

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/197
A61K 41/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02814580.1

[43] 公开日 2004 年 9 月 29 日

[11] 公开号 CN 1533271A

[22] 申请日 2002.7.25 [21] 申请号 02814580.1 [30] 优先权 [32] 2001.7.26 [33] GB [31] 0118251.8 [86] 国际申请 PCT/GB2002/003386 2002.7.25 [87] 国际公布 WO2003/011265 英 2003.2.13 [85] 进入国家阶段日期 2004.1.19 [71] 申请人 光治疗公共有限公司 地址 挪威奥斯陆 [72] 发明人 J·克莱威尼斯 V·汉森	[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利 商标事务所 代理人 程 泳
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 1 页	

[54] 发明名称 在光化疗中作为光敏化剂的 5 - 氨基乙酰丙酸及其酯与另一光敏剂的组合,以及它们在治疗创伤中的用途

[57] 摘要

本方法涉及选自 5 - 氨基乙酰丙酸(5 - ALA) 和 5 - ALA 衍生物及其可药用盐的光敏化剂在生产用于治疗创伤的药物中的用途。 根据本发明可治疗的创伤的实例包括那些由非生理过程引起的创伤,例如手术或物理损伤、擦伤、破口引起的创伤,以及由热损伤引起的创伤(如烧伤或任何低温治疗引起的创伤)。 也可根据本发明的方法成功地治疗溃疡,例如腿溃疡、静脉性溃疡及胃溃疡。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

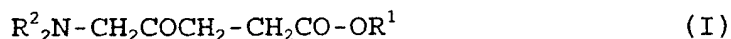
1、选自 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)、5-ALA 衍生物及其可药用盐的光敏剂在生产用于治疗创伤的药物中的用途。

2、如权利要求 1 中定义的光敏剂与表面穿透促进剂和/或螯合剂在生产用于治疗创伤的药物中的用途。

3、根据权利要求 1 或 2 中所述的用途,其中所述光敏剂为能在体内形成原卟啉 IX 或原卟啉 IX 衍生物的 5-ALA 衍生物或类似物。

4、根据权利要求 1 至 3 中任一所述的用途,其中所述光敏剂为 5-ALA 的酯或其 N-取代衍生物。

5、根据权利要求 4 中所述的用途,其中所述光敏剂为具有通式 I 的化合物:



(其中, R^1 代表任意取代的直链、支链或环烷基; 每个 R^2 彼此独立地代表氢原子或任意取代的烷基, 如 R^1 基团) 或其可药用盐。

6、根据权利要求 5 中所述的用途, 其中在式 I 中, R^1 基团代表未取代烷基(如 C_{1-6} 烷基)或被芳基(如苯基)取代的烷基(如 C_{1-2} 烷基), 和/或每个 R^2 代表氢原子。

7、根据权利要求 5 中所述的用途, 其中所述化合物选自 1-甲基戊基 ALA 酯、对异丙基苄基 ALA 酯、对甲基苄基 ALA 酯、苄基 ALA 酯、2-苯基乙基 ALA 酯、己基 ALA 酯、环己基 ALA 酯、4-甲基戊基 ALA 酯、对[三氟甲基]苄基 ALA 酯、对[叔丁基]苄基 ALA 酯、对硝基苄基 ALA 酯、1-乙基丁基 ALA 酯、2-甲基戊基 ALA 酯、4-苯基丁基 ALA 酯、对氟苄基 ALA 酯、3, 3-二甲基-1-丁基 ALA 酯、2-氟苄基 ALA 酯、2, 3, 4, 5, 6-五氟苄基 ALA 酯、4-氯苄基 ALA 酯、2-甲氧基乙基 ALA 酯、3-硝基苄基 ALA 酯、3, 4-[二氯]苄基 ALA 酯、3, 6-二噁-1-辛基 ALA 酯、3-氟苄基 ALA 酯、3, 6, 9-三噁-1-癸基 ALA 酯、3-吡啶甲基 ALA 酯、4-二苯基甲基 ALA 酯、4-甲氧基苄基 ALA 酯、2

