



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2006115603/15**, **08.10.2004**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.10.2004(30) Конвенционный приоритет:
09.10.2003 US 60/510,101(43) Дата публикации заявки: **27.11.2007**(45) Опубликовано: **10.09.2009** Бюл. № **25**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **LINDEN K. et al. Chemoprevention of non-melanoma skin cancer. Experience with a polyphenol from green tea. European J. Cancer. 2002 February, vol.38, Suppl.1, p.24, реферат базы данных PubMed: PRONIUK S, et al. Reformulation study of epigallocatechin gallate, a promising antioxidant for topical skin cancer prevention. J. Pharm. Sci. 2002 Jan; (см. прод.)**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **10.05.2006**(86) Заявка РСТ:
EP 2004/011300 (08.10.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/037300 (28.04.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):

ШТОКФЛЕТ Эггерт (DE)

(73) Патентообладатель(и):

МЕДИГЕНЕ АГ (DE)**(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ**

(57) Реферат:

Предложено лекарственное средство для лечения предраковых поражений кожи у пациента, выбранных из группы, состоящей из актиничного кератоза, солнечного кератоза, болезни Боуэна, актиничного хейлита или лейкоплакии, отличающееся тем, что представляет смесь полифенолов, включающую 2-20% мас. эпикатехина,

примерно 2-20% мас. эпикатехингаллата, примерно 1-25% мас. эпигаллокатехина, примерно 40-75% мас. эпигаллокатехингаллата, около 0,05-5% мас. галлокатехина и/или примерно 0,5-20% мас. галлокатехингаллата. Предпочтительно средство представляет смесь полифенолов «Полифенон 100» или «Полифенон Е». Средство может включать эмульсию, гель,

крем и/или мазь. Показано полное кератоза после 12 недель лечения. 21 з.п. ф-лы.
исчезновение проявлений актиничного

(56) (продолжение):

91(1): 111-6. [on line] PMID: 15281227 [найдено 21.07.2008]. US 2003/0166583 A1, 04.09.2003. WO 01/51048 A1, 19.07.2001. US 6197808 B1, 06.03.2001. Противоопухолевая терапия. Справочник. Под ред. Переводчиковой Н.И. - М.: Медицина, 1993, с.40-42, 90, 102. US 6210679 B1, 03.04.2001. US 5306486 A 26.04.1994. KATTYAR S.K. et al. Protection against induction of mouse skin papillomas with low and high risk of conversion to malignancy by green tea polyphenols. Carcinogenesis. 1997 Mar; 18 (3): 497-502. Реферат базы данных PubMed: AHMAD N. et al. Green tea constituent epigallocatechin -3-dallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. J. National Cancer Inst. 1997. Dec. 17; 89(24): 1881-6 [on line] PNID; 9414176 [найдено 21.07.2008]. ХАРКЕВИЧ Д.А. Фармакология. - М.: Медицина, 1987, с.41-42. БЕЛИКОВ В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1993, т.1, с.43-47. US 6538023 B1, 25.03.2003.

R U 2 3 6 6 4 4 7 C 2

R U 2 3 6 6 4 4 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 36/82 (2006.01)**A61K 31/353** (2006.01)**A61P 17/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006115603/15, 08.10.2004**(24) Effective date for property rights:
08.10.2004(30) Priority:
09.10.2003 US 60/510,101(43) Application published: **27.11.2007**(45) Date of publication: **10.09.2009 Bull. 25**(85) Commencement of national phase: **10.05.2006**(86) PCT application:
EP 2004/011300 (08.10.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/037300 (28.04.2005)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):
ShTOKFLET Ehggert (DE)(73) Proprietor(s):
MEDIGENE AG (DE)**(54) THERAPEUTIC AGENT FOR TREATMENT OF PRECANCEROUS SKIN LESIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: there is offered therapeutic agent for treatment of precancerous skin lesions chosen of the group including actinic keratosis, solar keratosis, Bowen's disease, actinic cheilitis or leukoplakia, characterised by that it represents the mixed polyphenols including 2-20 wt % of epicatechin, approximately 2-20 wt % of epicatechin gallate, approximately 1-25 wt % of epigallocatechin, approximately 40-75 wt % of

