



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54755 (13) A

(51) 7 A61K31/01, A61K31/095, A61N5/06,
A61N5/08МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ДЕСТРУКЦІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

1

2

(21) 2002032288

(22) 22 03 2002

(24) 17 03 2003

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р.

(72) Запорожан Валерій Миколайович, Заболотний Дмитро Ілліч, Розенфельд Леонід Георгійович, Рогожин Володимир Олексійович, Колотилів Микола Миколайович, Беспоясна Валентина Вілевна, Пюнтковська Марина Борисівна
(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб деструкції злоякісної пухлини шляхом впливу на неї лікарського деструктивного засобу в сполученні з опромінюванням ультразвуком, який відрізняється тим, що застосовують 25% розчин димексиду, здатного утворювати в ультразвуковому полі туморацидні радикали, по 0,5 мл на одне введення, одноразово, загальною дозою 2,5 мл та не пізніше ніж за 10 хв. обробляють пухлину ультразвуком нетеплової потужності 0,4-0,6 Вт/см² тривалістю 3-4 хв., одноразово

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до онкології, і може бути застосований при деструкції злоякісних пухлин при ЛОР-хворобах та в гнеколопії.

Відомий спосіб розчинення патологічних структур методом локального кріовпливу на них шляхом одночасного опромінення патологічних структур ультразвуком інтенсивністю 0,1 - 2 Вт/см з частотами 880 кГц, 2640 кГц і експозицією в 1 - 2 хвилини /А.Б. Рикберг, Э.А. Бакай, А.Ф. Карась, О.Ф. Мельников, Н.Н. Колотилів, В.А. Трушина, В.И. Андрейченко/. Спосіб порушення патологічних структур А.с. СРСР № 769814 -Бюл. № 25, 1981.

Однак, у вказаному способі використовувалися надто високі потужності ультразвуку, що призводить до масивного некрозу пухлини та оточуючих тканин. Найбільш близьким до запропонованого є спосіб деструкції злоякісних пухлин шляхом введення лікарських засобів у новоутворення з наступним опроміненням його ультразвуком за 60 хв. щільністю 1,7 Вт/см², частотою 1,92 МГц, протягом 10 хв. /Yumita N., Nishigaki R., Umemura K., Umemura S., Synergistic effect of ultrasound hematoporphyrin on sarcoma // Yae J. Cancer Res., 1990 - № 3/81 -р 304-308/.

Суттєвими недоліками прототипу є

- велика тривалість лікувального сеансу (не менш ніж 60 хвилин), яка є тяжкою для хворого, особливо на пухлинах верхніх дихальних шляхів,
- необхідність охолодження пухлини в процесі опромінювання ультразвуком, відносно невелика

ефективність деструкції (коефіцієнт інгібування - 73,6%)

В основу винаходу поставлена задача вдосконалення способу деструкції злоякісних пухлин шляхом сполученого застосування засобу, що утворює в ультразвуковому полі туморацидні радикали з наступним впливом ультразвуку не теплової потужності, що дозволить підвищити ефективність лікування за рахунок скорочення тривалості лікувальної дії.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно винаходу, застосовують 25% розчин димексиду, здібного утворювати в ультразвуковому полі туморацидні радикали, по 0,25 мл на одне введення, одноразово, загальною дозою 2,5 мл та не пізніше ніж за 10 хвилин обробляють пухлину ультразвуком нетеплової потужності 0,4 - 0,6 Вт/см² тривалістю 3 - 4 хвилини, одноразово.

Подібне рішення не вдалося знайти в патентній та науково-технічній літературі.

Як лікарські засоби, які формують туморацидні вільні радикали в ультразвуковому полі, було використано димексид, метронідазол та метиленовий синій.

