



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU⁽¹¹⁾ **2 219 921**⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/195, 47/06, 47/30,**
A 61 P 35/00

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002109180/15, 10.04.2002
(24) Дата начала действия патента: 10.04.2002
(46) Опубликовано: 27.12.2003
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: O.Peng, K.Berg, J.Photochew. Photobiol, 1997, v.65, p.235. RU 97116716 A, 10.07.1999. RU 99117522 A, 10.06.2001. RU 2123338 C1, 20.12.1998.

Адрес для переписки:
123995, Москва, ГСП-5, Б. Садовая ул., 1,
к.4, ФГУП "ГНЦ "НИОПИК"

(72) Автор(ы):
Ворожцов Г.Н.,
Давыдов А.Б.,
Кузьмин С.Г.,
Лощенов В.Б.,
Лужков Ю.М.,
Лукьянец Е.А.,
Харнас С.С.,
Хромов Г.Л.

(73) Патентообладатель(ли):
Федеральное государственное унитарное
предприятие "Государственный научный центр
"Научно-исследовательский институт
органических полупродуктов и красителей"

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И НЕОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а более конкретно оно касается средства для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии (ФДТ) на основе просенсibilизатора - гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Средство представляет собой гидрохлорид 5-АЛК, иммобилизованный в биорастворимом полимере, который содержит смесь гидрофильных и липофильных модифицирующих компонентов, вкусовую добавку, и оно представляет собой буккальную пластинку следующего состава, мас. %: гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты 31-55; полимер биорастворимый 35-50; липофильный компонент 3-11; гидрофильный компонент 2-8; вкусовая добавка 3-6. В качестве биорастворимого полимера используют сополимер винилпирролидона, этилакрилата и акриламида,

характеризующийся соотношением исходных мономеров (мас. %) - 20:20:60 соответственно и молекулярной массой 200 тыс. - 1 млн дальтон. В качестве липофильной добавки используют дисперсии гидрогенизированных жиров, масла ментолового, или масла какао, или их смеси. В качестве гидрофильной добавки используют глицерин или полиэтиленоксид с молекулярной массой 600-4000 дальтон или их смеси. В качестве вкусовых добавок используют сахарин, сукарин кальция, аспартам или их смеси. Предлагаемое средство обеспечивает трансмукозный транспорт гидрохлорида 5-АЛК в артериальную и лимфатическую системы организма, что способствует его селективности в новообразованиях при значительном снижении его концентрации в нормальных тканях и эффективности диагностики и ФДТ. 4 з.п. ф-лы.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 219 921** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/195, 47/06, 47/30,**
A 61 P 35/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002109180/15, 10.04.2002**

(24) Effective date for property rights: **10.04.2002**

(46) Date of publication: **27.12.2003**

Mail address:

**123995, Moskva, GSP-5, B. Sadovaja ul., 1,
k.4, FGUP "GNTs "NIOPIK"**

(72) Inventor(s):

**Vorozhtsov G.N.,
Davydov A.B.,
Kuz'min S.G.,
Loshchenov V.B.,
Luzhkov Ju.M.,
Luk'janets E.A.,
Kharnas S.S.,
Khromov G.L.**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe
predpriyatje "Gosudarstvennyj nauchnyj
tsentr "Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej"**

(54) **AGENT FOR FLUORESCENT DIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY ON
ONCOLOGICAL AND NON-ONCOLOGICAL DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology. SUBSTANCE: invention relates to agent for fluorescent diagnosis and photodynamic therapy based on using 5-aminolevulinic acid hydrochloride as a prosensitizing agent. Agent represents 5-aminolevulinic acid hydrochloride immobilized on biosoluble polymer that comprises a mixture of hydrophilic and lipophilic modifying components and a taste supplement. Agent represents buccal plate of the following composition, wt. -%: 5-aminolevulinic acid hydrochloride, 31-55; biosoluble polymer, 35-50; lipophilic component, 3-11; hydrophilic component, 2-8; taste supplement, 3-6. As a biosoluble polymer copolymer of vinylpyrrolidone, ethyl acrylate and acrylamide is used that is characterized by ratio

