



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008148211/15, 09.12.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.12.2008

(45) Опубликовано: 27.03.2010 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ПЕТЕР А. РИНКК. Магнитный резонанс в медицине. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. RU 2183635 C2, 20.06.2002. RU 2150961 C1, 20.06.2000. Разработка и внедрение в медицинскую практику новых методов флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний, в т.ч. с использованием фотосенсибилизаторов нового поколения с улучшенными свойствами. <URL: <http://www.niopik.ru/reports/O24>>.

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

(72) Автор(ы):

Андропова Наталья Владимировна (RU),
Барышников Анатолий Юрьевич (RU),
Ворожцов Георгий Николаевич (RU),
Долотова Ольга Владимировна (RU),
Каля Олег Леонидович (RU),
Лощенов Виктор Борисович (RU),
Лужков Юрий Михайлович (RU),
Меерович Геннадий Александрович (RU),
Меерович Игорь Геннадьевич (RU),
Оборотова Наталья Александровна (RU),
Пирогов Юрий Андреевич (RU),
Трещалина Елена Михайловна (RU),
Учеваткин Андрей Алексеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное унитарное предприятие "Государственный научный центр "Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей" (ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") (RU),
Государственное учреждение Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН (ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) (RU),
Учреждение Российской академии наук Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН (ИОФ РАН) (RU)

(54) КОНТРАСТИРУЮЩИЙ АГЕНТ ДЛЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к контрастирующим агентам для магнитно-резонансной диагностики (МРД) опухолей. В качестве контрастирующего агента для МРД предложена водно-мицеллярная дисперсия, содержащая в качестве контрастного вещества хлорид тетра-3-фенилтио-тетра-5-трет-бутилфталотиоцианида марганца, а в качестве

поверхностно-активного вещества предлагаемый контрастирующий агент содержит блоксополимер окиси этилена и окиси пропилена. Указанный контрастирующий агент позволяет достичь значительного усиления контраста магнитно-резонансного изображения опухоли при использовании минимальных вводимых в организм доз контрастирующих агентов. 3 ил., 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2008148211/15, 09.12.2008**

(24) Effective date for property rights:
09.12.2008

(45) Date of publication: **27.03.2010 Bull. 9**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Andronova Natal'ja Vladimirovna (RU),
Baryshnikov Anatolij Jur'evich (RU),
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),
Dolotova Ol'ga Vladimirovna (RU),
Kalija Oleg Leonidovich (RU),
Loshchenov Viktor Borisovich (RU),
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),
Meerovich Gennadij Aleksandrovich (RU),
Meerovich Igor' Gennad'evich (RU),
Oborotova Natal'ja Aleksandrovna (RU),
Pirogov Jurij Andreevich (RU),
Treshchalina Elena Mikhajlovna (RU),
Uchevatkin Andrej Alekseevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe
predpriyatje "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr
"Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej" (FGUP
"GNTs "NIOPIK") (RU),
Gosudarstvennoe uchrezhdenie Rossijskij
onkologicheskij nauchnyj tsentr im. N.N.
Blokhnina RAMN (GU RONTs im. N.N. Blokhnina
RAMN) (RU),
Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut
obshchej fiziki im. A.M. Prokhorova RAN (IOF
RAN) (RU)**

(54) CONTRASTING AGENT FOR MAGNETIC-RESONANCE DIAGNOSTICS OF TUMOURS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns contrasting agents for magnetic-resonance diagnostics (MRD) of tumours. As a contrasting agent for MRD, there is offered a water-micellar dispersion containing tetra-3-phenylthio-tetra-5-tert-butylphthalocyanine manganese chloride as a contrast substance, and as a

surface-active substance, the offered contrasting agent contains block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide.

EFFECT: contrasting agent enables a considerably intensified contrast of magnetic-resonance image of a tumour when using minimum doses of contrasting agents introduced.

3 dwg, 1 tbl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к медицине, а более конкретно - к контрастирующим агентам для магнитно-резонансной диагностики (МРД) опухолей.

