і їх органелів крізь канали та пори біомембран. Механізм селективної акумуляції препарату в пухлинній тканині визначається підвищеною проникністю гістогематичного бар'єру в пухлині, як правило, у поєднанні з високою васкуляризацією, інтенсивнішим кровотоком та більшими порами в судинах, ніж у нормальній тканині. При цьому зменшується негативний вплив сильних електромагнітних полів на біологічні системи та можливі побічні ефекти впливу органічних та неорганічних речовин стабілізаторів, що використовуються в наночастках для захисту від агрегації, окислення, кислотної, лужної корозії й приєднання до наноносіїв біомолекул або фармакологічних агентів. Також знижується споживання електричної енергії при електромагнітній ГТ за допомогою індукторів з рівнем магнітної напруженості десятки А/м, активізується біодеструкція наночасток в організмі внаслідок чого знижується кількість накопичених наночасток у печінці, селезінці, м'язах та інших органах, що призводить у цілому до зниження побічних ефектів організму.

Прикладом реалізації заявленого способу терапії злоякісних пухлин може бути експериментальне дослідження.

Дослідження проводили на 56 неінbredних щурах-самках вагою (100 ± 15) г розведення віварію Національного інституту раку з перещепленою карциномою Герена. Трансплантацію пухлинних клітин карциноми Герена здійснювали введенням щурам у праве стегно 30 % суспензії клітин в об'ємі 0,4 мл в середовищі 199.

У досліді використовували протипухлинний препарат доксорубіцин (ДР) виробництва Пфайзер Італія С.р.л., Італія. Магнеточутливий наноносій

Fe_3O_4 було отримано із застосуванням технології електронно-променевого випаровування та конденсації у вакуумі неорганічних матеріалів [4].

Синтез наноконкомплексу проводили таким чином: протипухлинний препарат ДР та магнеточутливий наноносій Fe_3O_4 піддавали механо- і/або магнетохімічному синтезу з інтенсивністю підводу механічної енергії 20 Вт/г та дії електромагнітного поля (частотою 27,7 МГц з вихідною потужністю 100 Вт) протягом 5 хв за допомогою прототипу магніторезонансного трибореактора, виготовленого на основі мікровібромліна «MMVE-005» (Гефест, Росія). Наноконкомплекс синтезували за 20 - 40 хв. перед введенням його тваринам.

Тварини були розподілені на 7 груп, по 8 тварин у кожній:

1 група - контроль (без введення ДР, наноконкомплексу і ЕО);

2 група - введення ДР;

3 група - введення ДР та наступне ЕО;

4 група - введення механо-хімічно синтезованого наноконкомплексу;

5 група - введення механо- та магнето-хімічно синтезованого наноконкомплексу;

6 група - введення механо-хімічно синтезованого наноконкомплексу та наступне ЕО;

7 група - введення механо- та магнетохімічно синтезованого наноконкомплексу та наступне ЕО.

Введення ДР тваринам проводили в масовій концентрації 1,5 мг/кг, комплексу: ДР - 1,5 мг/кг, Fe_3O_4 - 3 мг/кг. Введення здійснювали в об'ємі 0,3 мл у розчині NaCl у хвостову вену тварини. Введення препаратів та ЕО починали на 3 добу після перещеплення пухлини і проводили 1 раз у 2 доби. Весь курс складався з 3 ін'єкцій і/або 3 сеансів ЕО.

У зоні пухлини розташовували постійний магніт з магнітною напруженістю 1990 А/м для локалізації магнітокерованого комплексу в пухлинних клітинах. Наступне локальне ЕО пухлин проводили протягом 15 хв. за допомогою прототипу апарата «Магнітерм» при вихідній потужності 100 Вт. При цьому внутрішньо-пухлинна температура не перевищувала $37,9^\circ\text{C}$.

Для оцінки ефекту впливу на нелінійну динаміку росту пухлин тварин використовували фактор росту ρ та коефіцієнт гальмування пухлини тварин κ згідно [5].

Аналіз отриманих результатів (див. табл. 1) свідчить, що параметр $\Phi = 0,13 \pm 0,03$ був найменший, а параметр $\kappa = 2,43$ був найбільший для 7-ої групи тварин, яким вводили механо- і магнетохімічно синтезований комплекс та проводили одночасне ЕО.

Отже, дослідження на експериментальній моделі карциноми Герена показало, що внутрішньовенне введення механо- та магнетохімічно синтезованого комплексу на основі магніточутливих наночасток Fe_3O_4 та ДР при наступному ЕО пухлини мало найбільший протипухлинний ефект порівняно з ефектом у інших груп тварин, що досліджувались.

Табл. 1.

Коефіцієнти нелінійної динаміки росту карциноми Герена з 7 до 24 доби після перещеплення

Група тварин	Параметри	
	φ , доба ⁻¹ (M±m)	κ
1 група - контроль (без введення ДР, наноконкомплексу і ЕО)	0,31 ± 0,04	1
4 група - введення механохімічно синтезованого наноконкомплексу	0,28 ± 0,04	1,08
2 група - введення ДР	0,18 ± 0,01*	1,66
6 група - введення механо-хімічно синтезованого наноконкомплексу та наступне ЕО	0,16 ± 0,01*	1,94
3 група - введення ДР та наступне ЕО	0,16 ± 0,02*	1,89
5 група - введення механо- та магнето-хімічно синтезованого наноконкомплексу	0,16 ± 0,01*	1,88
7 група - введення механо- та магнето-хімічно синтезованого наноконкомплексу та наступне ЕО	0,13 ± 0,03*	2,43

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

Наведений приклад підтверджує досягнення ефективного результату комплексного лікування злоякісних пухлин при застосуванні заявленого способу.

Джерела інформації

1. Орел В.Э. Радиочастотная терапия в онкологии / В.Э.Орел, И.И.Смоланка, И.И.Дзятковская // Журн. АМН України. - 2009. - Т. 15, № 2.-С 289-309.

2. Johannsen M. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique / M. Johannsen, U.

Gneveckow, L. Eckelt [et al.] // Int. J. of Hyperthermia. - 2005. - Vol. 21, № 7. -Р. 637 - 647 (прототип).

3. Бучаченко А.Л. Магнитные и спиновые эффекты в химических реакциях / А.Л.Бучаченко, Р.З.Сагдеев, К.М.Салихов. - Новосибирск : Наука, 1978. -286 с.

4. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине первые шаги. / Б.А.Мовчан //Вісник фармакології і фармації. -2007. -№ 12.-С. 5-13

5. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов / Н.М.Эмануэль. - М. : Наука, 1977. - 419 с.