



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51493 (13) A

(51) B A61N1/40, A61J3/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

1

2

(21) 2002042938

(22) 11 04 2002

(24) 15 11 2002

(46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002р

(72) Орел Валерій Еммануїлович, Дзятковська
Наталія Миколаївна, Данко Михайло Йосипович,
Мединець Юрій Рафаїлович, Мельник Юрій Гна-
тович(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ(57) Спосіб лікування злоякісних пухлин, що вклю-
чає розчинення твердої форми протипухлинного

препарату, введення його в організм пухлиноносія та опромінювання злоякісної пухлини радіочастотним електромагнітним випромінюванням, який відрізняється тим, що тверду форму препарату попередньо активують на механохімічному модифікаторі з інтенсивністю підводу механічної енергії 10-50 Вт/г, потім розчиняють та вводять в організм пухлиноносія, після цього пухлиноносія опромінюють радіочастотним електромагнітним полем з питомим поглинанням потужності тканинами в межах фізіологічно безпечних величин

Винахід відноситься до медицини, а саме до онкології і може бути використаний для комбінованого лікування злоякісних новоутворень

Відомий спосіб лікування злоякісних пухлин включає розчинення твердої форми протипухлинного препарату та введення в організм - пухлиноносія, наприклад препарату антрациклінового ряду (доксорубіцину), який ковалентно зв'язуючись з мембраною пухлинної клітини далі проникає всередину клітини, інтеркалює з ДНК та активує в них перекисне окиснення і тим самим викликає часткову загибель злоякісних пухлин [1]

Цей спосіб характеризується недостатньо високою протипухлинною дією, невеликою вибірковістю дії до резистентних злоякісних пухлин і досить високою токсичністю на здорові клітини

За прототип прийнятий спосіб лікування злоякісних пухлин (Falk M H, Issels R D Hyperthermia in oncology Int J Hyperthermia 2001, vol 17, №1, P. 1 - 18), який включає розчинення твердої форми протипухлинного препарату, введення в організм пухлиноносія, наприклад, препарату антрациклінового ряду (доксорубіцину), наступну гіпертермію радіочастотним електромагнітним полем до 41 - 43,5°C, що викликає синтез білків теплового шоку та часткову загибель злоякісних пухлин

Позитивним в прототипі є те, що протипухлинна дія цього способу заснована на достатньо високому гіпертермічному ефекті для сенсibilізації пухлинних клітин до хімотерапевтичного впливу

Недоліком прототипу є те, що його застосу-

вання не викликає достатньої протипухлинної дії і обумовлює обмеженість контингенту хворих, які здатні перенести суттєві гіпертермічні впливи на організм

В основу винаходу поставлена задача створити спосіб лікування злоякісних пухлин за рахунок механохімічної активації протипухлинного препарату, що дозволить підвищити ефективність протипухлинної дії хіміопрепаратів та зняття обмеженості його використання в тих випадках коли організм-пухлиноносія не може перенести гіпертермічний вплив

Поставлена задача вирішується наступним чином

Препарат антрациклінового ряду доксорубіцин (ДР) активують з допомогою механохімічного модифікатора з інтенсивністю підводу механічної енергії 10 - 50Вт/г, потім розчиняють та вводять в організм-пухлиноносія, який опромінюють зовнішнім радіочастотним електромагнітним випромінюванням з питомим поглинанням потужності тканинами в межах фізіологічно безпечних величин Механохімічна активація твердої форми препарату не змінюючи його первинної структури, викликає пластичну деформацію та фазові перетворення у вторинній та третинній його структурах При цьому в розчині препарату виникає більша кількість позитивно заряджених іонів, що ініціює кращий зв'язок протипухлинного препарату з поверхнею негативно зарядженої клітини Синергічна взаємодія механохімічно активованого протипухлинного препа-

(13) A
(11) 51493
(19) UA

рату та електромагнітного опромінення детермінує більшу деполяризацію мембран пухлинних клітин, включаючи деполяризацію потенціалу мітохондріальних мембран і відповідно модифікацію каспази 3, що активує процес апоптозу, тобто підвищує кількість загиблених злоякісних пухлинних клітин [3].

