



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87864** (13) **U**
(51) МПК
A61K 33/04 (2006.01)
C09K 11/54 (2006.01)
C09K 11/88 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 09526</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.07.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.02.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2014, Бюл.№ 4</p>	<p>(72) Винахідник(и): Березовська Ірина Володимирівна (UA), Білаш Олена Михайлівна (UA), Рожицький Микола Миколайович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ (ХНУРЕ), пр. Леніна, 14, м. Харків, 61166 (UA)</p>
---	--

(54) ФОТОСЕНСИБІЛІЗАТОР ДЛЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

Фотосенсибілізатор для фотодинамічної терапії на основі наночасток забезпечує можливість, при його оптичному збудженні на визначену довжину хвилі, проникнення опромінення в тканини на певну глибину та генерування синглетного кисню. Для збільшення глибини проникнення опромінення в тканини та підвищення ефективності процесу генерації синглетного кисню як фотосенсибілізатор використовують напівпровідникові квантові точки типу телуриду кадмію, що збуджуються на довжині хвилі 560 нм, забезпечуючи проникнення в тканини у діапазоні від 3-7 мм.

UA 87864 U

Корисна модель належить до матеріалів для фотодинамічної терапії (ФДТ), зокрема використання як фотосенсибілізатора напівпровідникових наночастинок.

Корисна модель - фотосенсибілізатор для фотодинамічної терапії може бути використана для реалізації способу фотодинамічної терапії з напівпровідниковими наночастиками як фотосенсибілізатор. Збуджений фотосенсибілізатор запускає фотодинамічні реакції. Під час фотодинамічних реакцій утворюється синглетний кисень (1O_2), який спричиняє руйнування пухлинних тканин.

Відомий фотосенсибілізатор для фотодинамічної терапії та флуоресцентної діагностики, що застосовують, є фотосенс та фотогем (V.B. Loschenov, V.I. Konov, and A.M. Prokhorov, Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnostics // Laser Physics, vol. 10, 6, 2000, pp. 1188-1207). Певну кількість фотосенсибілізатора вводять пацієнтові. Збудження фотосенсибілізатора відбувається на довжині хвилі 675 нм. Після збудження фотосенсибілізатора відбувається генерація синглетного кисню. Але при збільшенні концентрації фотосенсибілізатора глибина проникнення в тканину на довжині хвилі збудження 675 нм може відповідати глибині проникнення на довжині хвилі збудження 630 нм. Це обумовлено екрануючим ефектом, що в свою чергу знижує переваги фотосенсибілізатора цього типу. Також, використання таких барвників, як похідні порфіринів, фталоціанінів, до яких належить фотосенс, має недоліки, а саме - низька швидкість поглинання пухлинними тканинами, повільний вивід з організму, що обумовлює необхідність в темновому захисті. Все це збільшує тривалість процедури та зменшує результативність терапевтичного ефекту.

Найбільш близьким до корисної моделі є фотосенсибілізатор для фотодинамічної терапії, де як фотосенсибілізатор використовують наночастки золота (Pub. No.: US 2011/0022129 A1, pub.date: Jan. 27.2011, A61N 5/06, C12N 13/00). Збудження фотосенсибілізатора проводять на максимумі його поглинання 520 нм. При цьому глибина проникнення опромінення в тканину становить 1-2 мм. Композитні наночастки золота вивільнюють активні форми кисню.

Причиною, що перешкоджає подальшому розвитку методу ФДТ, є глибина проникнення лазерного опромінення. Довжина хвилі для збудження наночастинок золота становить 520 нм, що зменшує глибину проникнення оптичного опромінення в тканини. Це стримує розвиток методу ФДТ для різної локалізації пухлин.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення методу фотодинамічної терапії, шляхом використання іншого типу фотосенсибілізатора, що забезпечить більшу глибину проникнення оптичного опромінення в тканини, що є важливим для терапії пухлин, які розташовані на різних глибинах, та підвищить ефективність процесу генерації синглетного кисню, тим самим покращить терапевтичний ефект методу.

Ця задача вирішена наступним чином. У фотосенсибілізаторі для фотодинамічної терапії, на основі наночастинок, що забезпечує можливість, при його оптичному збудженні на визначену довжину хвилі, проникнення опромінення в тканини на певну глибину та генерування синглетного кисню, згідно з запропонованою корисною моделлю, для збільшення глибини проникнення опромінення в тканини та для підвищення ефективності процесу генерації синглетного кисню як фотосенсибілізатор використовують напівпровідникові квантові точки телуриду кадмію (CdTe), що збуджуються на довжині хвилі 560 нм, забезпечуючи проникнення в тканини у діапазоні 3-7 мм.

