

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201990165** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.31

(22) Дата подачи заявки
2019.01.28

(51) Int. Cl. *A61M 37/00* (2006.01)
A61N 2/04 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2006.01)

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ,
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СИСТЕМА ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА**

(96) 2019/ЕА/0014 (ВУ) 2019.01.28

(71) Заявитель:
**ПЛЕТНЕВ СЕРГЕЙ
ВЛАДИМИРОВИЧ (ВУ)**

(72) Изобретатель:
**Плетнев Сергей Владимирович,
Плетнев Андрей Сергеевич,
Жилинский Никита Сергеевич,
Церковский Дмитрий Александрович,
Шманай Вадим Владимирович (ВУ)**

(74) Представитель:
Виноградов С.Г. (ВУ)

(57) Изобретение относится к медицине и фармацевтике и более конкретно касается способов лечения локальных патологических образований за счет доставки лекарственных или терапевтических средств, в выделенную область организма и их регулируемого высвобождения и активации клеточных мембран патологических клеток высокоэнергетическим импульсным магнитным полем. Задачи изобретения - снижение токсических эффектов, повышение эффективности лечения при проведении интенсивных методов терапии и повышение ее эффективности. Задачи решаются за счет комбинированного высокоинтенсивного импульсного магнитного поля для действия локального высвобождения лекарственного вещества и одновременной активации клеточных мембран. Лекарственная форма включает хитозан-триполифосфатный наноконкомплекс, включающий лекарственное вещество и наночастицу с магнитными свойствами. Соотношение хитозан-триполифосфата в комплексе выбирается для повышения эффективности его проникновения в клетку.

Критерии	Наименование групп				
	Группа 1 Интактный контроль	Группа 2 Цисплатин	Группа 3 Цисплатин + ИМП	Группа 4 Цисплатин +ПМП+МНЧ	Группа 5 Цисплатин +ПМП+МНЧ + ИМП
Продолжительность жизни (ПЖ), Сути	17	25	17	23	22
	18	24	21	20	26
	22	25	24	20	33
	23	24	31	25	60
	23	18	36	33	60
	23	16	60	45	60
	17	18	60	60	60
	23	25	60	60	60
Средняя ПЖ, сутки	20,75	21,88	38,63	35,75	47,63
Излеченность					
Кол-во	0	0	3	2	5
%	0%	0%	37,5%	25%	62,5%

A1

201990165

201990165

A1

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СИСТЕМА ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА.

Изобретение относится к медицине и фармацевтике и более конкретно касается способов доставки лекарственных или терапевтических средств, в выделенную область организма, их регулируемого высвобождения и лечения различных заболеваний, заключающихся в появлении патологических образований включая рак.

Проблемы доставки специфических активных лекарственных средств и биологически активных препаратов к определенным органам или образованиям в организме человека и животных связаны в первую очередь со специфическим действием этих веществ, их токсичностью, побочным действием на другие органы и системы, стойкостью, временем биodeградации, возможностью и периодом выведения носителей и продуктов распада, а также и их эффективным количеством.

Для повышения степени управляемости этими процессами применяют различные средства и формы от создания специальных капсул, полусфер, пористых структур, до молекулярного связывания активного вещества с биологически нейтральным веществом и последующего естественного (за счет биodeградации) или управляемого высвобождения активного вещества.

К этому классу наночастиц, применяемых в медицине, относятся наноконтейнеры – липосомы (US 2016/0338958A1), а также наночастицы другой природы, которые используются в роли

наноразмерных контейнеров с находящимся внутри действующим веществом. Данный подход позволяет снизить токсичность лекарственных препаратов, улучшить их проникновение в клетку, защитить от разрушения ферментами.

Для управляемой транспортировки, накопления и удержания активного вещества в заданной области чаще всего используют носители или добавки веществ, проявляющих магнитные свойства.

В этом случае транспорт, накопление и удержание и обычно осуществляют неоднородным постоянным магнитным полем, например, WO/1983/001738, РФ2143266, EA026240.

Для высвобождения активного вещества применяют различные методы, такие как, пролонгированное действие, внешнее воздействие, например, нагрев с помощью дополнительного электромагнитного облучения, воздействие ультразвука, адиабатическое охлаждение и фазовые переходы.

В частности, при нагреве, дополнительным воздействием, на опухоль или иное образование может служить управляемое термическое действие (гипертермия), которое само по себе разрушает больные или злокачественные клетки (Gudov , et al. US 5,203,782, заявка РФ 2005141245/14).