- 甲基苄基 ALA 酯、苄基-5-[(1-乙酰基氧基乙氧基)-羰基]氨基乙酰丙酸酯和 3-甲基-苄基 ALA 酯及其可药用盐。

8、根据权利要求 1 至 4 中任一所述的用途，其中所述光敏剂选自 5-ALA、5-ALA 甲酯、5-ALA 己酯和 5-ALA 苄基酯及其可药用盐。

9、根据权利要求 1 至 8 中任一所述的用途，其中所述创伤是由非生理过程如手术或物理受伤引起的创伤。

10、根据权利要求 1 至 9 中任一所述的用途，该用途用于治疗擦伤、破口、热损伤引起的创伤（如烧伤或任何低温治疗引起的创伤）或手术引起的创伤。

11、根据前面任一权利要求所述的用途，其中所述创伤基本上没有任何致病微生物，例如细菌。

12、根据权利要求 1 至 9 任一所述的用途，该用途为治疗溃疡，例如腿溃疡、静脉性溃疡或胃溃疡。

13、加速人或非人动物身体创伤愈合的方法，所述方法包括给予所述身体中的创伤部位如权利要求 1 和 3 至 8 中定义的任一光敏剂，可选与表面穿透促进剂和/或螯合剂联合使用，并且在创伤部位光活化所述光敏剂。

14、治疗人或非人动物身体以加速创伤愈合的方法，所述方法包括下述步骤：

（a）在所述身体的创伤部位给予如权利要求 1 和 3 至 8 中定义的任一光敏剂，可选与表面穿透促进剂和/或螯合剂联合使用；

（b）如果需要的话，等待一段时间，使光敏剂在创伤处达到有效的组织浓度；和

（c）在创伤部位光活化所述光敏剂。

15、根据权利要求 13 或 14 中所述的方法，其中光活化光敏剂的步骤通过用波长为 300-800nm 的光照射创伤部位进行。

16、如权利要求 1 和 3 至 8 中任一定义的第一光敏剂和第二光敏剂在生产用于治疗创伤，如慢性或亚慢性创伤的药物中的用途。

17、如权利要求 1 和 3 至 8 中任一定义的第一光敏剂和第二光敏

剂在生产同时、分开或依次用于治疗创伤，如慢性或亚慢性创伤的方法的药物中的用途。

18、一种试剂盒或包装，含有如权利要求 1 和 3 至 8 中任一定义的第一光敏剂，以及单独的、在治疗创伤如慢性或亚慢性创伤时同时、分开或依次使用的第二光敏剂。

19、根据权利要求 16 至 18 任一所述的用途、试剂盒或包装，其中所述第二光敏剂为血卟啉（如 Photofrin[®]）、二氢卟酚（如 m-THPC 或二氢卟酚 e6）或磺化酞菁（如酞菁二磺酸铝或者酞菁四磺酸铝）。

20、一种用于创伤治疗方法的产品或试剂盒，包括：

- (a) 含如权利要求 1 和 3 至 8 任一定义的光敏剂的第一容器；和
- (b) 含抗菌剂或抗生素的第二容器。

21、根据权利要求 20 所述的产品或试剂盒，其可另外含有一种或多种选自第二光敏剂、表面穿透促进剂和螯合剂的成分。

在光化疗法中作为光敏化剂的 5-氨基乙酰丙酸
及其酯与另一光敏剂的组合, 以及它们
在治疗创伤中的用途

本发明涉及创伤治疗、特别是涉及 5-氨基乙酰丙酸 (5-ALA) 及其衍生物在加速创伤愈合方法中的应用。

通常, 健康哺乳动物的创伤愈合很快, 并且问题相对较少。然而, 该愈合过程的速度取决于几个因素, 包括创伤的性质 (即引起创伤的原因以及创伤面积)、愈合区的血液供应、存在的任何微生物及其性质、以及患者的总体状况 (即年龄、总体健康状况以及对其它任何损害或抑制正常愈合过程的药物的依赖性)。因此, 在一些情况下, 创伤愈合被延迟或损害, 因而形成需要几个月时间才能愈合的慢性或亚慢性创伤。严重时, 它们可能永远不会完全愈合。慢性创伤往往使患者出现并发症并带来严重的医学问题。

典型的问题创伤 (即那些被认为是慢性或亚慢性的创伤) 包括由热损伤引起的创伤 (包括烧伤、冻伤或低温治疗引起的创伤)、腿溃疡 (包括糖尿病性溃疡, 如神经病性糖尿病足溃疡) 以及其它慢性或亚慢性溃疡 (例如静脉性溃疡)。其它在愈合中引起问题的溃疡类型为胃肠道系统的溃疡, 如胃溃疡。