Квантові точки мають унікальні властивості, а саме: високий квантовий вихід; хімічна стабільність; легкість в синтезуванні; довжина хвилі збудження в діапазоні найбільшої прозорості тканин, залежність довжини хвилі люмінесценції від діаметра квантових точок, що забезпечує варіабельність проникнення опромінення в тканини; здатність приєднувати споріднені до пухлинних тканин молекули, що забезпечує адресну доставку фотосенсибілізаторів.

Суть запропонованої корисної моделі підтверджується наступними кресленнями.

На фіг. 1 схематично зображено послідовність проведення дослідження квантових точок телуриду кадмію як фотосенсибілізатора (1 - квантові точки; 2 - спектрофотометричні дослідження; 3 - визначення довжини хвилі збудження та люмінесценції; 4 - розрахунок розмірів КТ; 5 - реєстрація генерації синглетного кисню; 6 - атомно-силові дослідження).

На фіг. 2 представлені спектри поглинання квантових точок типу CdTe/TGA в водному розчині (зразки: N1, N2, N3, з діаметром 3,21 нм; 3,1 нм; 3,2 нм, відповідно).

На фіг. 3 представлено знебарвлення RNO за рахунок генерації синглетного кисню (1 - до лазерного опромінення, 2 - після 60 хв. лазерного опромінення).

Підтвердження позитивних якостей запропонованої корисної моделі, що відрізняється від відомого прототипу, було забезпечено відповідними експериментальними дослідженнями квантових точок, типу CdTe з покриттям тіогліколевої кислоти (TGA), що забезпечує сумісність з

- водним розчином. Атомно-силові дослідження відображають стан поверхні квантових точок та їх розмір. Спектри поглинання квантових точок досліджують на спектрофотометрі Ocean Optics QE 65000, максимум поглинання квантових точок, що досліджуються відповідає 560 нм (фіг. 2). При оптичному збудженні з даною довжиною хвилі (560 нм) глибина його проникнення у біотканини становить 3-7 мм, що забезпечує ефективну деструкцію злоякісних новоутворень на таких відстанях. Реєстрування генерації синглетного кисню проводилась методом запропонованим Kraljic and Mohsni (Kraljic I., Mohsni S. Et. A New Method for the Detection of Singlet Oxygen in Aqueous Solutions // Photochemistry and Photobiology. - 1978. - Vol. 28. - P. 577-581). Для реєстрації використовувалась речовина (p-нітрозодиметиланілін (RNO)), що знебарвлюється в результаті взаємодії синглетного кисню та гістидину. Для збудження квантових точок використовували лазерне опромінення потужністю 200 мВт. Під час опромінення пік максимум поглинання для речовини RNO, який становить 440 нм, в результаті генерації синглетного кисню змінював свою амплітуду, та по закінченні 60 хвилин повністю знебарвився (фіг. 3).
- Таким чином, за рахунок використання напівпровідникових квантових точок телуриду кадмію з довжиною хвилі збудження 560 нм забезпечують глибину проникнення опромінення 3-7 мм в тканини. Ефективність процесу генерації синглетного кисню квантовими точками, що забезпечує руйнування синглетним киснем пухлинних клітин, підтверджується експериментальним шляхом при дослідженні знебарвлення речовини RNO.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Фотосенсибілізатор для фотодинамічної терапії на основі наночасток, що забезпечує можливість, при його оптичному збудженні на визначену довжину хвилі, проникнення опромінення в тканини на певну глибину та генерування синглетного кисню, який **відрізняється** тим, що для збільшення глибини проникнення опромінення в тканини та підвищення ефективності процесу генерації синглетного кисню як фотосенсибілізатор використовують напівпровідникові квантові точки типу телуриду кадмію, що збуджуються на довжині хвилі 560 нм, забезпечуючи проникнення в тканини у діапазоні від 3-7 мм.