При этом, как само лекарственное вещество, так и продукты распада больных клеток оказывают токсическое воздействие на организм в целом и могут вызывать побочные эффекты.

Известны способы управляемой доставки и десорбции активных веществ с магниточувствительным носителем по патенту РФ 2373957. В этом изобретении лекарственная форма включает носитель из магниточувствительного материала, покрытый биосовместимым термочувствительным материалом вводят в

организм, локализуют в определенном месте с помощью магнитного поля и высвобождают лекарственное средство при определенной температуре, которая может быть как выше, так и ниже температуры организма. При этом понижение или повышение температуры достигают за счет магнитокалорического эффекта или фазовых переходов магниточувствительного носителя. В патенте представлен широкий спектр возможных носителей, биосовместимых термочувствительных покрытий, лекарственных веществ и биологически активных материалов, имплантов, областей применения, которые могут быть применены и в настоящем изобретении.

Тем не менее, токсическое воздействие лекарственных веществ и продуктов распада, побочные эффекты остаются и ослабляют иммунитет организма, особенно при химической и лучевой терапии.

Описанные препараты также имеют различные иные недостатки: сложность приготовления, высокая стоимость исходных материалов, ограниченные возможности применения, ограниченный диапазон свойств в части размеров частиц, их заряда, биосовместимости и биodeградируемости, высокая токсичность, и другие.

Одним из наиболее удачных решений для получения наноконтейнеров или лекарственных форм (ЛФ) является взаимодействие хитозана с триполифосфатом. Хитозан является природным полимером с хорошей биосовместимостью и биodeградируемостью. В физиологических условиях молекулы хитозана заряжены положительно за счет протонирования аминогрупп. Триполифосфат - это соль триполифосфорной кислоты $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$, является пищевым стабилизатором, известным как E451. Поскольку молекула триполифосфата заряжена отрицательно, она

взаимодействует с хитозаном с образованием многоточечных ионных связей, что приводит к образованию сшитой структуры.

Прототипом можно считать изобретение по заявке LOPEZ-BERESTEIN и др.,US20160375050.

В этой заявке описано получение хитозановых наночастиц с включением в них химиотерапевтического препарата цисплатина.

Тем не менее, все еще проблемой является доставка указанных наночастиц к больному органу, проникновение в клетку и неуправляемая биodeградация наночастицы с лекарственным веществом

Наиболее близкими техническим решением по способу лечения локальных патологических образований и системе является решение по ЕА патенту № 024998 на изобретение «СПОСОБ СЕЛЕКТИВНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ И СИСТЕМА ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

Согласно патенту - способ доставки лекарств включает связывание лекарственного вещества (ЛВ) с приемлемым носителем, проявляющим магнитные свойства, введение связанного вещества в выбранную часть тела, воздействие локального постоянного магнитного поля в заданной области с целью концентрации ЛВ в заданной области и высвобождение ЛВ путем воздействия на выбранную часть тела низкочастотным импульсным магнитным полем (НЧИМП) с эффективной амплитудой импульсов магнитного поля в требуемой области в диапазоне 0,5-500,0 мТл.

Система селективной доставки ЛВ и для осуществления способа включает средства для создания концентрированного постоянного магнитного поля в заданной области тела, генератор с излучателями электромагнитного поля в области концентрации постоянного магнитного поля, генератор выполнен в виде программируемого генератора импульсов магнитного поля в диапазоне 0,5-500 мТл с адаптированными индукторами в качестве излучателей.

В данном изобретении высвобождение ЛВ в выбранной области осуществляется низкочастотными импульсами магнитного поля в диапазоне 0,5-500 мТл. Такое воздействие не вызывает термического эффекта на локальном патологическом образовании, но позволяет высвободить ЛВ из капсулы за счет магнитного импульсного воздействия на магнитные носители с эффективной амплитудой.

Однако, не смотря на снижение токсичности действующего количества ЛВ и подавление роста опухоли и значительный терапевтический иммуномодулирующий эффект, окончательная эффективность такой комплексной химиотерапии в значительной степени зависит от иммунного потенциала организма и его способности противостоять патологическому процессу и комплексной токсичности.

Задачей изобретения является дальнейшее снижение токсических эффектов и повышение эффективности действия ЛВ при проведении интенсивных методов терапии и повышение эффективности лечения в целом.