Метод онкологической диагностики с помощью магнитно-резонансной томографии достаточно широко используется в современной медицине и основан на различии свойств опухолевой и нормальной ткани. При проведении МРД оператор, манипулируя параметрами магнитных полей и параметрами и последовательностями радиочастотных импульсов томографа, может выявить эту разницу в свойствах тканей и получить набор двумерных изображений (томограмм). Анализ томограмм позволяет выявить аномальную зону органа или ткани, в которой можно предположить наличие опухолевого процесса. Однако для целого ряда онкологических заболеваний контраст магнитно-резонансного изображения опухоли оказывается невысоким. Кроме того, такой метод затруднен при поиске опухолевых узлов во всем организме пациента или значительной его части ("whole-body imaging"), например, когда локализация опухоли неизвестна или предполагается наличие множественных опухолевых узлов. В этих случаях проводят магнитно-резонансную томографию с контрастирующими агентами - веществами, которые при системном, например, внутривенном введении пациенту селективно накапливаются в опухоли и за счет этого при магнитно-резонансной томографии оказывают влияние на яркость магнитно-резонансного изображения в соответствии с локальной концентрацией вещества в ткани или органе, то есть усиливают контраст изображения. Это усиление контраста изображения может быть описано основными показателями МРД контраста: абсолютным значением контраста МРД-изображения, который определяется как отношение яркости изображения опухоли к яркости изображения прилегающей нормальной ткани, и индексом усиления контраста изображения, который определяется как отношение абсолютного значения контраста МРД-изображения после введения контрастирующего агента к абсолютному значению контраста МРД-изображения до введения контрастирующего агента.

Большинство современных контрастирующих агентов создается на основе хелатных комплексов парамагнитных ионов - гадолиния и марганца, поскольку парамагнитные ионы обладают заметной токсичностью. Одной из важнейшей задач при создании контрастирующих агентов является достижение необходимого усиления контраста магнитно-резонансных изображений при использовании минимальных доз вводимых в организм контрастирующих агентов.

Известен контрастирующий агент «Магневист» в виде водного раствора меглумина гадопентата Gd-DTPA, используемый для магнитно-резонансной диагностики опухолей (Петер А.Ринкк «Магнитный резонанс в медицине», Москва, ГЭОТАР-МЕД, с.150, 2003 г.).

Недостатком указанного контрастирующего агента является необходимость использования высоких доз вводимого препарата для достижения приемлемого контраста, что повышает риск побочных эффектов для пациента.

В предлагаемом изобретении ставится задача создания контрастирующих агентов для усиления контраста изображения опухолей при магнитно-резонансной диагностике при использовании низких вводимых доз.

Указанная задача решается тем, что в качестве контрастирующего агента при магнитно-резонансной диагностике опухолей предлагается водно-мицеллярная дисперсия хлорида тетра-3-фенилтио-тетра-5-трет-бутилфталоцианина марганца [3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl].

Указанная задача решается также тем, что водно-мицеллярная дисперсия содержит

поверхностно-активное вещество на основе блоксополимера окиси этилена и окиси пропилена.

3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl получен сплавлением соответствующего замещенного фталонитрила с ацетатом марганца в запаянной ампуле. (ЖОХ, 1992, т.62. Вып.9, стр.2064-2075).

Сущность предлагаемого изобретения поясняется Фиг.1-3.

На Фиг.1(А) приведена динамика уровня поглощения 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl в опухоли Эрлиха (ELD)(кривая 1) и нормальной ткани (кривая 2) а на Фиг.1(Б) - динамика индекса селективности накопления 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl в опухоли по отношению к нормальной ткани.

На Фиг.2 приведены томограммы крысы "Wistar" с подкожно перевитой глиомой Сб, полученные при использовании предлагаемого контрастирующего агента на основе водно-мицеллярной дисперсии 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl в дозе 6 мг/кг.

На Фиг.3 приведены томограммы крысы "Wistar" с подкожно перевитой глиомой Сб,, полученные при использовании контрастирующего агента «Магневист» в дозе 170 мг/кг.

Предлагаемое изобретение иллюстрируется следующими примерами.

ПРИМЕР 1. Получение водно-мицеллярной дисперсии 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl.