of the parent monomers, wt.-% = 20:20:60, respectively, and molecular mass 200 000 1 000 000 Da. As a lipophilic addition the dispersions of hydrogenated fats, menthol oil, cacao oil or their mixtures are used. As a hydrophilic addition glycerol or polyethylene oxide with molecular mass 600- 4 000 Da or their mixtures are used. As taste supplements saccharin, calcium succaryl, aspartam or their mixtures are used. Proposed agent provides transmucose transport of 5-aminilevulnic acid hydrochloride in arterial and lymphatic systems of body that promotes to its selectivity for neoplasms in significant reducing its concentration in normal tissues, effectiveness of diagnosis and PhDTh. EFFECT: enhanced effectiveness and valuable medicinal properties of agent. 5 cl, 8 ex

RU 2 2 1 9 9 2 1 C 1

RU 2 2 1 9 9 2 1 C 1

Настоящее изобретение относится к медицине, а более конкретно оно касается средства для флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических и неонкологических заболеваний на основе просенсibilизатора - гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК).

5 Известны составы, применяемые для введения в диагностируемые участки организма гидрохлорида 5-АЛК (фирменное название российского препарата Аласенс), производитель ФГУП "ГНЦ "НИО-ПИК". Это либо растворы для перорального, ингаляционного или внутривещного введения, либо мази [Q.Peng, K. Berg J. Photo-chem.& Photobiol. 1997. v.65, p.235].

10 Недостатками известных составов являются: для пероральных растворов необходимость введения заведомо завышенных доз препарата, что обусловлено инактивирующим разрушающим действием сред желудочно-кишечного тракта, а также потерей активности препарата при первичном прохождении печени, для мазей - плохая биодоступность лекарственных форм и возможность применения только для наружных
15 поверхностей.

Задачей предлагаемого изобретения было создание такого средства для ФД и ФДТ на основе просенсibilизатора гидрохлорида 5-АЛК, которое было бы эффективным при снижении интегральной дозировки препарата 5-АЛК.

Указанная задача решается путем создания средства на основе 5-АЛК, в котором
20 гидрохлорид 5-АЛК иммобилизован в биорастворимом полимере, содержащем смесь гидрофильных и липофильных модифицирующих компонентов и вкусовую добавку, и представляющего собой буккальную пластинку следующего состава, мас. %:

Гидрохлорид 5-АЛК - 31-55

Полимер биорастворимый - 35-50

25 Липофильный компонент - 3-11

Гидрофильный компонент - 2-8

Вкусовая добавка - 3-6

30 Создание средства в буккальной форме обеспечивает при его применении трансмукозный транспорт гидрохлорида 5-АЛК в артериальную и лимфатическую системы организма. При этом пути введения препарата достигается его селективность в новообразованиях при значительном снижении его концентрации в нормальных тканях.

Задача решается также тем, что буккальная форма изготавливается из гидрофильного биорастворимого сополимера в виде пластинки. За счет достаточно высокой гидрофильности полимера пластинка обладает аутоадгезией к слизистой оболочке полости
35 рта и не требует дополнительных средств фиксации.

Биорастворимый полимер, в котором иммобилизован гидрохлорид 5-АЛК, представляет собой сополимер винилпирролидона, этилакрилата и акриламида, характеризующийся соотношением исходных мономеров, мас.% 20:20:60 и молекулярной массой 200 тыс. -1 млн дальтон. Этот полимер получают путем совместной полимеризации N-
40 винилпирролидона, акриламида и этилакрилата [Давыдов О.Б., Хромов Г.Л. "Совместная полимеризация виниловых гетероциклических мономеров и производных акриловой кислоты при получении биорастворимых полимеров". Труды XVIII Всесоюзной конференции по высокомолекулярным соединениям. Казань, 1973 г., с.19].