Прикладом реалізації запропонованого способу є експериментальні дослідження. Проводили лікування 76 неінbredних щурів з карциномою Герена масою 100 - 120г розводки віварію Інституту онкології АМН України. Трансплантацію пухлинних клітин здійснювали введенням 0,4мл 30% суспензії. Тварини було поділено на 9 груп: 1 група - контрольна без введення препарату та опромінення, 2 група - дуже високочастотне (ДВЧ)-опромінення, 3 група - ультрависокочастотне (УВЧ)-опромінення, 4 група - введення офіційного (ОФ) ДР, 5 група - введення механохімічно активованого (МА) ДР, 6 група - введення ОФ ДР та ДВЧ-опромінення, 7 група - введення ОФ ДР та УВЧ-опромінення, 8 група - введення МА ДР та ДВЧ-опромінення, 9 група - введення МА ДР та УВЧ-опромінення.

Механохімічну активацію твердої форми протипухлинного препарату проводили на мікрівібромпині MMVE-0,005 ("Гефест", Росія) за допомогою технологічного процесу подрібнення 10мг ДР розміщали в камері з п'ятьма кульками. Умови МХА: частота 35Гц, амплітуда 9мм, тривалість обробки 5хв, інтенсивність підводу механічної енергії 20Вт/г не викликали термоліз ДР.

Для опромінення тварин були вибрані згідно ДСТУ 3254-95 дозволених у медицині ДВЧ та УВЧ діапазони з помірним тепловим та гіпертермічним ефектами. У діапазоні УВЧ з частотою 2450МГц та потужністю до 8Вт використовували апарат Луч-3 СМВ-20-3 (Львівський завод радіоелектронної апаратури, Україна). У діапазоні ДВЧ з частотою 40МГц та максимальною потужністю до 100Вт використовували апарат ДВЧ (Інститут онкології АМН України).

Препарат вводили внутрішньочеревно в дозі 1мг/кг через 1, 2 і 3 доби після перещеплення пухлини. Електромагнітне опромінення тварин починали одразу після введення препарату на протязі 30хв. ДВЧ-опромінення проводили тотально на весь організм тварин-пухлиноносців. УВЧ-опромінення проводили локально кожній тварині. При тотальному ДВЧ - опроміненні температура в пухлині не перевищувала 38,5 - 39,5°C, при локальному УВЧ-опроміненні складала 42 - 43°C.

На фіг 1 - 2 наведені кінетичні криві зміни об'єму карциноми Герена під впливом ОФ і МА препарату та зовнішнього неіонізуючого електромагнітного ДВЧ- та УВЧ-опромінення на протязі 7 - 20 діб після перещеплення пухлин по відношенню до аналогічного показника контрольних тварин - пухлиноносців без впливу.

Аналізуючи ці дані слід відмітити, що ізолюване УВЧ-опромінення ініціювало лише деяку тенденцію до зниження об'єму пухлини на 8%, в той час як ДВЧ-опромінення викликало в деякі строки спостереження ініціацію пухлинного росту в середньому на 20% ($p < 0,05$). Введення МА ДР викликало зменшення у всі строки спостереження в се-

редньому на 25% ($p < 0,05$) об'єму пухлини порівняно з експериментами, де вводили ОФ антибіотик. Комбінована дія ОФ ДР та ЕО викликала зменшення об'єму пухлини на 59%. Комбінована дія МА ДР та ЕО викликала ще більше зменшення розміру пухлини. На останніх строках спостереження (18 - 20 доба) при використанні комбінованої дії механохімічно активованого доксорубіцину та УВЧ-опромінення відсоток зменшення розміру пухлини склав 74%. Деяко менший показник (69%) був при комбінованій дії механоактивованого препарату та ДВЧ-опромінення. Але і ці показники були найкращі серед наведених в однотипній серії досліджень. Тобто, можна констатувати, що найкращі результати лікування спостерігалися при комбінованій дії механохімічно активованого протипухлинного препарату та радіочастотного електромагнітного опромінення.

Вибір інтенсивності підводу механічної енергії 10 - 50Вт/г запезить від способу введення препарату та хіміорезистентності пухлинних клітин.

Вибір частоти електромагнітного опромінення злоякісних пухлин в кожному конкретному випадку лікування обумовлений глибиною розташування, біологічними властивостями злоякісних пухлинних клітин і, що дуже суттєво, загальним станом організму хворого та наявністю у нього супутніх захворювань. Так, глибина терапевтичного нагріву УВЧ (2450МГц) складає 1 - 1,5см, а ДВЧ-опромінення (40МГц) ~10см. Також треба брати до уваги більш істотний температурний градієнт при УВЧ-опроміненні. Тобто, вибір режимів механохімічної активації протипухлинного препарату та частоти електромагнітного опромінення треба проводити індивідуально для кожного пухлиноносія, беручи до уваги можливість питомого поглинання потужності тканинами в межах фізіологічно безпечних величин.

Пояснення до графічних матеріалів винаходу.