Поставленная задача решается следующим образом:

Способ лечения локальных патологических образований, включающий локальное введение лекарственного вещества (ЛВ) и его активацию, в котором лекарственное вещество вводят в магнитоуправляемых капсулах, включающих оболочку, ЛВ и наночастицы, проявляющие магнитные свойства, причем в области патологического образования создают высокоградиентное магнитное поле, позволяющее задерживать капсулы в области патологического образования на определенный промежуток времени, причем активацию ЛВ осуществляют путем высвобождения ЛВ импульсным магнитным полем (ИМП), с параметрами, приемлемыми для высвобождения ЛВ и активации клеточных мембран.

Низкочастотное импульсное магнитное поле представляет собой серии высокоинтенсивных импульсов, следующие с низкой частотой, например, от 1 до 100 Герц.

При этом само по себе импульсное магнитное поле не вызывает непосредственного нагрева тканей, хотя и оказывает на них определенное действие.

Предпочтительно, чтобы эффективная амплитуда ИМП в диапазоне 0,5 – 5 Тл. Конкретные параметры эффективного импульсного воздействия определяются из предварительных экспериментов и зависят от вида капсул и их связи с ЛВ, а также вида патологических клеток и уровня возможности их трансформации. Существенным фактором также является способность проникновения лекарственной формы сквозь клеточные мембраны. Эффективность такого проникновения и прозрачность мембран раковых клеток определяется целым рядом факторов, таких как параметры воздействия импульсного магнитного поля на мембраны и наночастицы, а также

поверхностный заряд наночастицы, и ее размеры и способность проникновения через мембраны.

При этом достигается комплексный эффект, как активации или высвобождения ЛВ из капсул, терапевтического воздействия на сосуды и клетки, так и, дополнительно, активация клеточных мембран, позволяющая более эффективно ЛВ проникать в пораженные клетки и даже содействовать их селективному разрушению благодаря их неравновесному состоянию, а также восстановлению дефектов в клеточных мембранах еще здоровых клеток.

Таким образом, при таком интенсивном импульсном воздействии обеспечивается одновременное высвобождение ЛВ, облегчается эффективное проникновение ЛВ в патологические клетки и их эффективное разрушение. При этом сохраняются все терапевтические эффекты ИМП и увеличивается эффективный объем терапевтического воздействия.

Это в комплексе также позволяет дополнительно уменьшить дозу токсичного ЛВ и общую иммунную нагрузку.

В таком случае становится целесообразным уйти от стратегии превышения дозы ЛВ для уверенного эффекта и применить контролируемый режим высвобождения ЛВ по мере его накопления в патологической области и синхронизацию интенсивного импульсного магнитного воздействия.

Для этого предпочтительно в процессе локализации и накопления магнитоуправляемых капсул осуществлять слабое зондирующее электромагнитное (магнитное) импульсное ВЧ воздействие и индукционный контроль за количеством накопленных (удержанных) магнитоуправляемых капсул.

Такое управление позволяет более адаптировано регулировать процесс токсической нагрузки и иммунного восстановления организма также за счет более точного регулирования и снижения доз токсического вещества, увеличения пауз и количества процедур при эффективном лечении.

При этом приложение высокоградиентного магнитного поля в области опухоли позволяет получить более высокую и точную концентрацию ЛВ в области опухоли при существенно меньшем распространении токсического ЛВ в организме в целом.

В настоящем изобретении использована улучшенная лекарственная форма химиотерапевтического препарата, получаемая в результате взаимодействия хитозана с триполифосфатом в присутствии магнитных наночастиц и химиотерапевтического препарата. Магнитные наночастицы могут быть различного размера, иметь различную поверхностную оболочку, с зарядом или без него, что обеспечивает необходимое взаимодействие с другими компонентами композиции за счёт электростатического взаимодействия. Препарат может быть цисплатин, или фотолон, или доксорубицин, или другой препарат с известными свойствами. Соотношением хитозан / триполифосфат обеспечивается необходимый заряд и размер получаемых частиц. В результате образуются наноконтейнеры, имеющие заданные размеры и поверхностный заряд и содержащие внутри Химиотерапевтический препарат и магнитные наночастицы.