Димексид спричиняє протизапальну, антипіретичну, антигістамінну, анальгетичну, фібринолітичну, бактерицидну, фунгістатичну, бактеріостатичну, радіопротекторну, радіосенсибілізуючу, регенеративну, імуномодуючу, антидепресивну, судиннорозширюючу, протипухлинну, інтерферогенну та діуретичну дію. /Машковский М.Д. Лекарственные средства В 2-х т. - Изд. 13-е новое -

(13) A

(11) 54755

(19) UA

Харьков Торсинг, 1997/

Метронідазол має широкий спектр дії відносно простіших, облигатних анаеробних бактерій, він є радіосенсибілізатором /Гам же/

«Метиленовий синій - високо іонізоване сполучення, яке має антисептичні та антидотні властивості. Препарат є антиплексантом і фотосенсибілізатором. Він здатний інгібувати пухлинний ріст, реально й значно збільшувати термін життя тварин-пухлиноносіїв /Колотилов Н.Н. Новые компоненты спектра фармакологической активности лекарственных средств, применяемых в отоларингологии // Журнал ушных, носовых и горловых болезней -1999 -№ 3 -С 76/

Експериментальну апробацію заявленого способу проведено на 140 безпородних пацюках одного віку, вагою 200 - 300г, з карциносаркомою Уокера. Всі впливи здійснено на 10 день після прищеплення пухлини одноразово. За 15 хвилин до лікарського або ультразвукового впливу, внутрішньочеревним методом, вводили 1мл 0.33% розчину етіаміналу натрію на 100г маси тіла. Після цього у тварин голили шкіру навкруги пухлин та здійснювали впливи. Тварин було поділено, у відповідності із схемами лікування, на 7 груп, кожна з яких налічувала 20 тварин.

1 контрольна група (тільки етіамінал натрію, гоління та іммобілізація),

2 впливи ультразвуком протягом 3 хвилин (апарат ЛОР-1А частотність 880кГц, потужність - 0.4Вт/см²),

3 пухлину обколювали по периметру 25% розчином димексиду (0.5мл на 1 ін'єкцію, загальна доза - 2.5мл),

4 введення димексиду (як і в групі 3), опромінювання ультразвуком за 10 хвилин після застосування димексиду (як і в групі 2),

5 введення лікарської композиції (0.005г метронідазолу на 2.5см 25% розчину димексиду), опромінювання ультразвуком за 10 хвилин після застосування,

6 введення лікарської композиції (0.005г метронідазолу + 0.005г метиленового синього + 25% розчину димексиду), вплив за 10 хвилин ультразвуком (апарат "Криотон-ЛОР-2м" з широкорядним ультразвуковим випромінюванням у смузі 0.88 - 2.64МГц, щільність випромінювання 0.4 - 0.6Вт/см, експозиція 3 - 4хв),

7 використання лікарської композиції (0.005г метиленового синього + 25% розчину димексиду), вплив за 10 хвилин ультразвуком (як і в групі 2).

На 90-й день тварин виводили з експерименту і проводили розтин, означаючи наявність рецидивів та метастазів. Порівняльні результати лікування наведені в таблиці. Вплив ультразвуку на пухлину практично не чинить ніякого лікувального ефекту - тварини 2-ої групи вірогідно не відрізняються від осіб 1-ої групи стосовно тривалості життя та частоти метастазування.

Димексид вірогідно підвищує тривалість життя тварин порівняно з контролем ($P < 0.05$). Димексид, в комбінації з ультразвуком, забезпечував повне відторгнення пухлини у 75% тварин (15 тварин) на 7 - 8 добу після впливу. 90-ї доби у 6-ти тварин було визначено рецидиви, з них у 5-й - метастази та рецидиви.

Димексид та метронідазол у комбінації з ультразвуком приводили до повного відторгнення пухлин у 80% тварин 7 - 8 дня. 90-ї доби у 5-й тварин визначено рецидиви, з них у 3-х - метастази та рецидиви.

Використання лікарської композиції з димексиду, метронідазолу та метиленового синього в комбінації з ультразвуком, забезпечило повне відторгнення пухлини до тижня у 90% тварин (18 особин). 90-ї доби рецидиви визначено у 6-й тварин з 18 рецидивів та метастазів мають 4 з 6-ти пацієнтів.

Таким чином, експериментальні дослідження показали найвищу терапевтичну ефективність лікарських засобів, що введено в пухлину, під час наступного ультразвукового впливу на новоутворення.