Фіг 1. Процентні зміни об'єму карциноми Герена по відношенню до аналогічних показників контрольних тварин-пухлиноносців без впливу при дії: 1 - ДВЧ - опромінення, 2 - ОФ ДР, 3 - МА ДР, 4 - ОФ ДР + ДВЧ - опромінення, 5 - МА ДР + ДВЧ-опромінення.

Фіг 2. Процентні зміни об'єму карциноми Герена по відношенню до аналогічних показників контрольних тварин-пухлиноносців без впливу при дії: 1 - УВЧ - опромінення, 2 - ОФ ДР, 3 - МА ДР, 4 - ОФ ДР + УВЧ - опромінення, 5 - МА ДР + УВЧ-опромінення.

Джерела інформації

1. Richardson D S, Johnson S A. Anthracycline in haematology: preclinical toxicity and delivery systems. *Blood Reviews* 1997, vol 11, P 201 - 23.
2. Falk M H, Issels R D. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001, vol 17, №1, P 1 - 18 (прототип).
3. Serafino A, Sinibaldi-Vallebona P, Lazzarino G, Tavazzi B, Di Pierro D, Rasi G, Ravagnan G. Modifications of mitochondria in human tumor cells during anthracycline-induced apoptosis. *Anticancer Res* 2000, vol 20, № 5B, P 3383 - 3394.

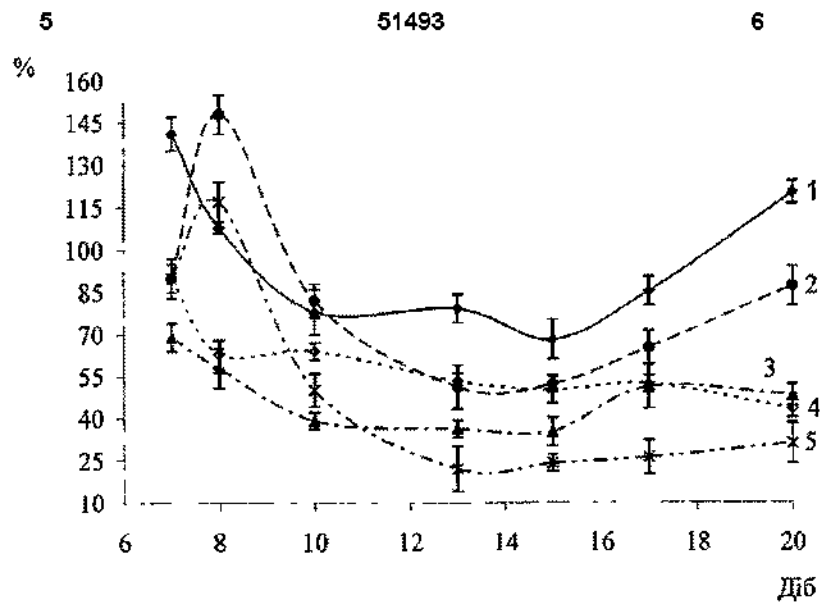


Fig.1.

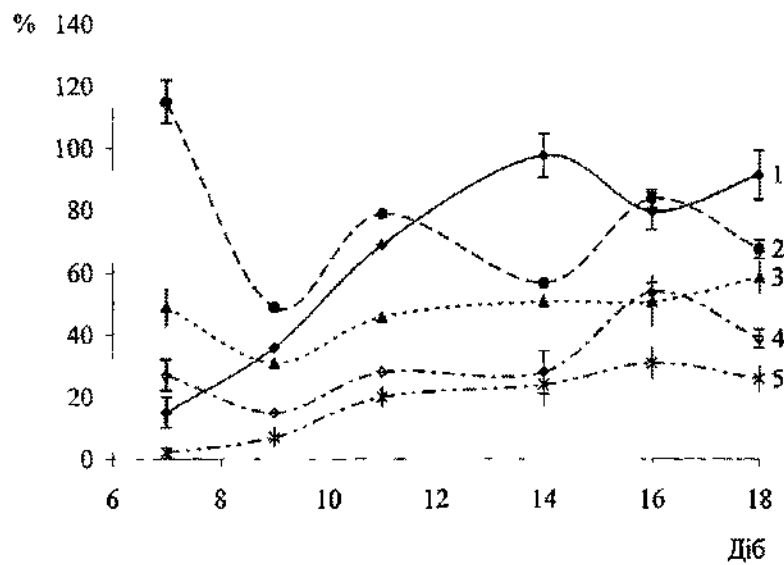


Fig.2.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
 вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
 (044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
 вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
 (044) 216 – 32 – 71