与慢性或亚慢性创伤有关的最严重的问题之一是可能引起细菌感染, 尤其是革兰氏阴性厌氧生物引起的感染。该创伤的感染可例如由金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、假单胞菌和变形菌属引起。这些感染非常难以治疗, 尤其是当细菌对常规抗生素有耐药性时。

通常, 创伤可通过下述任一的联合来治疗: 不同类型的绷带、敷布及其它创伤敷料、局部抗菌药、盐水敷料、磺胺类抗菌药的银盐、局部和全身抗生素、过氧苯甲酰、锌盐、血管舒张药以及植皮术。最近有关创伤/溃疡治愈的综述如下: S. Watanabe 等人.J.

Gastroenterol. (2000) 35 Suppl. 12:65-8、A. S. Rosemurgy 等人. Obes. Surg. (1991) 1:145-149、I. Brook 等人. Pediatr. Neurosurg. (2000) 32:20-23、C. E. Hallett 等人. J. Adv. Nurs. (2000) 31:783-93、S. A. Kudravi 等人. In Vivo (2000) 14:83-92、T. T. Phan 等人. Ann. Acad. Med. Singapore (2000) 29:27-36、K. Takanagi 等人. Clin. Perform. Qual. Health Care (1999) 7:70-73、A. Sheffet 等人. Ostomy Wound Manage (1999) 46:28-33, 36-40, 42-44 、 S. Cerovac 等人. Burns (2000) 26:251-259 、 H. J. Klasen, Burns (2000) 26:207-22 、 A. K. Deodhar 等人 J. Postgrad. Med. (1997) 43:52-56 、 C. Hernandez-Cueto 等人. Am. J. Forensic Med. Pathol. (2000) 21:21-31 、 T. B. Burns 等人. Am. Fam. Physician (2000) 61:1383-8、B. C. Ohanaka 等人. East Afr. Med. J. (1999) 76, 687-9 、 L. Staiano-Cioco 等人. Ostomy Wound Manage (2000) 46 (1A Suppl), 85S-95S、P. D. Thomson, Ostomy Wound Manage (2000) 46 (1A Suppl), 77S-84S、M. Benbow, Community Nurse (1999) 5:47-8 & 50、以及 M. Kiernan, Community Nurse (1999) 5:59-60。

迄今已经提出几种方法来提高创伤愈合的速度。这些方法包括使用已知光敏化剂 (photosensitizing agent) 的光动力疗法 (PDT)。然而到目前为止, 这些方法收效甚微。

光动力疗法 (PDT) 是一种用于治疗皮肤、其它上皮器官或粘膜的各种异常或疾病、尤其是癌症或前癌症损伤以及特定的非恶性损伤如银屑病的相对较新的技术。PDT 包括给予光敏化剂后照射激发光, 使光敏化剂被光活化而转化为可破坏细胞的细胞毒性形式, 因此治疗疾病。一些光敏化剂是已知的, 并且在文献中描述了, 例如各种卟啉 psorealens、二氢卟吩、酞菁以及 5-氨基乙酰丙酸 (5-ALA) 衍生物。

尽管 PDT 主要用于治疗癌症和前癌症状态, 也有一些关于 PDT 与创伤愈合的报道。例如 US-A-5,913,884 (the general hospital corporation) 描述了一种通过给予与导向部分缀合的、靶向巨噬细胞

的治疗有效量的光敏剂来调节哺乳动物创伤愈合的方法。与光敏剂缀合的导向部分可选自蛋白质、多肽和微粒。发现对小鼠进行 PDT 后, 聚-L-赖氨酸二氢卟吩-e6 (ce6) 缀合物可以提高创伤破坏抵抗力。然而, 其它光敏剂没有给出结果。

