



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61N 5/067 (2022.05)

(21)(22) Заявка: 2021127035, 24.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.06.2021

Дата регистрации:
04.08.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.06.2021

(45) Опубликовано: 04.08.2022 Бюл. № 22

Адрес для переписки:
121609, Москва, Осенний б-р, 15, кв. 17, ООО
"БИОСПЕК", Эфендиев К.Т.

(72) Автор(ы):

Эфендиев Канагат Темботович (RU),
Алексеева Полина Михайловна (RU),
Ширяев Артем Анатольевич (RU),
Лощенов Виктор Борисович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"БИОСПЕК" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2732348 C1, 15.09.2020. RU
2697356 C2, 13.08.2019. RU 92617 U1, 27.03.2010.
RU 2290855 C1, 10.01.2007. RU 2665628 C1,
03.09.2018.

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ОДНОВРЕМЕННОГО СПЕКТРАЛЬНО-ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КОНТРОЛЯ ФОТОБЛИЧИНГА ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

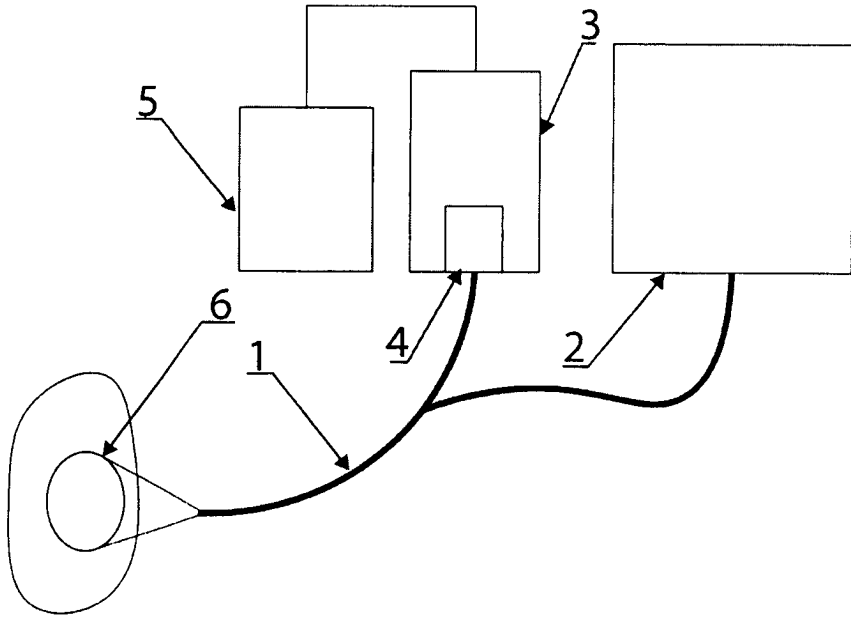
(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Устройство для проведения фотодинамической терапии с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора включает единую волоконно-оптическую систему диаметром 1,8 мм, состоящую из оптического волокна диаметром 600 мкм для доставки лазерного излучения к поверхности биоткани и трех оптических волокон с диаметром каждого по 200 мкм для регистрации флуоресцентного излучения и рассеянного лазерного излучения, соединенную с полупроводниковым лазером с возможностью регулирования мощности лазерного излучения и портативным спектрометром со встроенным оптическим фильтром для регистрации в одном динамическом

диапазоне рассеянного лазерного излучения, эндогенной и экзогенной флуоресценции биотканей, возбуждаемой при проведении фотодинамической терапии, который соединен с персональным компьютером, позволяющим в процессе лазерного облучения в режиме реального времени обрабатывать регистрируемые спектры и рассчитывать изменяющиеся в процессе фотодинамической терапии индексы флуоресценции облучаемых биотканей. Применение изобретения позволит повысить эффективность фотодинамической терапии за счет обеспечения возможности одновременного контроля процесса фотодинамической терапии в режиме реального времени и упрощения в эксплуатации. 6 ил., 1 пр.