Задача решается также тем, что для улучшения транспорта препарата через липидные
45 мембраны мукозы в состав буккальной полимерной пластины введен липофильный компонент, представляющий собой дисперсии жиров, например, гидрогенизированных жиров, масла какао или ментолового масла, или их смесей. Одновременно, с целью повышения пластичности буккальной полимерной пластинки введен гидрофильный компонент, например, глицерин или полиэтиленоксид с молекулярной массой от 600 до
50 4000 дальтон.

Для улучшения органолептических свойств в готовую лекарственную форму вводят добавку сахарозаменителя из группы: сахарин, аспартам, сукарин кальция. Введение именно этих добавок позволит применять предлагаемое буккальное средство у пациентов с

диабетом.

Нижеприведенные примеры иллюстрируют предлагаемое изобретение.

Пример 1.

В смеситель-миксер последовательно загружают 135 г растворителя (смесь этилового спирта, хлороформа и воды в соотношении 60:33:7% по массе), 11,0 г предварительно приготовленной смеси жиров (масла какао и масла ментолового в соотношении 50:50% по массе) и перемешивают в течение 5 мин. Затем добавляют 3,0 г полиэтиленоксида (молекулярная масса 2000 дальтон), 3,0 г сахарина, 45,0 г гидрохлорида 5-АЛК, перемешивают 10 мин, загружают 38,0 г полимера биорастворимого (сополимер винилпирролидона, этилакрилата и акриламида в соотношении 20:20:60% по массе с молекулярной массой 210 тыс. дальтон).

Массу перемешивают в течение 3 ч, не допуская повышения температуры выше 45°C. Из образовавшегося пластизоля получают пластину или ленту расчетной толщины, удаляют растворители и формуют лечебное средство в виде полимерных пластинок заданного размера и массы. Содержание гидрохлорида 5-АЛК в единичной пластинке массой 0,15 г составляет 0,075 г, что соответствует составу, мас. %:

Гидрохлорид 5-АЛК - 45,0

Полимер биорастворимый - 38,0

Масло какао и масло ментоловое - 11,0

Полиэтиленоксид - 3,0

Сахарин - 3,0

Пример 2.

В смеситель-миксер последовательно загружают 120 г растворителя (смесь этилового спирта, хлороформа и воды в соотношении 60:33:7% по массе), 4,7 г предварительно приготовленной смеси жиров (масла какао и масла ментолового в соотношении 70:30% по массе) и перемешивают в течение 5 мин. Затем добавляют 8,0 г полиэтиленоксида (молекулярная масса 600 дальтон), 6,0 г аспартама и 31,3 г гидрохлорида 5-АЛК, перемешивают 10 мин и загружают 50,0 г полимера биорастворимого (сополимера винилпирролидона, этилакрилата и акриламида в соотношении 20: 20: 60) с молекулярной массой 670 тыс. дальтон. Массу перемешивают в течение 3 ч, не допуская повышения температуры выше 45°C. Из образовавшегося пластизоля получают пластину или ленту расчетной толщины, удаляют растворители и формуют лечебное средство в виде полимерных пластинок заданного размера и массы. Содержание гидрохлорида 5-АЛК в единичной пластинке массой 0,15 г составляет 0,050 г, что соответствует составу, мас. %:

Гидрохлорид 5-АЛК - 31,3

Полимер биорастворимый - 50,0

Масло какао и масло ментоловое - 4,7

Полиэтиленоксид - 8,0

Аспартам - 6,0

Пример 3.