Привет 1. Получение водно-мицеллярной дисперсии 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl

Субстанция 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl гидрофобна и нерастворима в воде, однако обладает высокой растворимостью в хлороформе.

Водный раствор поверхностно-активного вещества - блоксополимера окиси этилена и окиси пропилена (Эмукола 268) в концентрации 4% (мас.) готовят предварительно путем растворения отвешенного количества сухого Эмукола 268 в дистиллированной воде при комнатной температуре с последующей фильтрацией через фильтр с размером пор 0,22 мкм.

При получении мицеллярной дисперсии 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl отмеренный объем 4%-ного раствора Эмукола нагревают в вытяжном шкафу на водяной бане в диапазоне температур 65-70°C, при энергичном барботировании азотом и перемешивании магнитной мешалкой. Готовят раствор субстанции 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl в хлороформе из такого расчета, чтобы ее концентрация, с одной стороны, была ниже предела концентрационной агрегации субстанции, а с другой стороны - была достаточной для создания дозы, необходимой для внутривенного введения. Хлороформный раствор субстанции 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl

добавляют капельно в барботируемый раствор Эмукола. После добавления всего раствора субстанции дисперсию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют с использованием шприцевой фильтрующей системы Millipore SWINNEX-25 (Millipore, США), оснащенной мембранами Pall с размером пор 0,22 мкм.

Полученные водно-мицеллярные дисперсии имеют концентрации после фильтрования в диапазоне 0,27-0,43 мг/мл и вводились лабораторным животным без дополнительного разбавления.

ПРИМЕР 2. Исследование фармакокинетики 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl при внутривенном введении его водно-мицеллярной дисперсии.

Для изучения фармакокинетики 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcMnCl используют группу из 6 мышей породы F₁ с опухолью Эрлиха (ELD), перевитыми внутримышечно за 6 дней до введения контрастирующего агента. Контрастирующий агент вводят в хвостовую

вену из расчета 6 мг $3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{PcMnCl}$ на 1 кг массы тела животных.

Концентрацию $3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{PcMnCl}$ в опухоли определяют методом спектроскопии диффузионного рассеяния чрезкожно с использованием спектроанализатора "ЛЭСА-01-Биоспек" (Лощенов В.Б., Стратонников А.А., Волкова А.И., Прохоров А.М. Росс. хим. журнал, 42(5), 50-53, 1998). Концентрацию $3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{PcMnCl}$ в нормальной ткани измеряют в контралатеральной зоне левой лапы животных. На основе полученных данных рассчитывают значения индекса нормальной ткани и относительные изменения концентрации $3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{PcMnCl}$ во времени.

Концентрация $3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{PcMnCl}$ в опухоли (кривая 1) достигает высокого уровня через 2-3 часа и остается на высоком уровне около 2 суток, снижаясь до значений, не обнаруживаемых аппаратурно. Индекс селективности накопления $3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{PcMnCl}$ достигает значения 3 через 3 часа после введения (Фиг.1, Б), а через 7 часов превышает значение 7.

ПРИМЕР 3. МРД-исследования крыс "Wistar" с глиомой С6 и использованием в качестве контрастирующего агента водно-мицеллярной дисперсии $3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{-PcMnCl}$ в дозе 6.0 мг/кг.

Исследования проводились на томографе "BRUKER Biospec 70/30" (Bruker, Германия) с индукцией 7 Тл, с использованием протокола T1W (T1-взвешенного спин-эха), при значениях параметров TR=800.0 ms, TE=16.7 ms, толщине сечения 1.5 мм, области сканирования FOV 7.5*5.5 cm и разрешении 256*192. Исследования проводились на группе 6 крыс "Wistar" с глиомой С6, перевитой подкожно за 9 дней до начала исследования. Томограммы регистрируют до введения предлагаемого контрастирующего агента и через 2 часа после его введения. По яркости изображения опухоли и прилегающей нормальной ткани оценивают значения контраста магнитно-резонансного изображения в различные моменты времени, а по соотношению этих значений контраста со значениями контраста до введения оценивают в динамике индекс усиления изображения за счет использования контрастирующего агента. Томограммы одного из животных при использовании предлагаемой водно-мицеллярной дисперсии $3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{-PcMnCl}$ в дозе 6.0 мг/кг приведены на Фиг.2. Из томограмм видно, что использование контрастирующего агента приводит к значительному повышению яркости изображения опухоли и некоторому повышению яркости изображения прилегающей нормальной ткани, вследствие чего заметно повышается контраст изображения.