RU 2 777 486 C1

RU 2 777 486 C1



фиг. 1

RU 27777486 C1

RU 27777486 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 777 486** (13) **C1**(51) Int. Cl.
A61N 5/067 (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(52) CPC
A61N 5/067 (2022.05)(21)(22) Application: **2021127035, 24.06.2021**(24) Effective date for property rights:
24.06.2021Registration date:
04.08.2022

Priority:

(22) Date of filing: **24.06.2021**(45) Date of publication: **04.08.2022** Bull. № 22

Mail address:

**121609, Moskva, Osennij b-r, 15, kv. 17, OOO
"BIOSPEK", Efendiev K.T.**

(72) Inventor(s):

**Efendiev Kanamat Tembotovich (RU),
Alekseeva Polina Mikhajlovna (RU),
Shiryayev Artem Anatolevich (RU),
Loshchenov Viktor Borisovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"BIOSPEK" (RU)**(54) **DEVICE FOR PHOTODYNAMIC THERAPY WITH THE POSSIBILITY OF SIMULTANEOUS SPECTRAL-FLUORESCENT CONTROL OF PHOTBLEACHING OF A PHOTOSENSITIZER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine. The device for photodynamic therapy with the possibility of simultaneous spectral-fluorescent control of photobleaching of the photosensitizer includes a single fiber-optic system with a diameter of 1.8 mm, consisting of an optical fiber with a diameter of 600 μm for delivering laser radiation to the surface of the biological tissue and three optical fibers with a diameter of 200 microns each for recording fluorescent radiation and scattered laser radiation, connected to a semiconductor laser with the ability to control the power of laser radiation and a portable spectrometer with a built-in optical filter for recording in one dynamic range of

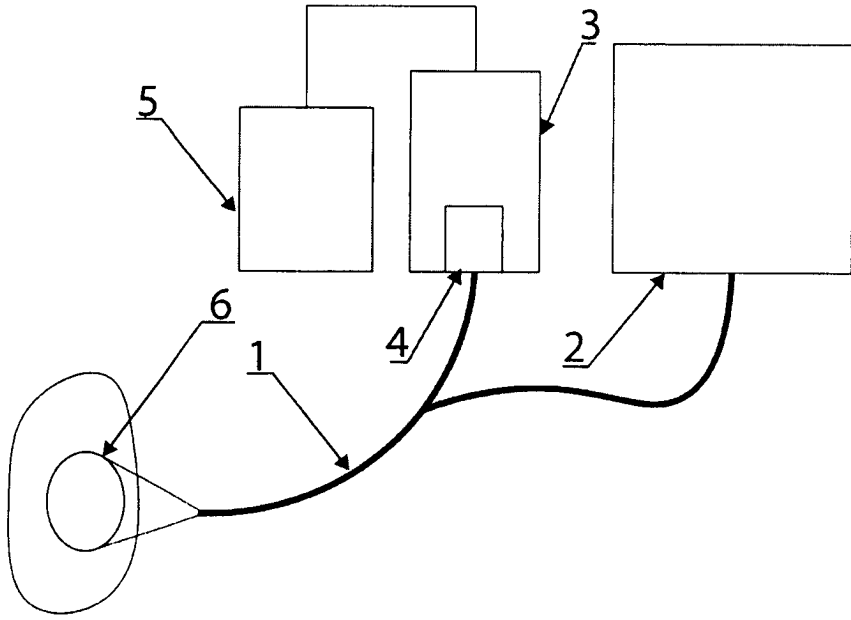
scattered laser radiation, endogenous and exogenous fluorescence of biological tissues excited during photodynamic therapy, which is connected to a personal computer, making it possible in the process of laser irradiation to process the recorded spectra in real time and calculate the fluorescence indices of irradiated biological tissues that change during photodynamic therapy.

EFFECT: application of the invention will increase the efficiency of photodynamic therapy by providing the possibility of simultaneous control of the photodynamic therapy process in real time and simplification in operation.

1 cl, 6 dwg, 1 ex

RU 2 7 7 7 4 8 6 C 1

RU 2 7 7 7 4 8 6 C 1



фиг. 1

RU 2777722 984772 C1

RU 2777486 C1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к медицинским устройствам и может найти применение в клинической практике при проведении процедуры флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

5 Уровень техники

Фотодинамическая терапия успешно применяется во многих областях клинической онкологии. Данная терапия обеспечивает прекращение пролиферативного роста опухоли за счет запуска процессов апоптоза и/или некроза в зоне лазерного воздействия и оказывает иммуномодулирующее действие как местное, так и системное. Для проведения фотодинамической терапии в организм человека вводятся светочувствительные вещества, фотосенсибилизаторы, которые накапливаются преимущественно в опухолевой ткани, которая в дальнейшем подвергается световому воздействию определенной длины волны, в результате которого молекулы фотосенсибилизатора переходят в возбужденное состояние. Энергия возбужденных молекул фотосенсибилизатора передается молекулярному кислороду, присутствующему в клетках биотканей, что приводит к образованию активной формы синглетного кислорода и цитотоксических агентов, разрушающих облучаемые клетки биоткани. В процессе фотодинамической терапии под действием лазерного излучения происходит разрушение фотосенсибилизатора (фотобликинг), который проявляется снижением интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора.

