



(51) МПК

A61K 9/127 (2006.01)*A61K 31/555* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2004106575/15, 09.03.2004**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.03.2004(43) Дата публикации заявки: **27.08.2005**(45) Опубликовано: **20.03.2006 Бюл. № 8**(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **RU 2193563 C2, 27.11.2002. RU 2097038
C1, 27.11.1997. RU 2145221 C1, 10.02.2000.
RU 2183635 C2, 20.06.2002. RU 2233678 C2,
10.08.2004.**

Адрес для переписки:

**123995, Москва, ГСП-5, ул. Б. Садовая, 1,
корп.4, ФГУП "ГНЦ "НИОПИК"**

(72) Автор(ы):

**Барышников Анатолий Юрьевич (RU),
Ворожцов Георгий Николаевич (RU),
Кубасова Ирина Юрьевна (RU),
Кузьмин Сергей Георгиевич (RU),
Лужков Юрий Михайлович (RU),
Лукьянец Евгений Антонович (RU),
Меерович Геннадий Александрович (RU),
Оборотова Наталья Александровна (RU),
Орлова Ольга Львовна (RU),
Полозкова Алевтина Павловна (RU),
Смирнова Зоя Сергеевна (RU)**

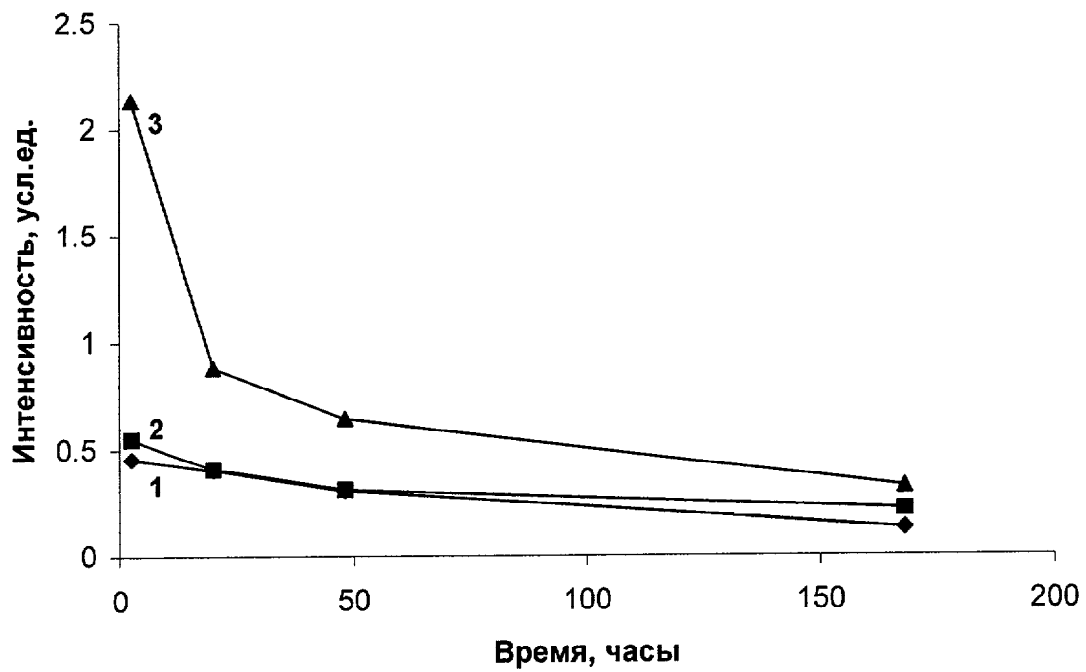
(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное Государственное унитарное
предприятие "Государственный научный центр
"Научно-исследовательский институт
органических полупродуктов и красителей"
(ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") (RU)****(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И СПОСОБ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, к средствам для фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований и других заболеваний, а также к лекарственным средствам на их основе. Изобретение касается липосомальной формы фотосенсибилизатора для ФДТ на основе сульфированного фталоцианина оксиалюминия, представляющей собой композицию из липидов (лецитина и холестерина) и фотосенсибилизатора при их соотношении (14-16):1, а также способа