ПРИМЕР 4. Сравнительные МРД исследования крыс "Wistar" с глиомой С6 при использовании контрастирующего агента «Магневист» в дозе 170 мг/кг (исследования проводились на том же томографе по тем же методикам).

Томограммы регистрируют до введения контрастирующего агента «Магневист» и через 15 мин после его введения (время, рекомендованное для получения высокого контраста магнитно-резонансных изображений при использовании этого контрастирующего агента). Томограммы одного из животных при использовании контрастирующего агента «Магневист» в дозе 170 мг/кг приведены на Фиг.3.

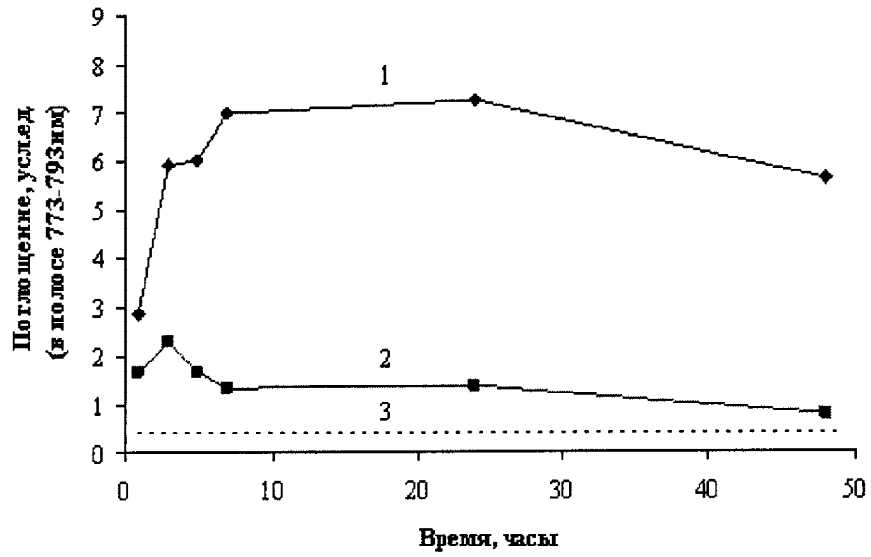
Результаты анализа и усреднения данных МРД по группам экспериментальных животных приведены в Таблице.

Контрастирующий агент	Параметры		
	Вводимая доза, мг/кг	Время после введения контрастирующего агента	Усредненный индекс усиления МРД-контраста
Водно-мицеллярная дисперсия на основе $[3-(\text{PhS})_4-5-(\text{t-Bu})_4\text{PcMn}^{\text{III}}\text{Cl}]$	6	2 часа	1,74
Водный раствор «Магневиста»	170	15 мин	1,76
Водный раствор «Магневиста»	30	15 мин	1,21