epigallocatechin gallate, about 0.05-5 wt % of gallocatechin and/or approximately 0.5-20 wt % of gallocatechin gallate. Preferentially the agent represents the mixed polyphenols "Polyphenone 100" or "Polyphenone E". The agent can contain emulsion, gel, cream and/or ointment. Total disappearance of actinic keratosis manifestations after 12 weeks of treatment is shown.

EFFECT: higher clinical effectiveness of the therapeutic agent.

22 cl, 2 ex

Настоящее изобретение относится к способу лечения раковых или предраковых поражений кожи путем введения пациенту фармацевтически эффективного количества полифенола, а также к получению лекарственного средства.

Рак кожи является заболеванием, при котором злокачественные (раковые) клетки образуются в тканях кожи. Кожа является самым большим органом тела. Она защищает от жары, солнечного света, ранений и инфекции, помогает регулировать температуру тела и сохранять воду, жир и витамин D. Кожа имеет несколько слоев, но двумя главными слоями являются эпидермис (верхний или наружный слой) и дерма (нижний или внутренний слой). Рак кожи обычно начинается в эпидермисе, который состоит из трех типов клеток. Сквамозные клетки являются тонкими плоскими клетками, которые образуют верхний слой эпидермиса. Базальные клетки являются круглыми клетками, расположенными ниже сквамозных клеток, и меланоциты обнаруживаются в нижней части эпидермиса. Эти клетки продуцируют меланин-пигмент, ответственный за естественный цвет кожи. Когда кожа подвергается солнечному воздействию, происходит индукция большей выработки пигмента меланоцитами, что делает кожу загоравшей или темной.

Рак кожи может встречаться в любом месте кожи, но он более распространен на коже, которая подвергается воздействию солнечного света, такой как кожа лица, ушей, шеи, лысой кожи головы, кистей рук, плеч, предплечий и/или спины. Существует несколько типов рака, который начинается на коже. Наиболее распространенными типами являются базально-клеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома, которые не являются меланомным раком кожи. Актиничный кератоз является состоянием кожи, которое часто развивается в плоскоклеточную карциному.

Базально-клеточная карцинома или базалиома является наиболее распространенной формой рака кожи, поражающей 800000 американцев ежегодно. В сущности это наиболее распространенный из всех раков. Каждым третьим новым случаем рака является рак кожи, подавляющее большинство которого составляют базально-клеточные карциномы, часто обозначаемые аббревиатурой ВСС. Этот рак возникает в базальных клетках, которые находятся на дне эпидермиса (внешнего слоя кожи). До последнего времени людьми, которые наиболее часто страдали ВСС, были пожилые люди, в особенности мужчины, которые работали на открытом воздухе. Хотя число новых случаев резко возросло каждый год в течение нескольких последних десятилетий, средний возраст наступления болезни постоянно понижался. Увеличивается число заболевших ВСС женщин, по сравнению с прошлым. Тем не менее число заболевших мужчин по-прежнему намного превосходит число заболевших женщин. Постоянное воздействие солнечного света является причиной почти всех базально-клеточных карцином, которые наиболее часто возникают на подвергшихся воздействию частях тела. Однако иногда опухоли развиваются на необлученных зонах. В нескольких случаях факторами, способствующими развитию ВСС, являются контакт с мышьяком, облучение радиацией и осложнения от ожогов, шрамов, вакцинаций или даже татуировки.