其他人进行的最新研究清楚地说明, 当使用其它光敏化剂时, 没有观察到在 PDT 中使用聚-L-赖氨酸二氢卟吩-e6 (ce6) 缀合物时所观察到的创伤愈合效力。

例如, Parekh 等人 (Lasers Surg. Med. (1999) 24: 375-81) 已经研究了两种基于卟啉的光动力活性物质 BDP-MA 和 CASP 对大鼠创伤愈合的效力。其结论为: PDT 不影响大鼠模型的皮肤创伤愈合。该发现被其他研究者证明。例如, 由 A. Kübler 等人 (Lasers Surg. Med. (1996) 18: 397-405) 进行的研究也表明使用卟啉的光动力疗法可延迟创伤愈合。M. J. Berlmont 等人 (Laryngoscope (1999) 109:886-90) 也报道了 PDT 可延迟创伤愈合。

最近, R. Haddad 等人 (J. Gastroenterology (1999) 3:602-6) 报道了用 5-氨基乙酰丙酸在大鼠结肠吻合性愈合中光动力疗法对正常成纤维细胞的影响。结论是光动力疗法不影响正常的人成纤维细胞的生存力, 并且对结肠吻合没有显著的损害。

因此, 目前普遍认为已知的光敏化剂对光动力创伤愈合的效力很少或没有。

有必要有一种替代方法来加速创伤、特别是慢性或亚慢性创伤愈合的速度。虽然文献中关于用已知光敏剂使创伤愈合的结果为阴性, 但是目前我们已出人意料地发现, 5-ALA 及 5-ALA 衍生物可临床用于光动力创伤愈合。

因此, 从一个方面来看, 本发明提供了 5-ALA 或其衍生物或其可药用盐在生产用于治疗创伤如慢性或亚慢性创伤的药物中的应用, 特别是用于加速创伤愈合的药物中的应用。

另一方面, 本发明提供了一种对人体或非人动物体加速创伤愈合的方法, 所述方法包括在所述身体的创伤部位给予选自 5-ALA、5-

ALA 衍生物及其可药用盐的光敏剂，并在创伤部位光活化所述光敏剂。

本发明特别提供了一种对人体或非人动物体加速创伤愈合的方法，所述方法包括下述步骤：

(a) 在所述身体的创伤部位给予选自 5-ALA、5-ALA 衍生物及其可药用盐的光敏剂；

(b) 如果需要的话，等待一段时间，使光敏剂在创伤处达到有效的组织浓度；

(c) 在创伤部位光活化所述光敏剂。

在科技和专利文献中，将 5-ALA (5-氨基-4-氧代-戊酸或者 5-氨基乙酰丙酸) 及其衍生物用于光动力学是众所周知的 (见，例如：J. C. Kennedy 等人，J. Clin. Laser Med. Surg. (1996) 14:289-304, US-A-5, 079, 262, US-A-5, 211, 938, US-A-5, 234, 940, US-A-5, 422, 093, US-A-6, 034, 267, W091/01727 和 W096/28412, 其内容此处引入作为参考)。所有这些化合物及其可药用盐适用于此处所描述的方法。

根据本发明有用的 5-ALA 衍生物是在体内能形成原卟啉 IX (PpIX) 或其它任何光敏剂 (如 PpIX 衍生物) 的任意 5-ALA 衍生物或类似物。典型的，该衍生物是血红素生物合成途径中 PpIX 或 PpIX 衍生物 (如 PpIX 酯) 的前体，其因此可在体内给药后使 PpIX 在创伤部位聚集。适宜的 PpIX 及 PpIX 衍生物前体包括在 PpIX 生物合成中体内形成作为中间体的 5-ALA 的 5-ALA 前药，或者转化为 (例如酶转化) 卟啉而不形成作为中间体的 5-ALA 的 5-ALA 前药。5-ALA 及 5-ALA 酯为本发明中治疗创伤的优选化合物。

优选 5-氨基乙酰丙酸酯及其 N-取代衍生物用于本发明。特别优选其中 5-氨基为未取代的化合物 (即 5-ALA 酯)。该化合物是众所周知的，并且在文献中也有描述 (见，例如授予 PhotoCure ASA 的 W096/28412 和 W002/10120, 其内容此处引入作为参考)。

含任意取代的烷醇的 5-氨基乙酰丙酸酯，即烷基酯或取代的烷基酯，特别优选用于本发明。该化合物的实例包括具有通式 I 的化合物：



(I)