Итоговый цитотоксический эффект от фотодинамической терапии зависит от уровня исходной концентрации фотосенсибилизатора, содержания молекулярного кислорода в опухолевой ткани, а также длины волны, плотности мощности лазерного излучения и времени воздействия на ткань. При этом наличие остаточных опухолевых клеток в области проведения терапии вследствие недостаточного облучения обычно считается одним из самых сильных предикторов рецидива опухоли и нежелательным последствием лечения.

На данный момент интраоперационная эффективность фотодинамической терапии чаще всего оценивается с помощью спектрально-флуоресцентной (RU 2709830 C1, RU 183278 U1, RU 2169590 C1, RU 182170 U1, RU 2657294 C1, RU 35232 U1) и/или видеофлуоресцентной (KR 100853655 B1, JP 6670892 B2, RU 2497558 C1, RU 2641519 C1, RU 2661029 C1, RU 2657294 C1) диагностики по степени фотофотобликинга фотосенсибилизатора. При этом проведение спектрально-флуоресцентной диагностики позволяет с наибольшей точностью оценить концентрацию и химическое состояние фотосенсибилизатора в процессе фотодинамической терапии, что дает возможность корректировать интенсивность лазерного облучения.

Известна установка лазерная электронно-спектральная для проведения спектрально-флуоресцентной диагностики, которая включает в себя лазерный спектральный анализатор, гелий-неоновый источник лазерного излучения с длиной волны 632,8 нм, специальный оптический фильтр для регистрации флуоресценции и рассеянного лазерного излучения, многоканальный волоконно-оптический катетер диаметром 1,5 мм [Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics // LASER PHYSICS-LAWRENCE-. - 2000. - Т. 10. - №. 6. - С. 1188-1207.]. Данное устройство позволяет интраоперационно проводить спектрально-флуоресцентную диагностику исследуемой ткани. Для этого волоконно-оптический катетер устанавливается под прямым углом к исследуемой биоткани в режиме "мягкого контакта". При этом исследование проводится между сеансами фотодинамической терапии.

В патенте RU 2657294 C1 представлено устройство, которое позволяет проводить количественную спектральную оценку флуоресценции и оптических свойств тканей, Данное устройство включает в себя несколько источников света, по крайней мере, один узкополосный источник для возбуждения флуоресценции фотосенсибилизатора и один источник белого света, оптические фильтры, спектрометр и блок управления.

В патенте EP 2335556 B1 представлено устройство для оптической визуализации очагов накопления фотосенсибилизатора, которое включает источник света, устройство для формирования флуоресцентных изображений в видимом диапазоне спектра и эндоскоп.

В патенте RU 183278 U1 представлено устройство для проведения интраоперационной спектрально-флуоресцентной диагностики с использованием методов оптической спектроскопии и нейрофизиологической стимуляции, которое включает спектрометр, полихроматор с волоконно-оптическим вводом излучения, блок регистрации с фотоприемником и программно-аппаратным модулем, узкополосный световой источник для возбуждения флуоресценции и световой источник широкополосного излучения.

В патенте RU 35232 U1 представлено устройство для интраоперационного лазерного спектрально-флуоресцентного контроля и мониторинга процесса фотодинамической терапии. Данное устройство состоит из спектрометра, включающего полихроматор с волоконно-оптическим вводом излучения, блок регистрации, персональный компьютер, лазер и источник света с непрерывным спектром.

В патенте WO 2008089545 A1 представлено устройство для проведения видеофлуоресцентной навигации, состоящее из источника освещения, эндоскопа, одного оптического фильтра, пропускающего излучение и возбуждающее флуоресцентное свечение, например, в диапазоне 390-455 нм, двух цветных видеокамер, устройства обработки и индикации, выполненного с возможностью обработки полученных изображений и вывода суммирующего изображения.

