



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80013** (13) **U**
(51) МПК
A61N 2/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 13262</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.11.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 13.05.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 13.05.2013, Бюл.№ 9</p>	<p>(72) Винахідник(и): Осинський Сергій Петрович (UA), Білоус Анатолій Григорович (UA), Бубновська Лариса Микитівна (UA), Ковельська Антоніна Василівна (UA), Солопан Сергій Олександрович (UA), Єленіч Олександр Вікторович (UA), Подольцев Олександр Дмитрович (UA), Кондратенко Ігор Петрович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022 (UA)</p>
---	---

(54) СПОСІБ НАНОГІПЕРТЕРМІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

(57) Реферат:

Спосіб наногіпертермії злоякісних пухлин включає сумісне застосування магнітної нанорідини та зовнішнього змінного магнітного поля. Магнітну рідину манганіту перовскіту $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ($0 \leq x \leq 0,3$) з розміром наночасток 30-40 нм та значенням втрати специфічної енергії 360 W/g вводять у пухлину за 3 хвилини до початку дії змінного магнітного поля.

UA 80013 U

Корисна модель належить до медицини, а саме онкології, і може бути застосована при комплексному лікуванні онкологічних хворих.

Серед різних методів підвищення ефективності променевої та хіміотерапії злоякісних пухлин найбільш дієвим є метод гіпертермії (ГТ), використання якого протягом вже більш як 30 років у комплексному лікуванні деяких категорій онкологічних хворих дозволило підвищити показник 5-річної виживаності у 1,5-2,0 рази [1]. Метод ГТ включено у протоколи лікування онкологічних хворих у клініках Європи, США, Японії, Китаю, Південної Кореї, Індії, Росії, України, Білорусі.

ГТ (локальна та регіонарна) є селективним нагрівом пухлинної тканини до 43-44 °С, при якій спостерігаються пряма цитотоксична дія на клітини та радіосенсибілізуючий ефект, що найбільш виражений серед існуючих радіомодифікаторів [2]. Встановлено також хіміосенсибілізуючу дію ГТ [3] та імуномодулюючий ефект, що позитивно впливає на результати лікування [4].

Більш ефективне та широке застосування ГТ в клініці ускладнюється тим, що для індукції ГТ пухлин використовують генератори електромагнітного випромінювання у діапазоні частот 8-434 МГц (мікрохвильове випромінювання), які не здатні забезпечити гомогенний розподіл температури (43-44 °С) у пухлинному вузлі через особливості мікрофізіології пухлинної тканини [5]. Це знижує терапевтичну ефективність ГТ та призводить до перегріву оточуючих пухлину нормальних тканин з ураженням їх функцій [6]. Застосування сучасних мікрохвильових генераторів практично неможливо для ГТ пухлин внутрішніх органів, тому що випромінювання у мікрохвильовому діапазоні не проникає глибше 7-10 см від поверхні тіла.

Як найближчий аналог вибраний спосіб гіпертермії (Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia / A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff [et al.] // J. Magn. Magn. Mater.-2001. - V. 225. - P. 118-126), який використовує нанорозмірні частки магнетиту (Fe_3O_4), вкриті аminosиланом, що здатні нагріватись у змінному магнітному полі (ЗМП) та нагрівати при цьому оточуюче середовище, зокрема пухлину.

Позитивним в найближчому аналозі є те, що магнітну рідину з наночастками феромагнетику вводять у пухлину, на яку діють змінним магнітним полем, що призводить до нагріву наночасток та підвищенню температури пухлини.

Недоліком найближчого аналога є те, що наночастки магнетиту мають високу температуру фазового переходу (точка Кюрі), що призводить до гетерогенного нагріву пухлини та перегріву оточуючих нормальних тканин.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб наногіпертермії злоякісних пухлин шляхом використання гетерозаміщених манганітів перовскіту ($\text{La}_{1-x}\text{A}_x\text{MnO}_3$), які характеризуються феромагнетизмом в області $x=0,25\div 0,5$ з температурою Кюрі, котра дорівнює 50-77 °С, що дасть можливість нагріти пухлину до терапевтичних значень температури без підвищення температури оточуючих пухлину нормальних тканин.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

У пухлину повільно вводять певний об'єм магнітної рідини наночасток манганіту перовскіту (розмір наночастинок 30-40нм, значення втрати специфічної енергії 360 W/g), після чого на пухлину починають діяти зовнішнім змінним магнітним полем, дія якого триває 30 хвилин. Температура пухлини на 30-й хвилині дії змінного магнітного поля становить 43-44 °С, в оточуючій м'язовій тканині - 37-39 °С. Процедуру повторюють тричі, при цьому у наступні рази магнітну рідину або не вводять, або додають в залежності від зміни об'єму пухлини (у разі його збільшення магнітну рідину вводять повторно).

Прикладами реалізації заявленого способу можуть вважатися наведені приклади експериментальних досліджень.