(其中, R^1 代表任意取代的直链、支链或环烷基; 每个 R^2 彼此独立地代表氢原子或任意取代的烷基(如 R^1 基团)及其可药用盐。

除非另有说明, 这里使用的术语“烷基”包括任何长链、短链、环状、直链或支链饱和或不饱和脂肪烃基。不饱和烷基可以是单或多不饱和的, 可同时包括链烯基和炔基。除非另有说明, 该基团可以含多至 40 个原子。然而, 优选含多至 30 个碳原子的烷基, 优选达 10 个, 特别优选达 8 个, 尤其优选达 6 个, 例如达 4 个。

取代烷基 R^1 和 R^2 可以是单取代或多取代的。适宜的取代基可选自羟基、烷氧基、酰氧基、烷氧羰基氧基、氨基、芳基、硝基、氧代、氟、 $-SR^3$ 、 $-NR^3_2$ 和 $-PR^3_2$ 基团, 每个烷基可任意插入一个或多个 $-O-$ 、 $-NR^3$ 、 $-S-$ 或 $-PR^3$ 基团, 其中 R^3 为氢原子或 C_{1-6} 烷基。

特别优选用于本发明的是其中 R^1 基团代表未取代烷基(如 C_{1-6} 烷基)或被芳基(如苯基)取代的烷基(如 C_{1-2} 烷基)、和/或每个 R^2 代表氢原子的式 I 化合物。

特别优选的式 I 化合物包括 1-甲基戊基 ALA 酯、对异丙基苄基 ALA 酯、对甲基苄基 ALA 酯、苄基 ALA 酯、2-苯基乙基 ALA 酯、己基 ALA 酯、环己基 ALA 酯、4-甲基戊基 ALA 酯、对三氟甲基苄基 ALA 酯、对叔丁基苄基 ALA 酯、对硝基苄基 ALA 酯、1-乙基丁基 ALA 酯、2-甲基戊基 ALA 酯、4-苯基丁基 ALA 酯、对氟苄基 ALA 酯、3, 3-二甲基-1-丁基 ALA 酯、2-氟苄基 ALA 酯、2, 3, 4, 5, 6-五氟苄基 ALA 酯、4-氯苄基 ALA 酯、2-甲氧基乙基 ALA 酯、3-硝基苄基 ALA 酯、3, 4-二氯苄基 ALA 酯、3, 6-二噁-1-辛基 ALA 酯、3-氟苄基 ALA 酯、3, 6, 9-三噁-1-癸基 ALA 酯、3-吡啶甲基 ALA 酯、4-二苯基甲基 ALA 酯、4-甲氧基苄基 ALA 酯、2-甲基苄基 ALA 酯、苄基-5-[(1-乙酰基氧基乙氧基)-羰基]氨基乙酰丙酸酯和 3-甲基苄基 ALA 酯。

最优选用于本发明的方法的化合物为 5-ALA、5-ALA 甲酯、5-ALA 己酯和 5-ALA 苄基酯。

用于本发明的方法的化合物可以是游离氨和/或酸形式, 或者是生

理可接受盐的形式。优选该盐为与生理可接受的有机或无机酸形成的酸加成盐。适宜的酸包括，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、富马酸和抗坏血酸。成盐的方法在本领域是常规的。

在本发明的方法中，可单独使用一种光敏剂（即 5-ALA 或 5-ALA 衍生物）来治疗创伤。可选择的，可使用两种或更多（优选两种）光敏剂的组合物，其中至少一种光敏剂为 5-ALA、5-ALA 衍生物或其可药用盐。

根据本发明，其它可与 5-ALA 或其衍生物一起制成制剂或共同给药的光敏剂包括：

血卟啉衍生物（HpD）；

血卟啉，如 Photofrin®（Quadra Logic Technologies Inc., Vancouver, 加拿大）和血卟啉 IX（HpIX）；

Photosan III（Seehof Laboratorium GmbH, Seehof, Wesselburenkoog, 德国）；

二氢卟吩，如四（间羟苯基）二氢卟吩（m-THPC）及其菌绿素（Scotia Pharmaceuticals Ltd, Surrey, UK）、单左旋天冬氨酸二氢卟吩 e6（Npe6）（Nippon Petrochemical Co., CA, USA）、二氢卟吩 e6（Porphyrin product Inc）、苯并卟啉类（Quadra Logic Technologies Inc., Vancouver, 加拿大）（如苯并卟啉衍生物单酸环 A，BPD-MA）和紫色素类（PDT Pharmaceuticals Inc., CA, USA）（如锡-乙基本紫红素（etiopurpurin），SnET2）；