Засіб, який пропонується, дозволив провести лікування 22 хворих з неоднаковими пухлинами ЛОР-органів /пухлини шкіри носа, порожнини носа, колосових пазух, носового відділу глотки, ділянки трахеї та фарингостомі/.

Застосовуючи цей засіб, було проведено також лікування злоякісних пухлин зовнішніх статевих органів у 12 хворих жінок.

Спосіб запроваджується таким чином. Під візуальним контролем здійснюють введення по периметру пухлини лікарської композиції не менш ніж в 5-ти точках. На поверхню ультразвукового випромінювача /апарат ЛОР-1А чи Криотон - ЛОР-2М/ наносять тонкий шар вазелінової олії. За 10 хвилин після введення лікарської композиції, ультразвуковий випромінювач щільно притискають до центра пухлини й здійснюють ультразвуковий вплив протягом 3 - 5 хвилин. Залежно від локалізації новоутворення, процедури здійснюють хворим сидячи, чи лежачи /пухлини носоглотки, бічної стінки глотки, області трахеї та фарингостомі, зовнішніх статевих органів/. При пухлинах більшого розміру одного сеансу недостатньо, тому здійснюють додаткові сеанси після вилучення некротичних тканин /за 2 - 3 тижні/.

Приклад I. Хвора М., 56 років. Площинноклітинний що рогове, рак, лівого носового ходу. Проведено лікування за заявленим способом з використанням димексиду з впливом ультразвуку нетеплової потужності, 0.6Вт/см² тривалістю 4хв. Спостерігалось повне звільнення некротизованої пухлини на 9-й день після одноразового впливу. Загоєння раньової поверхні відбулося на 13 день з утворенням рубцевої тканини. Контрольні огляди за 3 та 6 місяців ознак рецидиву та регіонального метастазування немає.

Приклад II. Хворий К., 67 років, базаліома зовнішнього слухового проходу. Здійснено лікування за заявленим способом, при цьому потужність складала 0.4Вт/см², тривалість впливу 3хв. Звільнення від пухлини відбулося на 12 день після одноразового впливу з повним загоєнням раньової поверхні. Контрольні огляди за 3, 6, 12 місяців ознак рецидиву та регіонального метастазування немає.

Приклад III. Хвора З., 58 років. Д/з Площинноклітинний рак вульви. Здійснено лікування за запропонованою методикою.

Відбулось повне звільнення некротизованої пухлини 10 дня після одноразового впливу. Заго-

ення відбулося 20 дня з утворенням рубцевої тканини. Контрольні огляди за 1, 3 та 6 місяців ознак рецидиву та регіонального метастазування немає. В порівнянні з прототипом, запропонований

спосіб дозволяє підвищити ефективність деструкції за рахунок скорочення тривалості руйнуючого впливу на саму пухлину, а також на оточуючі тканини.

Таблиця

Алгоритм дії		Час, доба		Кількість тварин щодо 90-го дня	
Кількість тварин		Повне відторгнення пухлини	Загоєння рани первинним натягуванням	З рецидивами	З рецидивами та метастазами
		Кількість тварин	Кількість тварин		
1	Контроль 20 - 100%	Тривалість життя - /26,9 ± 0,8/ діб, кількість тварин з метастазами - 6 /30%/			
2	<u>УЛЗ</u> 20 - 100%	Тривалість життя - /28,1 ± 0,9/ діб, кількість тварин з метастазами - 7 /35%/			
3	<u>ДМС</u> 20 - 100%	Тривалість життя - 35,4 ± 1,1/ діб, кількість тварин з метастазами - 5 /25%/			
4	<u>ДМС + УЛЗ</u> 20 - 100%	<u>7,5 ± 0,4</u> 15-75%	12,3 ± 0,5	6	5
5	<u>М + ДМС + УЛЗ</u> 20 - 100%	<u>7,3 ± 0,6</u> 16-80%	11,7 ± 0,6	5	3
6	<u>М + ДМС + МС + УЛЗ</u> 20 - 100%	<u>6,8 ± 0,5</u> 18-90%	12,9 ± 0,7	5	2
7	<u>МС + ДМС + УЛЗ</u> 20 - 100%	<u>6,9 ± 0,6</u> 18-90%	11,5 ± 0,6	6	4