I. Щура (маса 180 г) з перещепленою у м'яз стегна карциномою Герена (об'єм пухлини на момент впливу $1,5 \text{ см}^3$) ввели у наркоз (каліпсовет плюс у дозі 0,1 мл/100 г маси). У пухлину ввели 1 мл магнітної рідини манганіту перовскіту $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ($0 \leq x \leq 0,3$). Щура розмістили у спеціально розробленій сітці-гамачку для фіксації, при цьому стегно з пухлиною локалізували у спіралі генератора змінного магнітного поля (частота 300 кГц, амплітуда 7,7 кА/м). Генератор увімкнули і пухлину, тим самим, піддали дії змінного магнітного поля протягом 30 хвилин. Температура пухлини на 30-й хвилині процедури дорівнювала 44 °С. Через 2, 6 та 8 днів після першої процедури вплив змінного магнітного поля на пухлину повторили без додавання магнітної рідини. У подальшому об'єм залишився без змін.

II. Щура (маса 240 г) з перещепленою у м'яз стегна карциномою Герена (об'єм пухлини на момент впливу $7,2 \text{ см}^3$) ввели у наркоз (каліпсовет плюс у дозі 0,1 мл/100 г маси). У пухлину ввели 2 мл магнітної рідини манганіту перовскіту $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ($0 \leq x \leq 0,3$), з розміром наночастинок 30-40нм і значенням втрати специфічної енергії 360 W/g. Щура розмістили у

спеціальній сітці-гамачку для фіксації, при цьому стегно з пухлиною локалізували у спіралі генератора змінного магнітного поля (частота 300 кГц, амплітуда 7,7 кА/м). Генератор увімкнули і пухлину, тим самим, піддали дії змінного магнітного поля протягом 40 хвилин. Температура пухлини на 40-й хвилині процедури дорівнювала 45,3 °С. Через 1, 3 та 6 днів після першої процедури вплив змінного магнітного поля на пухлину повторили з введенням 0,5 мл магнітної рідини на 1-й та 3-й дні, іншими словами під час другого та третього впливів. На 16-у добу після першого впливу об'єм пухлини виявився зменшеним у 2,4 рази, у подальшому пухлина некротизувалась та відторглась.

III. Щура (маса 220 г) з перещепленою у м'яз стегна карциносаркомою Walker-256 (об'єм пухлини на момент впливу 2,4 см³) ввели у наркоз (каліпсовет плюс у дозі 0,1 мл/100 г маси). У пухлину ввели 1,5 мл магнітної рідини манганіту перовскіту La_{1-x}Sr_xMnO₃ (0≤x≤0,3) з розміром наночастинок 30-40 нм і значенням втрати специфічної енергії 360 W/g., у черевну порожнину - цисплатин у дозі 1,5 мг/кг маси. Щура розмістили у спеціальній сітці-гамачку для фіксації, при цьому стегно з пухлиною локалізували у спіралі генератора змінного магнітного поля (частота 300 кГц, амплітуда 7,7 кА/м). Генератор увімкнули і пухлину, тим самим, піддали дії змінного магнітного поля протягом 30 хвилин. Температура пухлини на 30-й хвилині процедури дорівнювала 45 °С. На 15-у добу пухлина повністю регресувала, у подальшому ріст пухлини не відновився.

IV. Щура (маса 220 г) з перещепленою у м'яз стегна карциномою Герена (об'єм пухлини на момент впливу 0,92 см³) ввели у наркоз (каліпсовет плюс у дозі 0,1 мл/100 г маси). У пухлину ввели 1 мл магнітної рідини манганіту перовскіту La_{1-x}Sr_xMnO₃ (0≤x≤0,3) з розміром наночастинок 30-40 нм і значенням втрати специфічної енергії 360 W/g, у черевну порожнину - цисплатин (1,5 мг/кг маси). Щура розмістили у спеціальній сітці-гамачку для фіксації, при цьому стегно з пухлиною локалізували у спіралі генератора змінного магнітного поля (частота 300 кГц, амплітуда 7,7 кА/м). Генератор увімкнули і пухлину, тим самим, піддали дії змінного магнітного поля протягом 30 хвилин. Температура пухлини на 30-й хвилині процедури дорівнювала 44,1 °С. Через 3 та 9 днів після першої процедури вплив змінного магнітного поля на пухлину повторили з введенням у пухлину 0,5 мл магнітної рідини на 3-ю та 9-у добу. Платину ввели лише на 3-ю добу. На 14-у добу пухлина повністю регресувала. У подальшому ріст пухлини не відновився.