酞菁，（如酞菁锌（Quadra Logic Technologies Inc., Vancouver, 加拿大）、某些酞菁铝或酞菁硅，它们可以是磺化的，特别是磺化酞菁如酞菁二磺酸铝（aluminium phthalocyanine di-sulfonate）（AlPcS_{2a}）或者酞菁四磺酸铝（aluminium phthalocyanine tetra-sulfonate）（AlPcS₄））；

porphycenes；

竹红菌素（hypocrellins）；

原卟啉 IX (PpIX) ;

血卟啉二醚;

尿卟啉;

粪卟啉;

次卟啉; 和

聚血卟啉 (PHP) 及其前体和衍生物。

第二种光敏剂优选为血卟啉 (如 Photofrin®)、二氢卟酚 (特别是 m-THPC 或二氢卟酚 e6) 或磺化酞菁 (特别是酞菁二磺酸铝或酞菁四磺酸铝)。

另一方面本发明因此提供了选自 5-ALA、5-ALA 衍生物及其可药用盐的第一光敏剂和第二光敏剂在生产用于治疗创伤如慢性或亚慢性创伤、特别是用于加速创伤愈合的方法的药物中的应用。

另一方面, 本发明还提供了选自 5-ALA、5-ALA 衍生物及其可药用盐的第一光敏剂和第二光敏剂在生产在创伤治疗方法中同时、分别或依次使用的药物中的用途。

另一方面, 本发明还提供了含有选自 5-ALA、5-ALA 衍生物及其可药用盐的第一光敏剂和分开的第二光敏剂的试剂盒或包装, 用于同时、分开或依次治疗创伤, 如慢性或亚慢性创伤。

如这里使用的, 术语“创伤”包括对人或动物身体的内部或外部体表面上的正常组织连续性的任何破坏和/或损失, 例如由非生理过程如手术或物理受伤引起的创伤。如这里描述的创伤治疗并不包含对身体内任何异常细胞聚集体 (如肿瘤) 的直接治疗。

人或非人哺乳动物 (例如人) 的任何创伤、特别是问题创伤如慢性和亚慢性创伤可根据本发明治疗。该创伤可由手术或物理受伤引起, 或者与特定疾病状态 (如溃疡) 有关。该创伤可存在于任何内部或外部体表面, 并且可以是穿透和非穿透的。可根据本发明治疗的内部和外部体表面包括皮肤、口腔覆膜、咽、食管和胃肠覆膜。这里描述的方法特别有利于治疗皮肤表面的问题创伤。根据本发明的方法可治疗的创伤实例包括表面和非表面创伤, 如擦伤、破口、热损伤引起的创

伤（如烧伤或任何低温治疗引起的创伤）以及手术引起的任何创伤。

根据这里描述的方法可治疗的创伤优选是未感染或者基本上是干净的创伤，其中可能存在的任何微生物（如细菌）不会阻止创伤愈合。通常，该创伤基本不含（例如不含）任何病原微生物。特别地，可以预期基本上没有任何细菌原（如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*）等）感染。一般的说，该创伤不感染机会致病菌。

溃疡，如腿溃疡、静脉性溃疡或胃肠道溃疡（如胃溃疡）也可用在此所述的方法治疗。已经发现该方法特别适合于治疗神经病性糖尿病足溃疡。

用于本发明的化合物可按常规方式、根据本领域已知的技术与一种或多种生理相容性载体或赋形剂一起制成制剂。

组合物可在创伤上或创伤附近局部给药（例如局部或通过注射）或全身给药（如口服或肠道外给药）。给药途径取决于所治疗创伤的大小和性质、创伤部位以及所用光敏剂（或光敏剂的组合）。当创伤的大小、性质和部位允许局部给予该制剂时，优选局部给药（对内部或外部体表面给药）。优选的制剂包括凝胶、乳膏、油膏、喷剂、洗剂、软膏、粘附剂（sticks）、皂、粉末、阴道栓、气雾剂、滴剂、溶液剂以及本领域中其它任何常规剂型。