При определённых условиях проведения процесса агломерации происходит образование продукта взаимодействия в виде наночастиц. Преимуществом использования данных веществ является возможность регулирования размера и поверхностного

заряда частиц изменением пропорции компонентов реакции. Характерной особенностью заявляемого препарата является то, что в качестве химиотерапевтического препарата может быть использован не только цисплатин, но также фотолон для фотодинамической терапии (который, как выяснилось, также хорошо активируется при импульсном магнитном воздействии) или другой препарат с заданными терапевтическими свойствами. Главное отличие состоит в том, что в хитозан-триполифосфатных наноконтейнерах, кроме химиотерапевтического препарата, добавлены магнитные наночастицы. Это делает наноконтейнеры магниточувствительными, что позволяет, во-первых, осуществить направленную доставку и накопление наночастиц под воздействием постоянного магнитного поля, и, во-вторых, проводить процедуру импульсного магнитного воздействия на раковые клетки под действием импульсного магнитного поля, а также осуществлять управляемое высвобождение ЛВ из наноконтейнера. При необходимости можно также проводить процедуру гипертермического воздействия на раковые клетки под действием переменного магнитного поля.

Использование такой лекарственной формы обусловлено также и тем, что в зависимости от соотношения хитозана и триполифосфата в наноконтейнерах, проявляется остаточный поверхностный заряд, который, в зависимости от величины и полярности имеет улучшенное проникновение в специфические раковые клетки. Так например, было показано, что при внутриопухолевом введении частицы со слабоотрицательным зарядом (-2...-5 мВ) в 14 раз лучше проникают в раковые клетки, чем аналогичные частицы с положительным зарядом до +48 мВ. (T. Nomura, N. Koreeda, F. Yamashita, Y. Takakura, M. Hashida, Effect of particle size and charge

on the disposition of lipid carriers after intratumoral injection into tissue-isolated tumors, Pharm. Res. 15 (1998) 128–132).

При этом необходимо учитывать, что различные раковые клетки имеют различное «сродство» с поверхностным зарядом наночастиц, и поэтому регулирование заряда наночастиц является существенным фактором для эффективности их проникновения в целевую клетку.

В патентной заявке US20160375050 также показано эффективное проникновение хитозановых наночастиц для генной терапии, имеющих слабopоложительный заряд.

Дополнительная возможность регулирования заряда осуществляется за счет дополнительного соответствующего заряда магнитных наночастиц.

Было проведено несколько опытов по уточнению зависимости заряда от пропорций хитозан/триполифосфат.

Точка эквивалентности находится около 1:1.

если 1,6:1, заряд +4 мВ,

если 3:1, то +9,

если 8:1, то +30, и т.д.

если 0,6:1, то -0,4,

если 0,3:1, то -5.

В диапазоне от 0,7:1 до 1,3 из-за осадка, требуется подбирать неионный стабилизатор.

Слабозаряженные частицы также дальше проникают в кровеносные и иные сосуды.

Таким образом, наличие магнитных наночастиц в лекарственной форме обуславливает не только дополнительные возможности регулирования заряда наноконтейнеров, и облегченного

проникновения их в раковые клетки, но также позволяет регулировать процесс локального накопления лекарственной формы в области опухоли, а также обеспечивает управляемое высвобождение ЛВ из наноконтейнера.

В совокупности использования указанных признаков удалось снизить количество самого лекарственного вещества в 8 раз, при одновременном значительном увеличении эффективности технологии лечения.

В такой технологии система для осуществления вышеописанного способа должна включать адаптируемый к поверхности тела источник высокоградиентного магнитного поля с возможностью концентрации МП на области патологического образования, систему дозированного введения магнитоуправляемых капсул с ЛВ, отличающаяся тем, что система включает источник ИМП с адаптированным индуктором, обеспечивающим локализацию импульсного воздействия в области патологического образования с амплитудой в диапазоне 0,5 – 5 Тл и блок управления и синхронизации.

Усовершенствование системы заключается в том, что она дополнительно содержит источник слабого электромагнитного поля, селективный детектор электромагнитной индукции, сфокусированные на области, патологического образования, и подключенные к системе измерения и анализа накопления магнитоуправляемых капсул с ЛВ в фокусной области и блоку управления и синхронизации.

Указанные генератор, индукторы и детекторы могут быть выполнены в виде дополнительного оборудования, либо полностью или частично в этом могут быть задействованы блоки импульсного

воздействия в измененном режиме в интервалы между воздействием ИМП и с соответствующим программным обеспечением.

На Фиг. 1 приведена Таблица 1 результатов экспериментов, описанных ниже, для сравнения различных комбинаций методов воздействия, включая заявленную комбинацию.