Плоскоклеточная карцинома (SCC) - второй наиболее распространенный рак после базально-клеточной карциномы, поражает более чем 200000 американцев ежегодно. SCC возникает в эпидермисе и затрагивает плоские клетки, которые составляют большую часть верхних слоев кожи. Плоскоклеточный рак может возникать на всех областях тела, включая слизистые мембраны, но наиболее часто в областях, подвергающихся солнечному воздействию. Несмотря на то, что плоскоклеточная карцинома обычно остается в течение некоторого времени ограниченной в

эпидермисе, в отсутствие лечения она со временем проникает в нижележащие ткани. В небольшом проценте случаев она распространяется (метастазирует) в отдаленные ткани и органы, что может быть фатальным для пациента. Метастазирующая плоскоклеточная карцинома наиболее часто возникает в местах хронических воспалительных состояний кожи на слизистых мембранах или на губах. В большинстве случаев плоскоклеточная карцинома возникает при постоянном воздействии солнечного света, поскольку опухоли появляются наиболее часто на облучаемых солнцем частях тела. Кромка ушей и нижняя губа являются особенно уязвимыми для развития этого рака. Плоскоклеточная карцинома может также возникать там, где кожа пострадала от определенных видов повреждений, таких как ожоги, шрамы, места, ранее подверженные воздействию рентгеновских лучей и/или некоторых химических, таких как мышьяк и продукты переработки нефти. Кроме того, хроническое воспаление кожи или медицинские состояния, которые угнетают иммунную систему, в течение продолжительного периода времени могут стимулировать развитие плоскоклеточной карциномы. Иногда плоскоклеточная карцинома возникает спонтанно на кажущейся нормальной, здоровой или неповрежденной коже. Некоторые исследователи считают, что склонность к развитию этого рака может быть наследственной.

Некоторые предшествующие состояния, часть из которых является результатом обширного солнечного повреждения, иногда являются связанными с последующим развитием плоскоклеточной карциномы. Некоторые исследователи считают, что склонность к развитию этого рака может быть наследственной. Они включают актиничные кератозы, актиничный хейлит, лейкоплакию и болезнь Боуэна.

Актиничный кератоз (АК), известный также как солнечный кератоз, возникает на поверхности кожи. АК проявляется как шероховатые, покрытые чешуйчатой коркой и/или слегка приподнятые опухоли, которые колеблются по цвету в пределах от коричневого до красного и могут быть до одного дюйма в диаметре. Он возникает наиболее часто у пожилых людей. Основание может быть светлым или темным, желто-коричневым, розовым или красным, или комбинацией этих цветов, или иметь такой же цвет, как сама кожа. Чешуйка или корка может быть роговой, сухой и шероховатой и часто распознается на ощупь, а не зрением. Иногда она зудит или производит покалывание или болезненное ощущение. Она может также стать воспаленной и окруженной краснотой. В редких случаях актиничный кератоз может даже кровоточить. Аномалия кожи или поражение развивается медленно и обычно достигает размера от трех миллиметров до шести миллиметров. Поначалу он может исчезнуть, но потом вновь появляется. Часто может присутствовать несколько АК, и они с наибольшей вероятностью появляются на частях тела, наиболее часто облучаемых солнечным светом. Опухоли могут быть плоскими и розовыми или рельефными и шероховатыми. АК может быть первым шагом в развитии рака кожи. Он, таким образом, является предшественником рака или предраком. При раннем лечении почти все АК могут быть устранены, не перерождаясь в рак кожи. Но в отсутствие лечения примерно от двух до пяти процентов этих поражений могут прогрессировать в плоскоклеточные карциномы. В действительности, в настоящее время некоторые ученые считают, что АК является самой ранней формой плоскоклеточной карциномы (SCC). Этот рак обычно не угрожает жизни при условии, что он диагностирован и подвергнулся лечению на ранних стадиях. Однако если это не было сделано, то он может разрастаться и захватывать окружающие ткани и, в редких случаях, давать метастазы или распространяться на внутренние органы.