В патенте RU 2661029 C1 представлено устройство для видео-флуоресцентной навигации, которое содержит источник белого света и монохроматический источник излучения с длиной волны 638 нм, оптоволоконное устройство доставки излучения, средство регистрации излучения, оптический видеоадаптер видеокамеры и блок обработки данных.

Недостатками данных устройств являются: отсутствие возможности оценки фотоблинка фотосенсибилизатора непосредственно в процессе фотодинамического воздействия на опухолевую ткань и, следовательно, недостаточно высокая эффективность фотодинамической терапии; технологическая сложность, связанная с наличием двух или более источников излучения для проведения диагностики и терапии.

Известно устройство, которое представлено в патенте RU 2382660 C1 (прототип), позволяющее проводить одновременно видео-флуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию путем облучения опухоли излучением в импульсном режиме с непрерывной регистрацией флуоресцентных изображений с помощью спектрально-селективной камеры. Система содержит блок питания и управления, источник излучения в виде газоразрядной импульсной лампы. При этом на импульсной лампе и камере установлены специальные светофильтры, позволяющие в непрерывном режиме регистрировать флуоресцентные изображения. Работа газоразрядной импульсной лампы и камеры, регистрирующей флуоресцентные изображения, синхронизируется таким образом, что фиксация изображения осуществляется в момент подачи светового импульса, а полученные флуоресцентные изображения отображаются на мониторе персонального компьютера.

Недостатками прототипа являются: 1) отсутствие возможности спектрального разделения регистрируемого флуоресцентного сигнала; 2) низкая эффективность фотодинамической терапии вследствие использования газоразрядной импульсной лампы, которая имеет широкий спектр излучения; 3) технологическая сложность, связанная с необходимостью достижения точной синхронизации работы импульсной лампы и камеры; 4) отсутствие возможности прицельного облучения выделенных участков биотканей; 5) отсутствие технической возможности проведения фотодинамической терапии труднодоступных локализаций опухолевого процесса.

Раскрытие сущности изобретения

Задачей изобретения является создание устройства для проведения прицельной фотодинамической терапии труднодоступных локализаций опухолевого процесса с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора.

Техническим результатом является повышение эффективности фотодинамической терапии за счет обеспечения возможности одновременного контроля и мониторинга процесса фотодинамической терапии в режиме реального времени и упрощения в эксплуатации.

Поставленная задача решается за счет того, что устройство для проведения фотодинамической терапии с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора включает единую волоконно-оптическую систему доставки и регистрации излучения, полупроводниковый источник лазерного излучения в красном диапазоне спектра, портативный спектрометр для регистрации спектров флуоресценции облучаемых тканей, соединенный с персональным компьютером со специальным программным обеспечением, позволяющим оценить изменяющийся в процессе лазерного облучения индекс флуоресценции биотканей, в котором установлен специальный оптический фильтр, ослабляющий интенсивность рассеянного лазерного излучения для проведения спектрально-флуоресцентной диагностики в одном динамическом диапазоне.

Краткое описание чертежей

Описание изобретения поясняется фигурами, где в виде чертежей представлена конструкция устройства:

- на фиг. 1 представлена общая схема предложенного устройства;
- на фиг. 2 изображен внешний вид предложенного устройства;
- на фиг. 3 представлена схема торца волоконно-оптической системы доставки и регистрации излучения;
- на фиг. 4 представлены результаты спектрально-флуоресцентной диагностики Пациента Г., полученные в режиме "мягкого контакта";
- на фиг. 5 представлены изменяющиеся в процессе лазерного облучения спектры флуоресценции патологических зон Пациента Г.;
- на фиг. 6 представлены распределения индексов флуоресценции патологических зон Пациента Г. в процессе лазерного облучения.

Клиническое применение предлагаемого изобретения проводилось в Институте кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России.