На Фиг. 2 приведена серия фотографий состояний патологической области в процессе терапии в соответствии с заявляемым способом.

На Фиг. 3 приведена блок схема одного из примеров выполнения системы для осуществления заявляемого способа.

Система в соответствии с заявляемым изобретением включает комплекс средств локального воздействия, расположенных на поверхности тела 1 вблизи патологического образования 2, в котором концентрируются магнитоуправляемые капсулы. Их накопление обеспечивается двумя постоянными магнитами 3, расположенными вблизи патологического образования 2 и создающими высокоградиентное магнитное поле (ПМП).

Импульсное магнитное поле создаётся электромагнитом 4, также расположенным вблизи патологического образования 2. Индукционная катушка 5 электромагнита 4 подключена к программируемому генератору импульсов тока 6, обеспечивающему генерирование эффективного значения импульсов магнитного поля в диапазоне 0,5 – 5 Тл.

Концентрация магнитоуправляемых капсул в патологическом образовании 2 может контролироваться с помощью приемной антенны 7, подключенной через усилитель 8 к анализатору сигнала 9.

Зондирующее магнитное поле для возбуждения сигнала индукции на магнитоуправляемых капсулах в примере осуществления вырабатывается программируемым генератором 6 через дополнительный вывод 10, подключенный к части катушки 5. Этот сигнал имеет небольшую амплитуду, достаточную для выработки сигнала индукции в интервалах между воздействием основного импульсного поля (ИМП). Генератор 6 программируется и управляется контроллером 11, в соответствии с заданными режимами импульсов и процесса терапии, а также сигналом обратной связи с анализатора 9.

Данный пример системы не ограничивает возможных вариантов ее осуществления. Возможны конструктивные вариации генерации зондирующего магнитного поля, приемной антенны, комбинирования ПМП и ИМП и другие.

Для проверки возможности осуществления предлагаемого изобретения экспериментальное исследование было выполнено в лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова на 40 белых беспородных крысах с перевивной опухолью лимфосаркома Плисса.

В качестве лекарственного средства для химиотерапии применяли «Цисплатин-Каби» (Cisplatin-Kabi, Фрезеникус Каби Онкологджи Лимитед, Индия) в дозе 0,0819 мг/мл. Код АТС: L01XA01.

В качестве магнитных наночастиц (МНЧ) использовали ферромагнитные наночастицы с диаметром 50 нм («Chemicell», Германия).

Лекарственная форма изготавливалась по собственной технологии.

С целью проведения сеансов магнитотерапии использовали аппарат низкоинтенсивного импульсного магнитного поля (ИМП) (ОДО «Магномед», г. Минск, Республика Беларусь).

Параметры воздействий были следующими:

- амплитуда магнитного поля – 1,3 Тл.;
- длительность импульса – 30 мс;
- время воздействия – 0,5 мин.

Внешнее воздействие высокоградиентным магнитным полем осуществлялось постоянными магнитами из ферромагнитного сплава с индукцией 200 мТл. Магниты были установлены на боковых поверхностях опухолевого узла. Воздействие ИМП осуществляли через 3 часа после введения химиотерапевтического лекарственного средства и последующего воздействия внешним МП.

Все лабораторные животные были распределены на 5 групп по 8 особей в каждой.

- 1 Интактный контроль (без воздействий)
- 2 Химиотерапия (цисплатин)
- 3 Химиотерапия (цисплатин + магнитные наночастицы + ПМП)
- 4 Химиотерапия (цисплатин) + воздействие ИМП
- 5 Химиотерапия (цисплатин + магнитные наночастицы+ ПМП) + воздействие ИМП.

Продолжительность жизни контролировалась в течение 60 суток, хотя все преодолевшие этот порог особи продолжали жить и за пределами этого срока.

Полученные в эксперименте результаты свидетельствуют о том факте, что использование монокимиотерапии с цисплатином, с конъюгированными МНЧ и ИМП по отношению к интактному контролю и к использованию только цисплатина приводит к значительному увеличению продолжительности жизни после

лечения и даже к полному вылечиванию. Значительные результаты достигнуты в группах, включающих применение цисплатина с ИМП или МНЧ с воздействием ПМП – 2 и 3 выживших особи, соответственно. Воздействие внешним МП с использованием МНЧ и ИМП на перевивные опухоли показало качественно новый результат выживаемости и вылечивания – 5 из 8 особей!

Результаты эксперимента представлены в таблице 1 на фиг. 1.