В смеситель-миксер последовательно загружают 100 г растворителя (смесь этилового спирта, хлороформа и воды в соотношении 60:33:7% по массе), 3,0 г масла какао и перемешивают 5 мин, затем добавляют 2,0 г полиэтиленоксида (молекулярная масса 4 тыс. дальтон), 5,0 г аспартама, 55,0 г гидрохлорида 5-АЛК, перемешивают 10 мин и загружают 35,0 г сополимера винилпирролидона, этилакрилата и акриламида в соотношении 20:20:60 с молекулярной массой 930 тыс. дальтон. Массу перемешивают в течение 3 ч, не допуская повышения температуры выше 45°C. Из образовавшегося пластизоля получают пластину или ленту расчетной толщины, удаляют растворители и формуют лечебное средство в виде полимерных пластинок заданного размера и массы. Содержание гидрохлорида 5-АЛК в единичной пластинке массой 0,185 г составляет 0,10 г Состав пластинки, мас. %:

Гидрохлорид 5-АЛК - 55,0

Полимер биорастворимый - 35,0

Масло какао - 3,0

Полиэтиленоксид - 2,0

Аспартам - 5,0

Пример 4.

В смеситель-миксер последовательно загружают 135 г растворителя (смесь этилового
5 спирта, хлороформа и воды в соотношении 60:33:7% по массе), 7,0 г
гидрогенизированного жира и перемешивают в течение 5 мин. Затем добавляют 3,0 г
глицерина, 3,0 г смеси сукарила кальция и аспартама (соотношение 1:2 по массе), 50,0
г гидрохлорида 5-АЛК, перемешивают 10 мин и загружают 37,0 г полимера
биорастворимого (молекулярная масса 510 тыс. дальтон). Массу перемешивают в течение
10 3 ч, не допуская повышения температуры выше 45°C. Из образовавшегося пластизоля
получают пластину или ленту расчетной толщины, удаляют растворители и формуют
лечебное средство в виде полимерных пластинок заданного размера и массы. Содержание
гидрохлорида 5-АЛК в единичной пластинке 0,10 г при содержании ингредиентов в
единичной пластинке, мас. %:

15 Гидрохлорид 5-АЛК - 50,0

Полимер биорастворимый - 37,0

Гидрогенизированный жир - 7,0

Глицерин - 3,0

Смесь сукарила кальция и аспартама - 3,0

20 Пример 5.

В смеситель-миксер последовательно загружают 120 г растворителя (смесь этилового
спирта, хлороформа и воды в соотношении 60:33:7% по массе), 5,0 г предварительно
приготовленной смеси жиров: жира гидрогенизированного и масла ментолового (в
соотношении 50:50% по массе) и перемешивают в течение 5 мин. Затем добавляют 6,0 г
25 смеси глицерина с полиэтиленоксидом (молекулярная масса 1000 дальтон) в соотношении
50:50% по массе, 3,0 г сукарила кальция, 40,0 г гидрохлорида 5-АЛК, перемешивают 10
мин и загружают 46,0 г полимера биорастворимого (молекулярная масса 730 тыс.
дальтон). Массу перемешивают в течение 3 ч, не допуская повышения температуры выше
45°C. Из образовавшегося пластизоля получают пластину или ленту расчетной толщины,
30 удаляют растворители и формуют лечебное средство в виде полимерных пластинок
заданного размера и массы. Содержание гидрохлорида 5-АЛК в единичной пластинке
составляет 0,075 г, содержание ингредиентов следующее, мас. %:

Гидрохлорид 5-АЛК - 40,0

Полимер биорастворимый - 46,0

35 Смесь жира гидрогенизированного и масла ментолового - 5,0

Смесь глицерина с полиэтиленоксидом - 6,0

Сукарин кальция - 3,0

Примеры на применение средства

Пример 6.

40 Пациенту О., 48 лет, История болезни 42135, с предварительным диагнозом:

Центральный рак левого нижнедолевого бронха, апплицировали под язык две пластинки с
гидрохлоридом 5-АЛК по 0,075 г препарата состава по примеру 1 в каждой пластинке.
Полное рассасывание средства произошло через 40-45 мин.