Осуществление изобретения

Устройство для проведения фотодинамической терапии с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора работает следующим образом. С помощью волоконно-оптической

системы 1, диаметр которой на торце составляет 1,8 мм, соединенной с полупроводниковым источником лазерного излучения 2 и портативным спектрометром 3, осуществляется доставка лазерного излучения в зону исследования 6. Лазерное излучение, доставляемое в зону исследования оптическим волокном 7 диаметром 600 мкм, запускает фотохимические и фотобиологические процессы в зоне облучения 6, что обеспечивает терапевтический эффект, также одновременно возбуждается флуоресценция фотосенсибилизатора, которая регистрируется тремя оптическими волокнами 8 диаметрами по 200 мкм, подсоединенными к спектрометру 3, в котором установлен специальный оптический фильтр 4, ослабляющий интенсивность рассеянного терапевтического лазерного излучения длиной волны 660 нм для проведения измерений спектров флуоресценции в одном динамическом диапазоне. Регулируемая плотность мощности лазерного излучения на поверхности биоткани может достигать 0,5 Вт/см². Специальное программное обеспечение на персональном компьютере 5 в процессе лазерного облучения в режиме реального времени обрабатывает регистрируемые спектры флуоресценции и рассчитывает индекс флуоресценции в исследуемой области биоткани.

Устройство позволяет оценить фотобличинг фотосенсибилизатора по изменяющейся интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора непосредственно в процессе лазерного облучения опухолевой ткани и, следовательно, контролировать процесс фотодинамической терапии, а наличие только одного источника лазерного излучения упрощает процедуру проведения интраоперационной спектрально-флуоресцентной диагностики и фото динамической терапии.

Устройство позволяет оценить интенсивность флуоресценции эндогенных и экзогенных флуорофоров (фотосенсибилизаторов) в процессе лазерного облучения путем программного спектрального разделения флуоресценции флуорофоров.

Использование источника лазерного излучения в красном диапазоне спектра, соответствующего одному из пиков поглощения фотосенсибилизатора, способствует терапии наиболее глубокозалегающих очагов накопления фотосенсибилизатора.

Применение в устройстве волоконной системы для доставки терапевтического излучения и регистрации флуоресцентного излучения позволяет проводить контролируемую прицельную фотодинамическую терапию труднодоступных локализаций опухолевого процесса с применением эндоскопических систем, при этом использование трех диагностических оптических волокон вокруг терапевтического позволяет менять угол наклона волоконно-оптической системы по отношению к поверхности.

Предлагаемое изобретение иллюстрируется нижеприведенным примером.

Пример. Пациентка Г. 31 год с дисплазией шейки матки (CIN 1). Диагноз по МКБ-10 при поступлении в Онкологическое отделение противоопухолевой терапии - D26.0, другие доброкачественные новообразования шейки матки. С целью остановить дальнейшее прогрессирование предракового процесса проведена фотодинамическая терапия с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда Фоторан Е6 (ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»). До проведения процедуры фотодинамической терапии пациенту внутривенно капельно вводят раствор фотосенсибилизатора Фоторан Е6 из расчета 1 мг/кг. Спустя 3 часа после внутривенного введения фотосенсибилизатора гинекологическое зеркало по типу Куско устанавливается во влагалище для проведения диагностических и терапевтических процедур на шейке матки.

Торец волоконно-оптической системы устройства для проведения фотодинамической терапии с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля

фотобличинга фотосенсибилизатора в режиме "мягкого контакта" устанавливается на поверхности исследуемых биотканей. Источник лазерного излучения включается в красном диапазоне спектра. Лазерное излучение мощностью 5-10 мВт доставляется в зону исследования с помощью оптического волокна диаметром 600 мкм. Портативный спектрометр регистрирует рассеянное лазерное излучение и флуоресцентное излучение с помощью трех диагностических оптических волокон. При помощи программного обеспечения в режиме реального времени рассчитывается индекс флуоресценции в исследуемой области биоткани. Осуществляют поиск очагов накопления фотосенсибилизатора в биоткани. У пациента после проведения спектрально-флуоресцентной диагностики были выявлены 2 патологические зоны диаметром 1,5 см (см. фиг. 4), которые в дальнейшем были подвергнуты фотодинамическому воздействию лазерного излучения. Далее торец волоконно-оптической системы устанавливается на определенном расстоянии от биоткани для получения пятна лазерного излучения диаметром 1,5 см, и в патологические зоны поочередно подается лазерное излучение мощностью 1 Вт. Одновременно регистрируются спектры флуоресценции облучаемых областей биотканей (см. фиг. 5), и с помощью программного обеспечения рассчитывается распределение индекса флуоресценции в процессе лазерного облучения (см. фиг. 6).