Для более наглядной картины процесса лечения на фиг.2 представлена серия фотографий динамики появления опухоли и процесса ее лечения у одной из особей 5-й группы.

В целом, новый технический результат, полученный в указанном примере заключается в достижении высоких показателей выживаемости и вылечиваемости заявляемой технологии, а также снижение дозы используемого ЛВ в 8 раз. При этом, специалисту в данной области понятно, что могут быть достигнуты и более высокие или иные приемлемые результаты в конкретных случаях заболеваний и используемых средств. Существенные улучшения могут быть достигнуты и при использовании других или новых ЛВ, однако, использование заявляемых методов и средств наиболее лучшим образом способствует достижению результатов в этой области.

Таким образом, описанные способы лечения при использовании постоянного и низкочастотного импульсного магнитного поля для воздействия на магниточувствительный носитель лекарственной формы для активации лекарственного вещества его терапевтического воздействия, а также активации клеточных мембран в совокупности с лекарственной формой и системой, позволяют значительно снизить дозу и токсичность действия

лекарственных веществ, за счет доставки и концентрации ЛВ в зоне опухоли, увеличения эффективности проникновения наноконтейнеров с ЛВ в клетку и управляемого высвобождения ЛВ в клетке. Дополнительно низкочастотное импульсное магнитное поле позволяет стимулировать защитные функции организма в большем объеме, нормализовать работу пораженного органа и сократить сроки реабилитации.

Исходя из общих принципов и результатов эксперимента, можно сделать вывод о возможности выбора параметров воздействия и эффективной величины доз для различных видов ЛВ и различных видов клеток патологических образований, включая другие виды рака и воспалительные образования. Предварительные эксперименты для конкретного определения параметров и доз могут быть выполнены по указанной методике. Комплексное контролируемое воздействие ПМП, ИМП и уменьшенные дозы ЛВ позволяют повысить качество лечения и обеспечить высокий уровень излечивания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения локальных патологических образований, включающий выбор лекарственной формы (ЛФ), включающей оболочку наноконтейнера, лекарственное вещество (ЛВ) и наночастицы, проявляющие магнитные свойства, доставку магнитоуправляемой ЛФ в область патологического образования и активацию (высвобождение) ЛВ, при этом в области патологического образования создают высокоградиентное магнитное поле, позволяющее задерживать ЛФ в области патологического образования на определенный промежуток времени, причем активацию ЛВ осуществляют путем высвобождения ЛВ импульсным магнитным полем (ИМП), с параметрами, приемлемыми для высвобождения ЛВ.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что для активации ЛВ используют ИМП с амплитудой в диапазоне 0,5 – 5 Тл.

3. Способ по п.1,2, отличающийся тем, что локальное воздействие ИМП осуществляют после накопления заданного количества магнитоуправляемых капсул в области патологического образования в течение интервала времени, необходимого для активации заданного количества ЛВ.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что необходимое количество ЛВ определяют по зондирующему электромагнитному воздействию и индукции.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что перед осуществлением способа, осуществляют предварительную активацию клеточных мембран и сосудов путем терапевтического воздействия на орган низкочастотного импульсного магнитного поля (НЧИМП).

6. Лекарственная форма для осуществления способа по п.1 и локального воздействия на патологическую область, включающая наноконтейнеры с лекарственным веществом ЛВ, эффективным для лечения данного вида патологических клеток выбранной области, и в которой контейнеры выполнены в виде наноконструкций хитозана и триполифосфата, причем контейнеры дополнительно включают магнитоуправляемые наночастицы (МНЧ),

встроенные в наноконтейнер, причем соотношение хитозана и триполифосфата выбирают по величине поверхностного заряда из критерия наилучшего проникновения в целевые (патологические) клетки, подлежащие лечению и в зависимости от характера патологии.

7. Лекарственная форма по п.6, отличающаяся тем, что поверхностный заряд наноконтейнеров дополнительно образован за счет заряда магнитных наночастиц в составе наноконтейнера.