проведения фотодинамической терапии с ее использованием. Предлагаемая лекарственная форма фотосенсибилизатора обладает высокой селективностью накопления в опухоли по сравнению с нормальной тканью, имеет высокую скорость выведения из нормальных тканей, обеспечивает глубокое терапевтическое воздействие на опухолевые ткани, нетоксична и перспективна для применения в онкологии и других областях медицины. 2 н. и 1 з.п. ф-лы, 2 табл., 1 ил.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)*A61K 31/555* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004106575/15, 09.03.2004**(24) Effective date for property rights: **09.03.2004**(43) Application published: **27.08.2005**(45) Date of publication: **20.03.2006 Bull. 8**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Baryshnikov Anatolij Jur'evich (RU),
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),
Kubasova Irina Jur'evna (RU),
Kuz'min Sergej Georgievich (RU),
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),
Luk'janets Evgenij Antonovich (RU),
Meerovich Gennadij Aleksandrovich (RU),
Oborotova Natal'ja Aleksandrovna (RU),
Orlova Ol'ga L'vovna (RU),
Polozkova Alevtina Pavlovna (RU),
Smirnova Zoja Sergeevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe Gosudarstvennoe unitarnoe
predpriyatie "Gosudarstvennyj nauchnyj
tsentr "Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej"
(FGUP "GNTs "NIOPIK") (RU)**

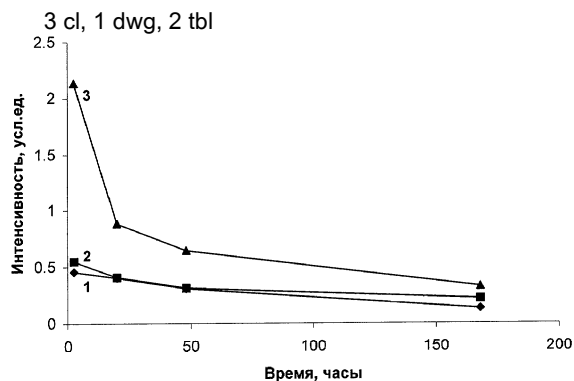
(54) MEANS AND METHOD FOR APPLYING PHOTODYNAMIC THERAPY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves applying liposome-enclosed photosensitizer form for administering photodynamic therapy based on sulfonated phthalocyanine of oxaluminum representing a lipid combination (lecithin and cholesterol) and photosensitizer taken in (14-16):-:1 proportion.

EFFECT: high selectiveness of photosensitizer formulation accumulation in tumor tissue; high discharge rate from intact tissues; deep therapeutic action; low toxicity.



Настоящее изобретение относится к медицине, а более конкретно к фотосенсибилизаторам для фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований и других заболеваний и лекарственным формам на их основе.

5 Метод ФДТ основан на использовании препаратов - фотосенсибилизаторов, которые вводятся в организм в той или иной лекарственной форме. При последующем световом, например лазерном, облучении патологического участка накопившиеся в нем молекулы фотосенсибилизатора катализируют образование цитотоксических агентов, в частности молекул синглетного кислорода, разрушающих опухолевые клетки.

10 Известны лекарственная форма фотосенсибилизатора "Фотосенс" на основе сульфированного фталоцианина оксиалюминия в виде его водного раствора с максимумом поглощения 675 нм (Е.А.Лукьянец. Новые сенсбилизаторы для фотодинамической терапии. Росс. хим. журнал, 42(5), 9-16, 1998) и способ проведения ФДТ с ее использованием, включающий внутривенное введение лекарственной формы с последующим облучением через определенное время в соответствии с выбранной

15 тактикой лечения (В.В.Соколов, Е.Ф.Странадко, Н.Н.Жаркова, Р.И.Якубовская, Е.В.Филоненко, Т.А.Астраханкина. Вопросы онкологии, 41, 134-138 (1995).

Эта лекарственная форма «Фотосенса» и способ проведения фотодинамической терапии являются наиболее близкими аналогами предлагаемым в настоящей заявке лекарственной формы фотосенсибилизатора и способа проведения ФДТ.

20 Недостатками известной лекарственной формы фотосенсибилизатора «Фотосенса» и способа проведения ФДТ являются невысокая селективность накопления «Фотосенса» в опухоли по отношению к коже и нормальным тканям, которая, как правило, не превышает значения 2, следствием чего является значительная концентрация этого фотосенсибилизатора в нормальных тканях, а также недостаточная скорость его

25 выведения из них. Эти недостатки снижают эффективность лечения, а также вызывают высокую кожную чувствительность к прямому солнечному свету, осложняющую жизнь пациента в течение длительного времени после проведения ФДТ.