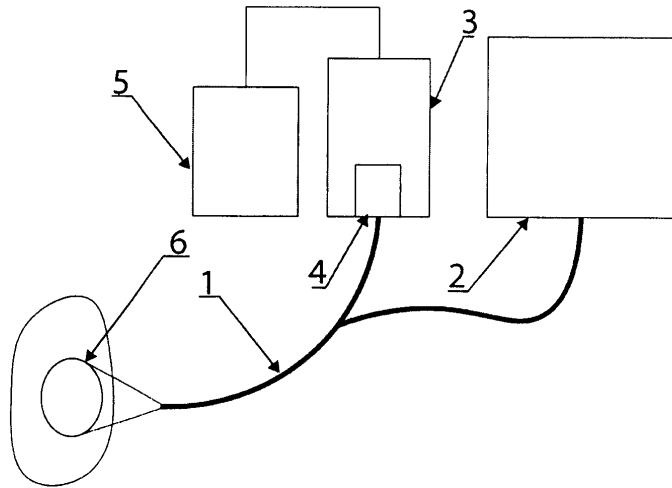
Суммарная плотность энергии в каждой зоне облучения составила 200 Дж/см^2 , при этом фотобличинг фотосенсибилизатора составил более 60%. Было выявлено, что в зоне 2 на 150 секунде лазерного облучения наблюдалось увеличение индекса флуоресценции, что было вызвано притоком крови в зоне лазерного воздействия. Спустя 3 месяца после фотодинамической терапии морфологическое исследование материалов биопсии шейки матки подтвердило полную регрессию патологически измененных тканей. Также у пациента не наблюдались ранее выявленные типы вируса папилломы человека, и не было противопоказаний для планирования беременности.

Таким образом, предлагаемое устройство для проведения фотодинамической терапии с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора позволяет прицельно облучать выделенные зоны патологической биоткани с возможностью одновременной оценки фотобличинга фотосенсибилизатора в процессе лазерного облучения, что повышает эффективность проводимой терапии.

(57) Формула изобретения

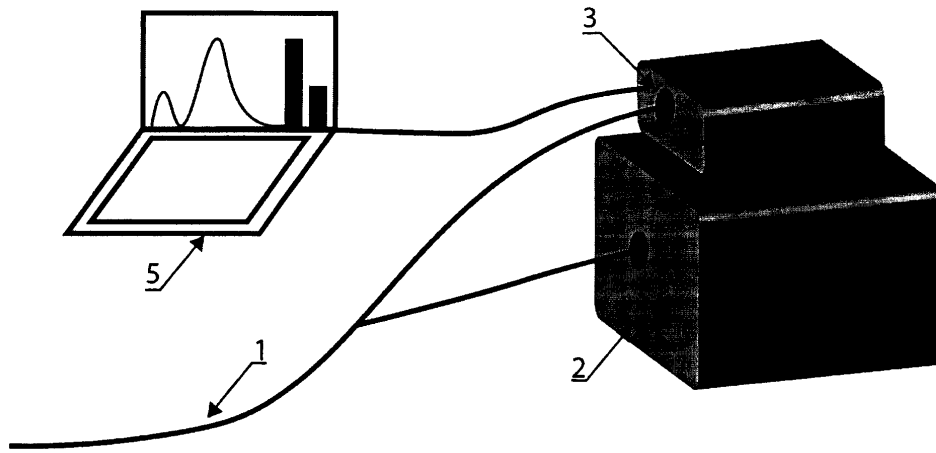
Устройство для проведения фотодинамической терапии с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора, включающее единую волоконно-оптическую систему диаметром 1,8 мм, состоящую из оптического волокна диаметром 600 мкм для доставки лазерного излучения к поверхности биоткани и трех оптических волокон с диаметром каждого по 200 мкм для регистрации флуоресцентного излучения и рассеянного лазерного излучения, соединенную с полупроводниковым лазером с возможностью регулирования мощности лазерного излучения и портативным спектрометром со встроенным оптическим фильтром для регистрации в одном динамическом диапазоне рассеянного лазерного излучения, эндогенной и экзогенной флуоресценции биотканей, возбуждаемой при проведении фотодинамической терапии, который соединен с персональным компьютером, позволяющим в процессе лазерного облучения в режиме реального времени обрабатывать регистрируемые спектры и рассчитывать изменяющиеся в процессе фотодинамической терапии индексы флуоресценции облучаемых биотканей.