油膏、凝胶和乳膏可例如通过加入适当的增稠剂和/或胶凝剂用水基质或油基质制备。洗剂可用水基质或油基质制备，并且通常也可含有一种或多种乳化剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或着色剂。粉末剂可借助任何适宜的粉末基质形成。滴剂和溶液剂也可用也含一种或多种分散剂、增溶剂或助悬剂的水基质或非水基质制备。喷雾剂可方便地通过使用适宜的推进剂从加压装置中释放出。

该组合物可另外包括润滑剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、吸附促进剂（如以下提到的表面穿透剂）等等。用于本发明的方法的组合物可采用本领域公知的方法制备，以便在对患者给药后使活性成分速释、缓释或延迟释放。也可使用增溶剂和/或稳

定剂，例如环糊精（CD） α -、 β -、 γ -及 HP- β 环糊精。组合物可以是任何适宜的剂型，例如乳剂，或者脂质体、类脂质体囊泡(niosome)、微球、纳米粒等。用于本发明的化合物可被吸附、包合或结合到这些剂型中。

典型地，用于 PDT 创伤愈合的组合物可以是即时可用的剂型，如乳剂（例如含 20%（w/w）5-ALA 甲酯的 Metvix[®]乳剂），或者是由两种组分系统组成的试剂盒（例如含两种光敏化剂）。

最终剂型的 pH 优选为 2.5 至 7.4 范围内。如果制剂为即时可用剂型，优选酸性 pH，例如 pH 为 5。

上述用于治疗创伤的最终剂型中的 5-ALA 化合物的浓度可根据下述几个因素而变化：化合物的化学性质、化学组合物、给药方式以及所治疗创伤的性质等。然而，通常适合的浓度为 0.01% 至 30%（w/w）。局部给药治疗创伤最优选的浓度为 0.02% 到 25%（w/w），例如大约 20%（w/w）。

可通过本领域已知的技术对难以接近的部位局部给药，例如使用导管或其他适合的药物递送系统。

给予含光敏剂的药物制剂后，用光照射创伤部位以完成预期的光敏效应。给药后多久进行光照射取决于组合物的性质、所治疗的病情以及给药方式。通常，在光活化之前有必要使光敏剂在创伤部位达到有效组织浓度。这通常需要约 1 至 24 个小时。

在优选的治疗方法中，光敏剂用于创伤部位后约 3 小时后进行照射。如果需要，可重复该过程，例如再重复多至 3 次，间隔时间多至 14 天（例如 7-14 天）。当该过程不能使创伤完全愈合时，可在几个月后进行附加治疗。

辐射通常可以 40 至 200 焦耳/cm²、如 100 焦耳/cm² 的剂量水平使用。

可选择辐射所用的波长以获得更有效的光敏效应。最有效的光的波长为 300-800nm，典型是 400-700nm。

另一方面，本发明因此提供了治疗哺乳动物（例如人）创伤的方

法, 所述方法包括对创伤部位给予如上定义的组合, 并用光照射所述表面, 优选光的波长为约 300-800nm, 例如 400-700nm。

对身体不同部位照射的方法(例如用灯光或激光照射)在本领域是公知的(例如见 Van den Breghe, *Chemistry in Britain*, May 1986 P. 430-439)。对难以到达的部位最好用光纤完成。

如上所述, 用于本发明的化合物可与其它光敏化剂一起制成制剂和/或给药, 所述光敏化剂例如为 5-ALA 或另一 5-ALA 衍生物, 或卟啉衍生物如 Photofrin[®]。可选择的, 这些可与其它能增强光敏效应的活性成分一起制成制剂和/或给药, 并且因此可促进创伤愈合。例如, 可有利地含有螯合剂和/或将螯合剂共同给药, 以增加 Pp 聚集; 用螯合剂将铁螯合可防止铁通过亚铁螯合酶作用并入 Pp 中而形成血红素, 从而使 Pp 聚集。光敏效应因此增强。

适合的螯合剂包括氨基聚羧酸, 包括文献中所描述的、用于金属解毒或用于螯合磁共振显像对照剂中的顺磁性金属离子的任何螯合剂。特别提到的是 EDTA、CDTA(环己烷二氮四乙酸)、DTPA、DOTA 以及其公知的衍生物/类似物。特别优选 EDTA 和 DTPA。去铁胺和其它铁载体也可用于例如与氨基聚羧酸螯合剂如 EDTA 缀合, 以达到铁离子螯合作用。