Задачей настоящего изобретения является создание средства для ФДТ на основе сульфированного фталоцианина оксиалюминия с повышенной фотодинамической

30 эффективностью, селективностью накопления в опухолевых тканях и скоростью выведения из нормальных тканей.

Указанная задача решается тем, что предлагается средство, представляющее собой водорастворимую липосомальную композицию на основе липидов лецитина и холестерина и фотосенсибилизатора на основе сульфированного фталоцианина оксиалюминия при

35 молярном соотношении "общий липид": фотосенсибилизатор = 14-16:1.

Указанная задача решается также тем, что в предлагаемой липосомальной композиции липиды лецитин и холестерин взяты в молярном соотношении (1,8-2,2):1.

Указанная задача решается тем, что в способе проведения фотодинамической терапии путем введения фотосенсибилизатора на основе сульфированного фталоцианина

40 алюминия в качестве фотосенсибилизатора используют средство по п.1 или п.2.

Липосомальная форма "Фотосенса" получалась методом Бенгема (Bangham) (Liposomes: a practical approach, in D. Rickwood and B.D. Hames (eds.) Practical Approach Series, Oil Press at Oxford University Press, Oxford, 1990; Preparation of liposomes, in G.Gregoriadis (ed.), Liposome technology, Vol.1, CRC Press, Boca Raton, FL, 1984),

45 редиспергированием тонкой липидной пленки, образованной упариванием в вакууме на роторном испарителе спиртового раствора липидов, водным раствором "Фотосенса". Средний размер липосом, измеренный на приборе Submicron Particle Sizer NICOMP-380, после экструзии на приборе Mini-Extruder через поликарбонатные мембраны с диаметром пор 100 нм составлял в среднем 200 нм. Смесь липидов включала лецитин и холестерин в

50 молярном соотношении (1,8-2,2):1, а молярное соотношение "общий липид": фотосенсибилизатор составляло (14-16):1. Уменьшение размеров липосом осуществлялось методами ультразвуковой соникации и экструзии.

Сущность изобретения поясняется чертежом.

На чертеже приведены интенсивности флуоресценции "Фотосенса" в коже мышей от времени после введения в дозе 1 мг/кг в липосомальной лекарственной форме и дозах 1 мг/кг и 4 мг/кг в стандартной лекарственной форме в виде водного раствора, где:

- 1 - введение в дозе 1 мг/кг в липосомальной лекарственной форме,
- 2 - введение в дозе 1 мг/кг в стандартной лекарственной форме,
- 3 - введение в дозе 4 мг/кг в стандартной лекарственной форме.

Ниже приведены примеры, иллюстрирующие настоящее изобретение.

Пример 1. Получение липосомальной формы "Фотосенса".

Навеску холестерина (0.015 г) растворяли в пяти миллилитрах 95%-ного этилового спирта и к полученному раствору приливали 10 мл 1%-ного раствора лецитина.

Содержимое колбы перемешивали и упаривали на ротаторном испарителе в вакууме при 30-37°C до образования липидной пленки. В колбу с липидной пленкой добавляли 5 мл 0,1%-ного водного раствора "Фотосенса", содержащего дополнительно 10 мл 4 % сахарозы, и взбалтывали в ультразвуковой ванне до полного смывания пленки со стенок колбы и образования липосом. В соответствии с молекулярными массами входящих в липосомы компонентов, молярное соотношение между лецитином и холестерином составляло 2,07:1, а соотношение «общий липид»:фотосенсибилизатор 15,3:1.

Полученные липосомы уменьшали в размерах экструзионным методом на приборе Mini-Extruder. Размер полученных липосом, измеренный на приборе Submicron Particle Sizer NICOMP-380, составлял 190 ± 10 нм.

Пример 2. Сравнительные исследования фотодинамической эффективности "Фотосенса" в липосомальной лекарственной форме и водном растворе.

Исследования проводились на 4 группах мышей F1 с опухолью Эрлиха (ELD) по 7 особей в группе.