1

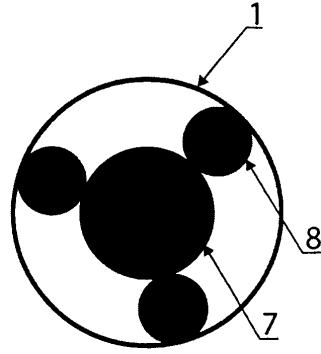


фиг. 1

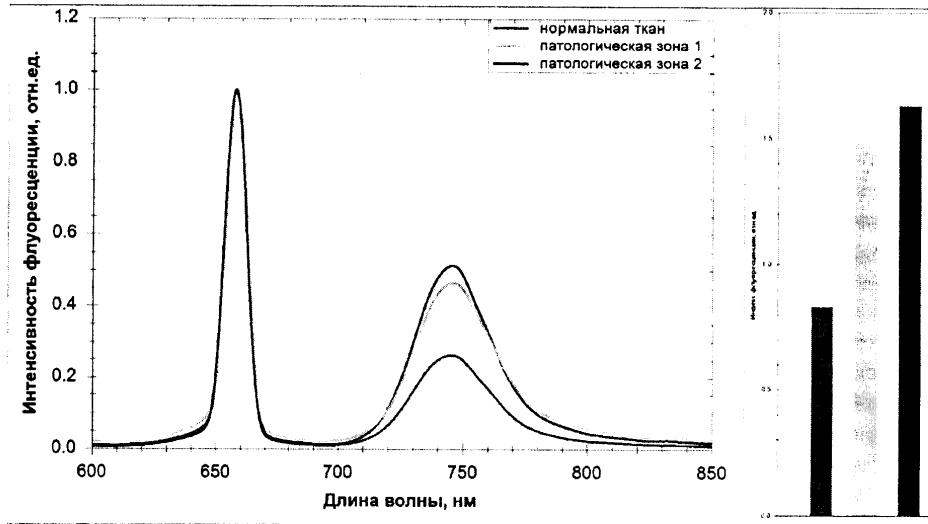
2



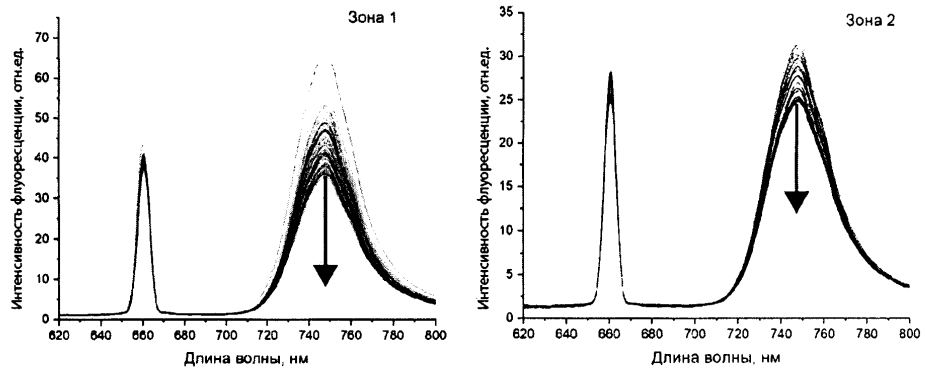
фиг. 2



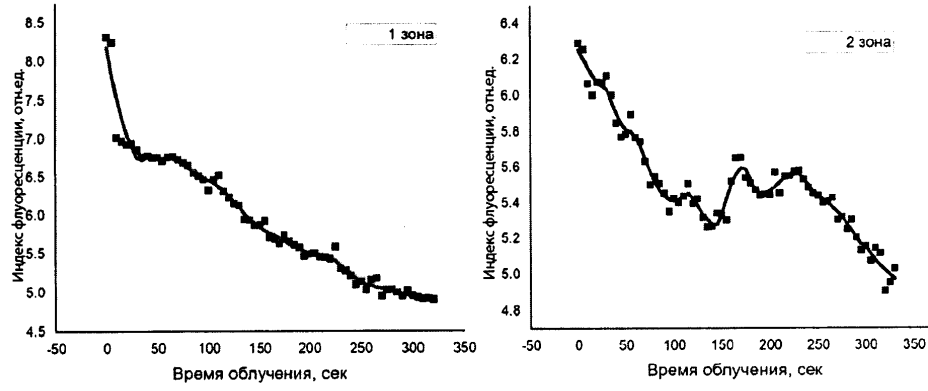
фиг. 3



фиг. 4



фиг. 5



фиг. 6