V. Мишу F1 (C57B1/6xDBA2) (маса 20 г) з лімфоцитарною лейкемією P388 (асцитна форма, перещеплення шляхом введення у черевну порожнину 0,3 мл асцитної рідини на мишу) на наступний день після перещеплення ввели у наркоз (каліпсовет плюс у дозі 0,01 мл/20 г маси). У черевну порожнину ввели 0,5 мл магнітної рідини манганіту перовскіту La_{1-x}Sr_xMnO₃ (0≤x≤0,3) з розміром наночастинок 30-40 нм і значенням втрати специфічної енергії 360 W/g. Мишу розмістили у спеціальній сітці-гамачку для фіксації, при цьому область черевної порожнини локалізували у спіралі генератора змінного магнітного поля (частота 300 кГц, амплітуда 7,7 кА/м). Генератор увімкнули і черевну порожнину з асцитною рідиною піддали, тим самим, дії змінного магнітного поля протягом 20 хвилин. Процедура була одноразова. Тривалість життя миші була на 4 доби довша за таку мишей, яких не піддавали впливу магнітної рідини та змінного магнітного поля. При секційному обстеженні у черевній порожнині миші асцит не був виявлений на відміну від контрольних тварин, в черевній порожнині яких в середньому було 2,1 мл асциту на 6-у добу після перещеплення.

VI. Мишу F1 (C57B1/6xDBA2) (маса 20 г) з лімфоцитарною лейкемією P388 (асцитна форма, перещеплювання шляхом введення у черевну порожнину 0,3 мл асцитної рідини на мишу) на наступний день після перещеплення вводили у наркоз (каліпсовет плюс у дозі 0,01 мл/20 г маси). У черевну порожнину вводили 0,5 мл магнітної рідини манганіту перовскіту La_{1-x}Sr_xMnO₃ (0≤x≤0,3) з розміром наночастинок 30-40 нм і значенням втрати специфічної енергії 360 W/g. Мишу розміщували у спеціальній сітці-гамачку для фіксації, при цьому область черевної порожнини локалізували у спіралі генератора змінного магнітного поля (частота 300 кГц, амплітуда 7,7 кА/м). Генератор увімкнули і черевну порожнину з асцитною рідиною піддали, тим самим, дії змінного магнітного поля протягом 20 хвилин. Процедура була одноразова. На 9-у добу після перещеплення (на 8-у добу після впливу) мишу ввели у глибокий наркоз, який спричинив смерть. Після цього миша була піддана секційному обстеженню. У черевній порожнині миші асцит не був виявлений.

VII. Мишу F1 (C57B1/6xDBA2) (маса 20 г) з карциномою легені Льюїс (перещеплення у м'яз стегна) при досягненні об'єму пухлини 200 мм³ ввели у наркоз (каліпсовет плюс у дозі 0,01 мл/20 г маси). У пухлину ввели 0,5 мл магнітної рідини манганіту перовскіту La_{1-x}Sr_xMnO₃ (0≤x≤0,3) з розміром наночастинок 30-40 нм і значенням втрати специфічної енергії 360 W/g. Мишу розмістили у спеціальній сітці-гамачку для фіксації, при цьому стегно з пухлиною

локалізували у спіралі генератора змінного магнітного поля (частота 300 кГц, амплітуда 7,7 кА/м). Генератор увімкнули і пухлину, тим самим, піддали дії змінного магнітного поля протягом 15 хвилин. Процедура була дворазова. Ріст первинної пухлини почав гальмуватися на 3-4-у добу після другого впливу, після чого пухлина регресувала. Рецидиву росту пухлини не відмічено протягом 90 днів, що згідно з міжнародними стандартами дозволяє таку мишу вважати вилікованою.

Джерела інформації:

1. The Kadota Fund International 2004-clinical group consensus / J. van der Zee, Z. Vujaskovic, M. Kondo [et al.] // Int. J. Hyperthermia.-2008. - V. 24. - P. 111-132.
2. Horsman M.R. Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy // M.R. Horsman, J. Overgaard // Clin. Oncol.-2007. - V. 19. - P. 418-425.
3. Thermochemotherapy in pateints with extremity high-risk soft tissue sarcomas / M. Schlemmer, C.M. Wendtner, L. Lindner [et al.] // Int. J. Hyperthermia.-2010. - V. 26. - P. 127-135.
4. Hyperthermia on immune regulation: a temperature's story / H.-G. Zhang, K. Mehta, P. Cohen [et al.] // Cancer Lett.-2008. - V. 271. - P. 191-204.
5. Vaupel P. Pathophysiological and vascular characteristics of tumors and their importance for hyperthermia: heterogeneity is the key issue // P. Vaupel, D.K. Kelleher // Int. J. Hyperthermia.-2010. - V. 26. - P. 211-223.
6. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update / P.S. Yarmolenko, E.J. Moon, C. Landon [et al.] // Int. J. Hyperthermia.-2011. - V. 27. - P. 320-343.
7. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia / A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff [et al.] // J. Magn. Magn. Mater.-2001. - V. 225. - P. 118-126 (прототип).

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб наногіпертермії злоякісних пухлин, що включає сумісне застосування магнітної нанорідини та зовнішнього змінного магнітного поля, який **відрізняється** тим, що магнітну рідину манганіту перовскіту $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ($0 \leq x \leq 0,3$) з розміром наночасток 30-40 нм та значенням втрати специфічної енергії 360 W/g вводять у пухлину за 3 хвилини до початку дії змінного магнітного поля частотою 300 кГц та амплітудою 7,7 кА/м протягом 30 хвилин та повторюють дію змінного магнітного поля через 2-3 доби.

30

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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