如果存在的话, 螯合剂最好以浓度为 0.05% 至 20%, 例如 0.1% 至 10% (w/w) 时使用。

穿透促进剂也可有利地增强用于本发明的化合物的光敏效应。表面穿透促进剂、尤其是二烷基亚砷如二甲亚砷(DMSO)也因此可包含在用于本发明的组合中和/或共同给药。表面穿透促进剂可以是药学文献中提到的任何透皮促进剂, 例如螯合剂(如 EDTA)、表面活性剂(如十二烷基硫酸钠)、非表面活性剂、胆汁盐(如脱氧胆酸钠)和脂肪酸(如油酸)。适宜的表面穿透促进剂的实例包括 HPE-101(从 Hisamitsu 可得), DMSO 及其它二烷基亚砷、特别是 N-癸基甲基亚砷(NDMS)、二甲基硫代乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMFA)、二甲基乙酰胺, 甘油, 各种吡咯烷酮衍生物(Woodford 等人, *J. Toxicol.*

Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5:167-177), Azone® (Stoughton 等人, Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9:725-744), 或者它们的混合物。然而优选 DMSO, 因为其具有抗组胺和抗炎活性, 并且对 5-ALA 合成酶及 ALA 脱氢酶 (两个酶能够分别形成氨基乙酰丙酸和缩合氨基乙酰丙酸为胆色素原) 的活性有刺激作用, 从而可提高活性形式 Pp 的形成。

表面渗透剂的浓度最好为 0.2% 至 50% (w/w), 例如约 10% (w/w)。

另一方面, 本发明因此提供了 5-ALA、5-ALA 衍生物或其可药用盐与至少一种表面渗透促进剂以及任选一种或多种螯合剂在制备用于治疗创伤、特别是慢性或亚慢性创伤的药物中的用途。

用于本发明的化合物可另外与其它非光敏化剂联合使用来改善创伤愈合。该非光敏化剂包括抗菌剂和抗生素, 例如杆菌肽。尽管这些非光敏化剂可作为制剂的一部分存在于制剂中, 但它们主要用作同时、分开或依次给药的单独治疗。根据使用这些附加药的已知方法, 任何附加药应当按照给药途径、浓度和制剂进行给药。这些附加药可根据其功能在 PDT 之前、之中或之后给药。

另一方面本发明因此提供了用于治疗创伤的产品或试剂盒, 包括:

- (a) 含 5-ALA、5-ALA 衍生物或其可药用盐的第一容器; 和
- (b) 含抗菌剂或抗生素的第二容器。

该试剂盒的其它成分也可以例如是如上所述的第二光敏化剂、表面渗透促进剂或螯合剂。

根据所治疗创伤的性质以及任一附加活性因子或本发明的方法中所用因子的性质, 它们可与 5-ALA/5-ALA 衍生物共同给药 (例如以单个组合物给药) 或者可依次或分开给药。典型地, 当使用表面渗透促进剂时, 其在给予用于本发明的化合物之前另外给药。当表面渗透促进剂用于预治疗时, 其可以较高浓度使用, 例如多至 100% (w/w)。如果采用该预治疗步骤, 光敏化剂可在预治疗后多至几个小时后给药, 例如在预治疗 5-60 分钟后给药。

现在通过下述非限制性的实施例来更详细地描述本发明:

实施例

对一名头/颅部患有光化性角化病（AL）（日光损害的皮肤）的 78 岁老年男性用液氮（用以冷冻并杀死异常细胞）冷冻治疗后出现糜烂和创伤（约 15×10cm 大）。常规创伤治疗（凡士林包裹和盐水包裹）对创伤愈合无效。

3 个月不进行治疗后，用 20% 的 5-ALA 甲酯软膏（Metvix[®]，得自 Photocure ASA, 奥斯陆）敷在创伤区。3 小时后，创伤区照射剂量水平为 5J/cm² 的光（420nm）。在仅一个 PDT 过程后以及 4 个星期内，观察到正常的上皮再生（除约 10×20mm 的小区域例外）。

剩余区域在进一步使用 Metvix[®] 后接受第二次 PDT 过程（给药后用红光（570-670nm）、50 J/cm² 进行照射 3 小时）。这使剩余区域在另外 4 个星期后完全愈合。

附图 1 解释了上述治疗后的创伤愈合过程。

图1