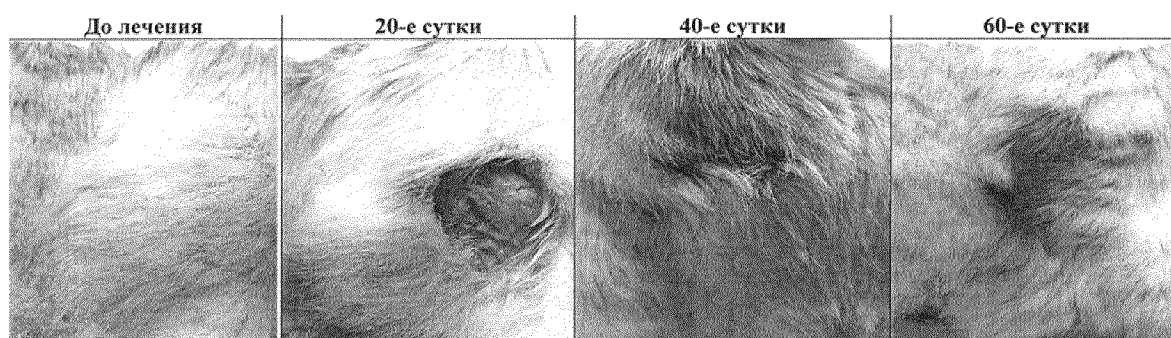
8. Система для осуществления способа по п.1, включающая адаптируемый к поверхности тела источник высокоградиентного магнитного поля с возможностью концентрации МП на области патологического образования, систему дозированного введения магнитоуправляемых капсул с ЛВ, отличающаяся тем, что система включает источник ИМП с адаптированным индуктором, обеспечивающим локализацию импульсного воздействия в области патологического образования с амплитудой в диапазоне 0,5 – 5 Тл и блок управления и синхронизации.

9. Система по п. 8, отличающаяся тем, что дополнительно содержит источник слабого электромагнитного поля, селективный детектор электромагнитной индукции, сфокусированные на области, патологического образования, и подключенные к системе измерения и анализа накопления магнитоуправляемых капсул с ЛВ в фокусной области и блоку управления и синхронизации.