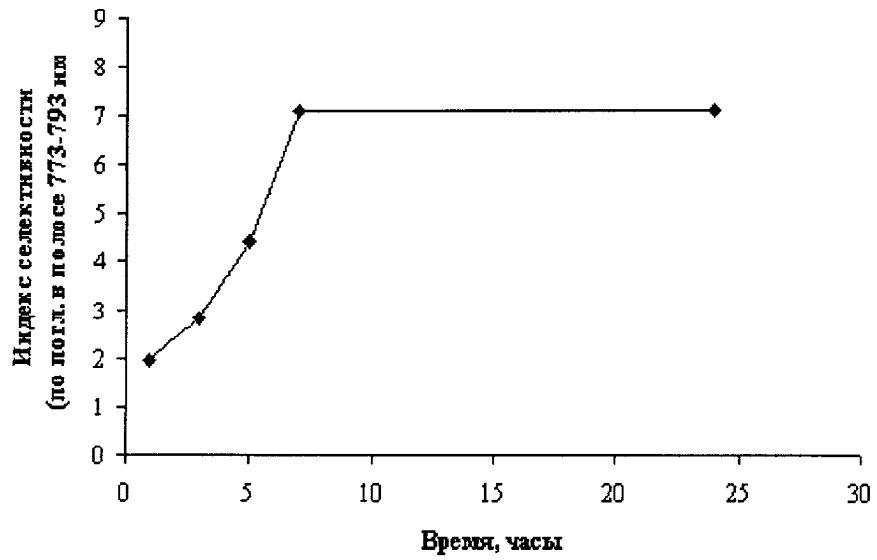
Как показывают результаты исследований, использование предлагаемого контрастирующего агента в дозе 6 мг/кг позволяет получить значительное усиление магнитно-резонансного контраста опухоли, сравнимое с усилением магнитно-резонансного контраста при использовании применяемого в клинической диагностике контрастирующего агента «Магневист» в дозе 170 мг/кг и намного превышающее усиление контраста при использовании «Магневиста» в дозе 30 мг/кг.

Формула изобретения

Контрастирующий агент для магнитно-резонансной диагностики опухолей, представляющий собой водную систему, включающий контрастное вещество, отличающийся тем, что он представляет собой водно-мицеллярную дисперсию, содержащую в качестве контрастного вещества хлорид тетра-3-фенилтио-тетра-5-трет-бутилфталоцианин марганца, а в качестве поверхностно-активного вещества - блок-сополимер окиси этилена и окиси пропилена.



А



Б

Фиг. 1

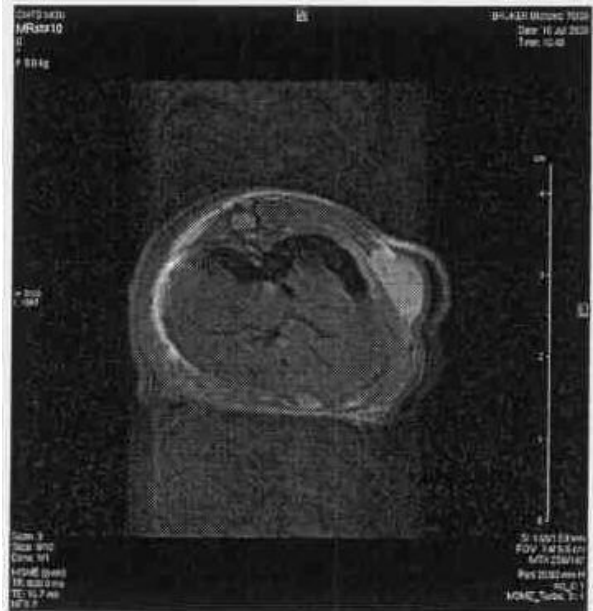


до введения

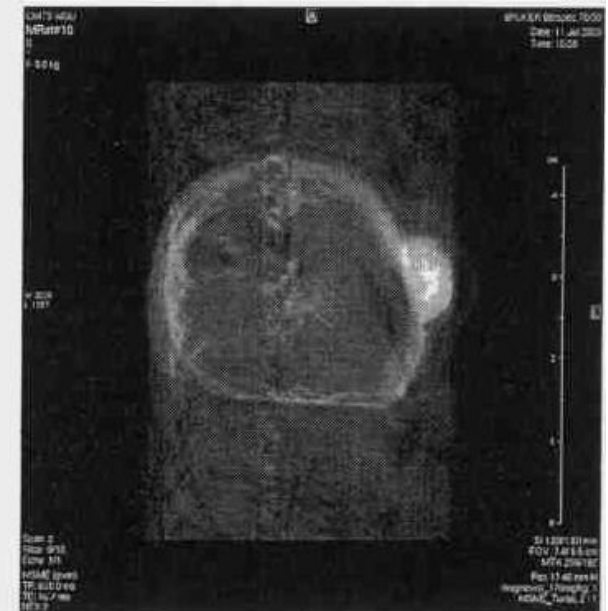


через 2 часа

Фиг.2



до введения



через 15 мин

Фиг.3