Первой группе мышей введена в хвостовую вену липосомальная лекарственная форма "Фотосенса" (Пример 1) в дозе 1 мг/кг массы животного.

Второй группе мышей введена в хвостовую вену стандартная лекарственная форма "Фотосенса" в виде водного раствора в дозе 1 мг/кг массы животного.

Третьей группе мышей введена в хвостовую вену стандартная лекарственная форма "Фотосенса" в виде водного раствора в дозе 4 мг/кг массы животного.

Четвертая группа мышей - контрольная.

Через 24 часа после введения фотосенсибилизатора опухоли облучались излучением лазера с длиной волны 670 нм с плотностью мощности излучения 150 мВт/см^2 и плотностью дозы облучения 90 Дж/см^2 . Оценку эффективности ФДТ проводили по торможению роста опухоли Эрлиха (ТРО, %) в разные сроки наблюдения. Торможение роста опухоли (ТРО) вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО (\%)} = (V_k - V_o) / V_k \times 100,$$

где V_k - средний объем опухолей в контрольной группе (мм^3); V_o - средний объем опухолей в опытной группе (мм^3).

Результаты сравнительных исследований фотодинамической эффективности известной и предлагаемой лекарственных форм приведены в Таблице 1.

Таблица 1					
Торможение роста опухоли Эрлиха после фотодинамической терапии с использованием липосомальной лекарственной формы и стандартной лекарственной формы "Фотосенса" в виде водного раствора					
Лекарственная форма	Доза (мг/кг)	ТРО, %			
		Дни после проведения ФДТ			
		13	17	21	24
Липосомальная лекарственная форма	1	47*	54*	75**	80**
Стандартная лекарственная форма в виде водного раствора	4	50*	59*	70*	76*
	1	47	50*	54*	59*

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к контролю;

** - $p < 0,05$ по отношению к в стандартной лекарственной форме в виде водного раствора "Фотосенса" в дозе 1 мг/кг.

Пример 3. Сравнительные исследования селективности накопления "Фотосенса" в

опухоли Эрлиха по сравнению с кожей, при внутривенном введении в липосомальной лекарственной форме и водном растворе.

Исследования проводились спектрально-флуоресцентным методом на 2 группах мышей F1 с опухолью Эрлиха (ELD) по 7 особей в группе. Селективность определяли по соотношению интенсивности флуоресценции "Фотосенса" в опухоли и коже.

Первой группе мышей введена в хвостовую вену липосомальная лекарственная форма Фотосенса (Пример 1) в дозе 1 мг/кг массы животного.

Второй группе мышей введена в хвостовую вену стандартная лекарственная форма Фотосенса в виде водного раствора в дозе 1 мг/кг массы животного.

Таблица 2

Уровень и селективность накопления "Фотосенса" при введении в различных лекарственных формах			
Лекарственная форма	Уровень накопления, у.е.		Индекс селективности
	опухоль	кожа	
Липосомальная лекарственная форма	0,54	0,14	3,9
Стандартная лекарственная форма в виде водного раствора	0,55	0,2	2,8

Таким образом, предлагаемая липосомальная форма фотосенсибилизатора "Фотосенс" на основе сульфогталоцианина алюминия обеспечивает повышение эффективности ФДТ, селективности накопления в опухоли по отношению к здоровым тканям и скорости выведения фотосенсибилизатора из нормальных тканей, снижение вводимой дозы фотосенсибилизатора и остаточной его концентрации в кожных покровах после проведения терапии, что улучшает результат лечения и условия жизни пациента после его завершения. Она перспективна для применения в онкологии и в других областях медицины.

Формула изобретения

1. Лекарственная форма фотосенсибилизатора, характеризующаяся тем, что она представляет собой водорастворимую липосомальную композицию, содержащую смесь липидов - лецитина и холестерина и сульфированный фталоцианин оксиалюминия при молярном соотношении смесь липидов:сульфированный фталоцианин оксиалюминия, составляющем 14-16:1.

2. Лекарственная форма по п.1, характеризующаяся тем, что липиды холестерин и лецитин взяты в молярном соотношении 1:(1,8-2,2).

3. Способ проведения фотодинамической терапии путем введения фотосенсибилизатора на основе сульфированного фталоцианина оксиалюминия, отличающийся тем, что фотосенсибилизатор вводят в виде лекарственной формы по п. 1 или 2.