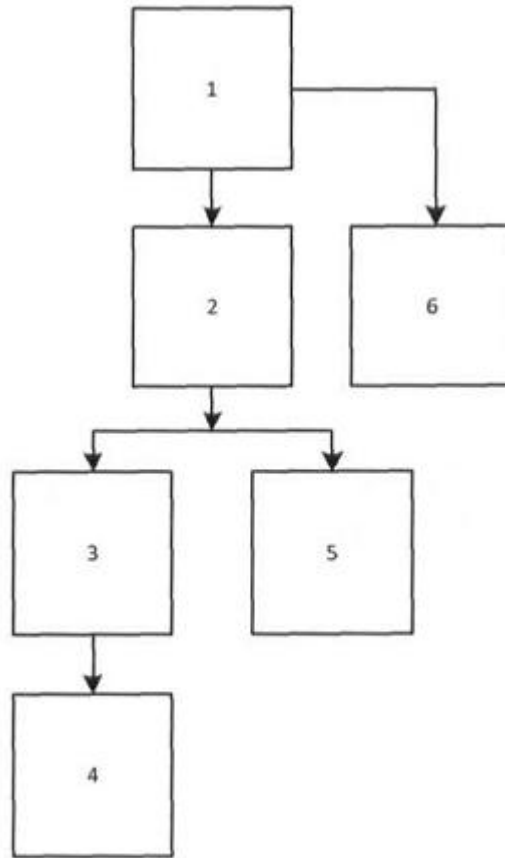


Fig. 1

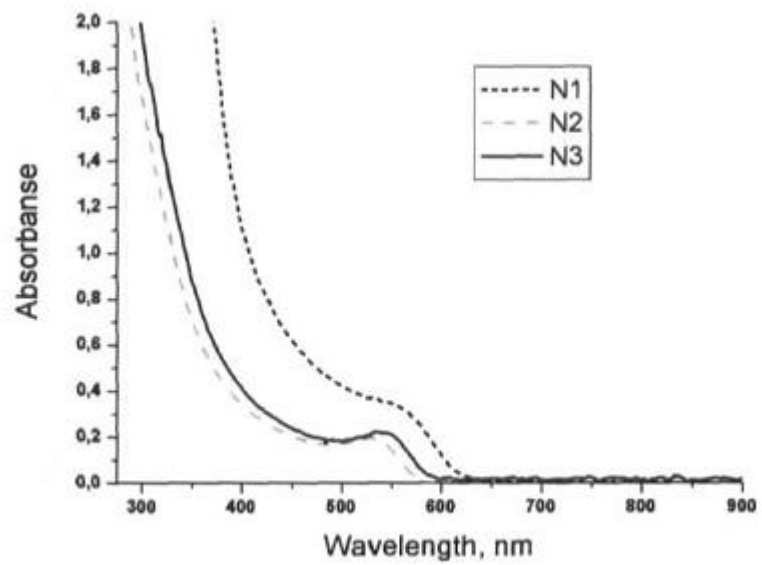


Fig. 2

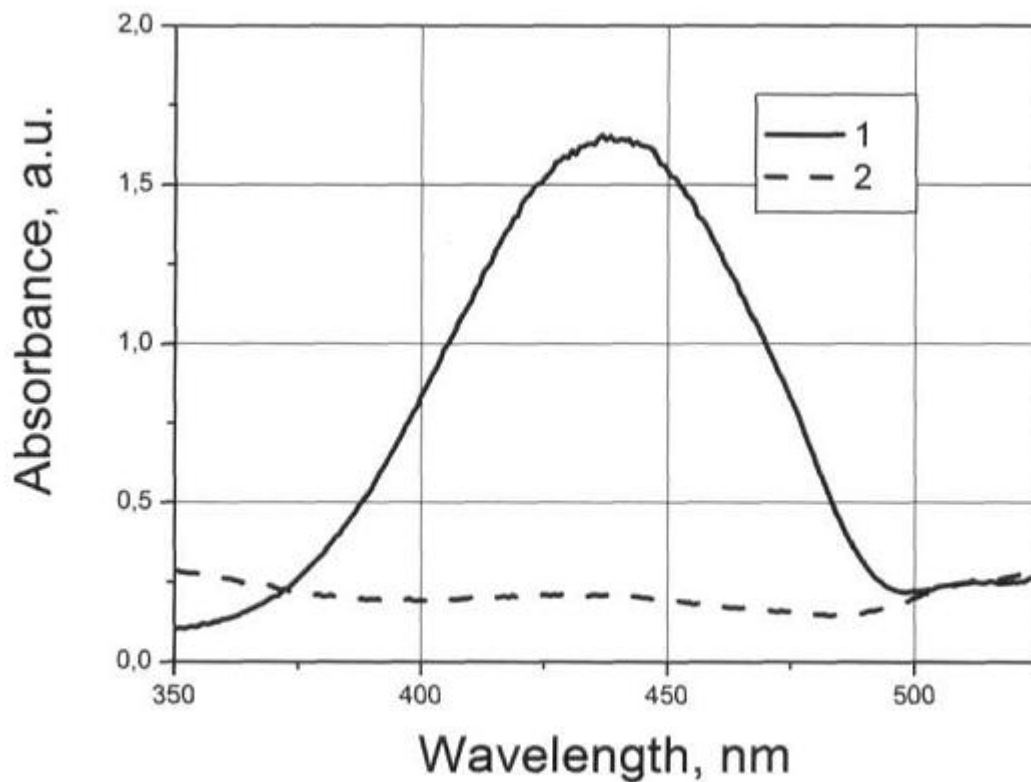


Fig. 3

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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