Актиничный хейлит является другой формой актиничного кератоза, которая возникает на губах и делает их сухими, растрескавшимися, чешуйчатыми и бледными или белыми. Он поражает главным образом нижнюю губу, которая обычно подвергается большему солнечному воздействию, чем верхняя губа, и может переродиться в SCC, которая может быстро распространиться на другие части тела.

Постоянное солнечное воздействие является причиной почти всех АК. Повреждение кожи солнцем накапливается со временем, так что даже краткое облучение прибавляется к суммарной продолжительности. Вероятность развития АК является наивысшей в регионах вблизи экватора. Однако безотносительно к климату каждый облучается солнцем. Около 80 процентов солнечных УФ-лучей могут проходить через облака. Эти лучи также отскакивают рикошетом от песка, снега и других отражающих поверхностей, давая добавочное облучение. АК могут также появляться на коже, которая часто облучалась искусственными источниками УФ-света, такими как устройства для загара. Более редко они могут быть вызваны интенсивным облучением рентгеновскими лучами или специфичными промышленными химикалиями. Люди, иммунная система которых ослаблена в результате химиотерапии рака, СПИД или трансплантации органов, также подвергаются более высокому риску. АК является наиболее распространенным типом предракового поражения кожи. Пожилые наиболее подвержены развитию этих поражений, чем молодые, поскольку кумулятивное солнечное облучение возрастает с годами. Некоторые эксперты считают, что большинство людей в возрасте 80 лет будет иметь АК.

Лейкоплакия, другое предраковое состояние, представляет собой белые бляшки на языке или внутри полости рта и может перерождаться в плоскоклеточную карциному.

Болезнь Боуэна обычно считают плоскоклеточным раком, который еще не распространился. Она проявляется как стойкая красно-коричневая чешуйчатая бляшка, которая может иметь сходство с псориазом или экземой. Если ее не лечить, она может захватить более глубокие структуры.

Применение обычных методов терапии, используемых при раковых или предраковых поражениях кожи, может быть невозможным у некоторых пациентов, например невозможны хирургические методы у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, или они дают тяжелые побочные эффекты и могут привести к растрескиванию кожи, обесцвечиванию, раздражению, повреждению окружающей нормальной кожи, опуханию и/или шрамам.

Следовательно, проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, состоит в создании альтернативного способа терапии предраковых и раковых поражений кожи для, по крайней мере, большинства групп пациентов.

Неожиданно было обнаружено, что лечение кожи по меньшей мере одним полифенолом, в частности по меньшей мере одним катехином, оказывает положительный эффект на предраковые или раковые поражения кожи.

Одним из объектов настоящего изобретения является, поэтому, способ лечения ракового поражения кожи, включая предраковое, предусматривающий введение пациенту, в частности человеку, фармацевтически эффективного количества полифенола или смеси полифенолов.

В предпочтительном варианте осуществления поражением кожи не является вирусное поражение кожи, в частности поражение, вызванное вирусом папилломы, предпочтительно, поражения, выбранные из гиперплазии, остроконечной кондиломы, бородавок, включая, без ограничения, обычные бородавки и/или роговые бородавки,

и/или интраэпителиального рака шейки матки.

Согласно настоящему изобретению термин "не является вирусным поражением" означает раковое или предраковое состояние кожи, которое не вызвано или не индуцировано вирусами, которые могут инфицировать кожу, такими как вирусы папилломы, в частности вирусами папилломы человека, например, HPV 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19-29, 31, 32, 34, 36-38, 46-50 и/или 56-58, и/или вирусами герпеса, такими как вирус простого герпеса 1, вирус простого герпеса 2, вирус ветряной оспы, вирус опоясывающего лишая и/или вирус герпеса человека, такой как HHV 1, 2, 3, 4, 7 и/или 8. Примерами заболеваний, вызванных или индуцированных вирусами, являются поская бородавка, простая бородавка, юношеская бородавка, бородавчатая эпидермодисплазия, остроконечная кондилома, плоская кондилома, бовеноидный папулез, папилома языка и слизистой рта, очаговая гиперплазия эпителия, герпес губ, саркома Капоши, ветряная оспа и опоясывающий лишай.