45 Через 3 часа пациенту была проведена эндоскопическая флуоресцентная диагностика с
предварительной регистрацией спектров флуоресценции с кожи предплечья и слизистой
верхней губы. При проведении фибробронхоскопии в просвете правого нижнедолевого
бронха обнаружена опухоль с преимущественно экзофитной формой роста, обильно
кровооточающая при взятии щипцевой биопсии. При спектроскопии с поверхности опухоли и с
биоптата получены пики повышенной интенсивности флуоресценции протопорфина (ПП)
50 IX, в три раза превышающие таковые по сравнению с интактными участками
трахеобронхиального дерева. При дальнейшей морфологической верификации диагноз
рака был подтвержден. Снижение дозы 5-АЛК с 1,5 г (per os) до 150 мг (трансмукозно)
не снижало диагностической контрастности в исследуемых тканях, а следовательно, и

содержания ПП в диагностируемых тканях.

Пример 7.

Больная П., 45 лет, Истории болезни 48739, поступила в клинику 07.12.01 с жалобами на боли и тяжесть в эпигастрии после еды. Из анамнеза считает себя больной в течение полугода. Лечилась самостоятельно с помощью диеты без эффекта. Поступила в клинику для обследования.

При обследовании в клинике - общеклинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови - без изменений.

УЗИ органов брюшной полости - органических изменений не выявлено.

При рентгенографии - в верхней трети желудка депо бария 1,5 см.

При ЭГДС - в желудке в теме по задней стенке к малой кривизне рубцующееся изъязвление овальной формы 2,5 x 1,0 см, дно покрыто фибрином.

При флуоресцентной диагностике гидрохлоридом 5-АЛК в буккальной форме (300 мг) в виде пластинок состава по примеру 2 выявлена одна точка в проксимальном краю дефекта, где коэффициент диагностической контрастности 5,3. По данным гистологического обследования биопсийного материала, взятого прицельно из этой точки, - картина активного хронического гастрита с явлениями дисплазии II и III степени.

Больной была проведена консервативная терапия с хорошим эффектом, язва зарубцевалась. Рекомендовано эндоскопическое наблюдение раз в полгода.

Пример 8.

Пациенту Я., 35 лет, История болезни 10125 с диагнозом: Рецидив опухоли в терминальном отделе пищевода, состояние после гастроэктомии, был дан гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты в буккальной форме (4 пластинки состава по примеру 5 по 75 мг прикреплены на десну). Флуоресцентную диагностику проводили через 2 ч после приема препарата. При этом отмечалось превышение концентрации ПП IX в опухоли по сравнению с нормальной тканью в 16 раз, таким образом была достигнута терапевтическая концентрация. Проведена ФДТ: облучение терапевтическим лазером $\lambda=630$ нм, энергетическая доза 100 Дж/см². При повторной ЭГДС через 7 дней отмечена некротизация опухоли.

Формула изобретения

1. Средство для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических и неонкологических заболеваний на основе просенсибилизатора - гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты, отличающееся тем, что гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты иммобилизован в биорастворимом полимере, который содержит смесь гидрофильных и липофильных модифицирующих компонентов и вкусовую добавку, и представляющее собой буккальную пластинку следующего состава, мас. %:

Гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты 31 - 55

Полимер биорастворимый 35 - 50

Липофильный компонент 3 - 11

Гидрофильный компонент 2 - 8

Вкусовая добавка 3 - 6

2. Средство по п.1, отличающееся тем, что полимер биорастворимый представляет собой тройной сополимер N-винилпирролидона, этилакрилата и акриламида (соотношение мономеров (в мас.%) 20:20:60) с молекулярной массой 200 тыс. - 1 млн дальтон.

3. Средство по пп.1 и 2, отличающееся тем, что в качестве липофильного компонента оно содержит дисперсию жиров, например, гидрогенизированные жиры, масло какао, ментоловое масло или их смеси.

4. Средство по пп.1 - 3, отличающееся тем, что в качестве гидрофильного компонента оно содержит глицерин или полиэтиленоксид с молекулярной массой 600-4000 дальтон или их смеси.

5. Средство по пп.1 - 4, отличающееся тем, что в качестве вкусовой добавки оно содержит сахарин, сукарил кальция, аспартам или их смеси.