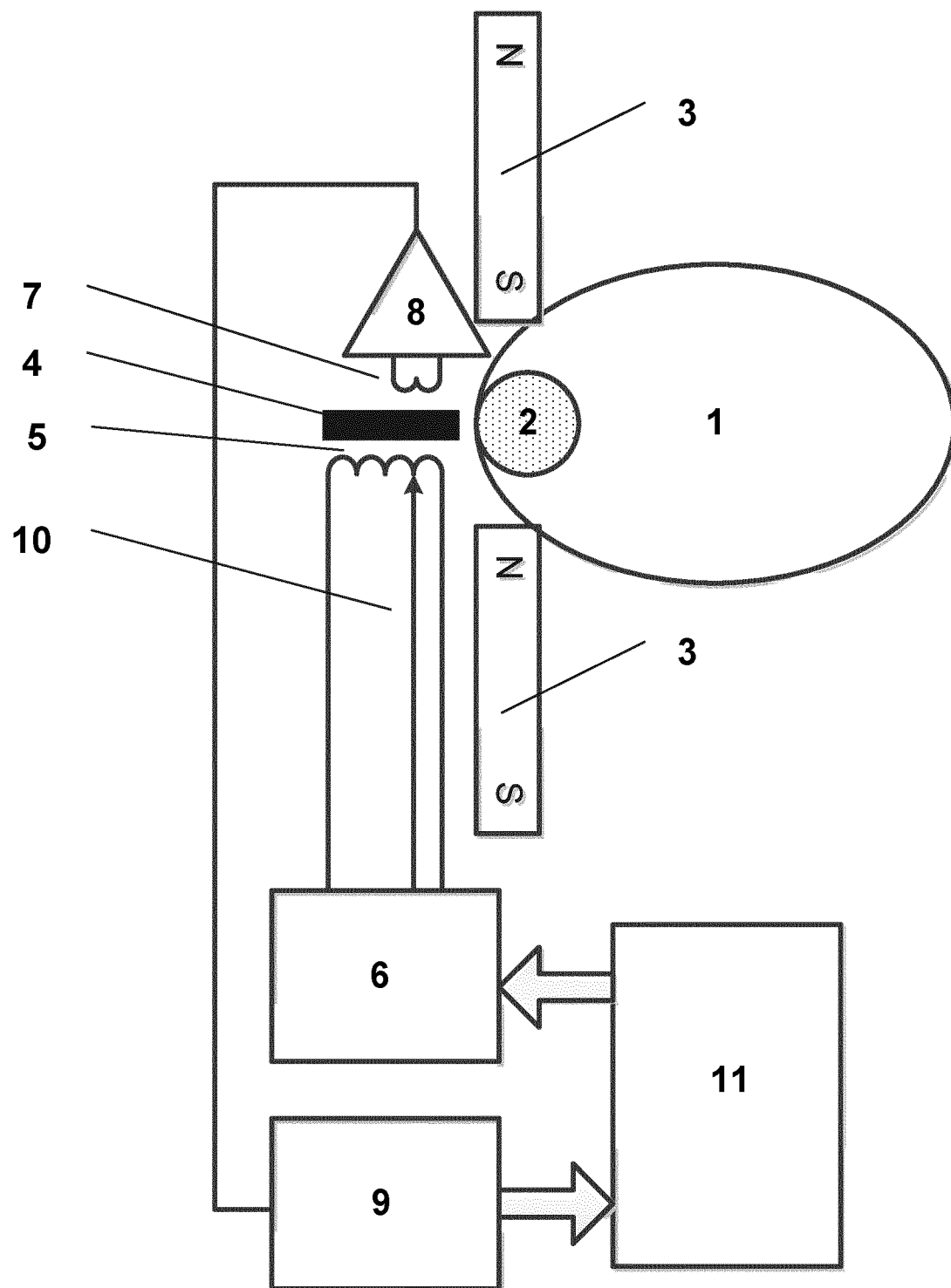
Таблица 1

Критерии	Наименование групп				
	Группа 1 Интактный контроль	Группа 2 Цисплатин	Группа 3 Цисплатин + ИМП	Группа 4 Цисплатин +ПМП+МНЧ	Группа 5 Цисплатин +ПМП+МНЧ + ИМП
Продолжительность жизни (ПЖ), Сутки	17	25	17	23	22
	18	24	21	20	26
	22	25	24	20	33
	23	24	31	25	60
	23	18	36	33	60
	23	16	60	45	60
	17	18	60	60	60
	23	25	60	60	60
Средняя ПЖ, сутки	20,75	21,88	38,63	35,75	47,63
Излеченность					
Кол-во	0	0	3	2	5
%	0%	0%	37,5%	25%	62,5%

Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)Номер евразийской заявки:
201990165

Дата подачи: 28 января 2019 (28.01.2019)		Дата испрашиваемого приоритета:
Название изобретения: Способ лечения локальных патологических образований, лекарственная форма и система для осуществления способа		
Заявитель: ПЛЕТНЕВ Сергей Владимирович		
☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) ☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)		
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		
МПК:	<i>A61M 37/00 (2006.01)</i> <i>A61N 2/04 (2006.01)</i> <i>A61K 9/51 (2006.01)</i> <i>A61P 35/00 (2006.01)</i> <i>B82Y 5/00 (2011.01)</i>	СПК: <i>A61M 37/00 (2013-01)</i> <i>A61N 2/02 (2013-01)</i> <i>A61K 9/51 (2017-08)</i> <i>A61P 35/00 (2018-01)</i> <i>B82Y 5/00 (2017-08)</i>
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК		
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:		
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)		
A61M 37/00, A61N 2/04, A61K 9/51, A61P 35/00, B82Y 5/00		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:		
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	EA 024998 B1 (ПЛЕТНЕВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ) 30.11.2016, реферат, пп. 1-8 формулы	1-9
Y	EA 026240 B1 (ПЛЕТНЕВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ) 31.03.2017, реферат, пп. 1-8 формулы	1-9
Y	WO 2001/056546 A2 (FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 09.08.2001, реферат, пп. 1, 33-44 формулы, с. 10, строка 23 - с. 11, строка 27, с. 17, строка 24 - с. 18, строка 24, с. 19-23, примеры 1-3	1-9
Y	YANG Chung-Lin et al. Release of Doxorubicin by a Folate-Grafted, Chitosan-Coated Magnetic Nanoparticle. Nanomaterials, 2017, 7, 85, doi:10.3390/nano7040085	1-9
☐ последующие документы указаны в продолжении графы В ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: "А" документ, определяющий общий уровень техники "Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее "О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. "Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета "D" документ, приведенный в евразийской заявке		
"Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения "Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности "У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории "&" документ, являющийся патентом-аналогом "L" документ, приведенный в других целях		
Дата действительного завершения патентного поиска:		22 августа 2019 (22.08.2019)
Наименование и адрес Международного поискового органа:		Уполномоченное лицо :
Федеральный институт промышленной собственности РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		 О.С. Макарова Телефон № (499) 240-25-91