Термин "фармацевтически эффективное количество" означает количество по меньшей мере одного полифенола, которое вызывает положительное воздействие на пораженную кожу пациента, например вызывает уменьшение или исчезновение поражения, в особенности с целью улучшить состояние или излечить заболевание пациента. Фармацевтически эффективными количествами являются, например, формы, предпочтительно, мази, содержащие от примерно 2% мас. до примерно 50% мас., особенно от примерно 5% мас. до примерно 20% мас., в частности, от примерно 10% мас. до примерно 15% мас., и, наиболее предпочтительно, от примерно 10% мас. до примерно 15% мас. по меньшей мере одного полифенола или смеси нескольких разных полифенолов. Такие количества могут быть наложены один раз или несколько раз, например от 3 до 5 раз в неделю в течение от 6 до 12 недель до тех пор, пока не наступит положительный эффект поражения кожи.

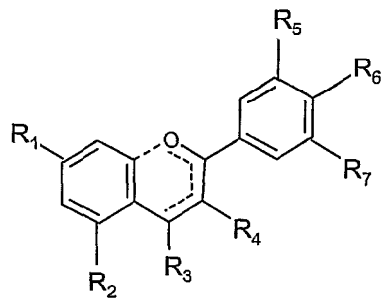
Термин "примерно" означает согласно настоящему изобретению интервал общей ошибки в $\pm 20\%$, главным образом $\pm 10\%$, в особенности $\pm 5\%$.

Полифенолы являются встречающимися в природе фенольными соединениями, предпочтительно с 1, 2 или 3 ароматическими кольцами, в особенности, с 2 ароматическими кольцами, несущими по меньшей мере две гидроксильные группы, такими как катехины, флавоны, флавоноиды и/или антоцианидины, например, пеларгонидин, цианидин, дельфинидин, паонидин, петунидин, мальвидин и/или хирсутидин, тогда как кетехины являются встречающимися в природе полифенолами, обычно обнаруживаемыми в смолах и/или лигнинах. Альтернативными названиями, используемыми в литературе, для катехинов являются катехолы, пирокатехины или 1,2-дигидроксibenзолы.

Полифенолы, в частности катехины, применяемые в настоящем изобретении, могут быть получены либо синтетически, либо из природного сырья. Природным сырьем, которое может быть, в частности, упомянуто, являются чайные растения, в особенности, зеленый чай. В данном контексте природные составляющие могут присутствовать в различных концентрациях в зависимости от вида и сорта. В этой связи полифенолы и, в особенности, катехины, которые применяются, являются предпочтительно выделенными или экстрагированными из *Camellia sinensis*, *Camellia asamica*, *Camellia bohea*, *Camellia chinensis* и/или *Camellia oleosa*. Все компоненты чайного растения, в частности листья, могут быть использованы для выделения или экстрагирования полифенолов, в частности катехинов. Полифенолы, в частности, катехины, которые применяют, могут быть предпочтительно выделены из экстракта

чая, в особенности из экстракта зеленого чая, или легко экстрагированы из чая, в особенности из зеленого чая. Подходящие способы выделения или экстракции полифенолов, в частности катехинов, описаны, например, в патентах США 4613672, 4673530, 4913909, 6096359 или 4248789.

В общем случае полифенолы имеют формулу (I):



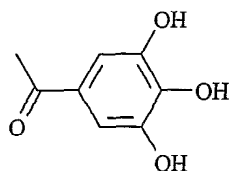
(I)

в которой

R_1 , R_2 и R_6 независимо друг от друга представляют -H или -OH,

R_3 представляет -H или =O, и

R_4 независимо от других представляет -H, -OH или группу формулы (III)

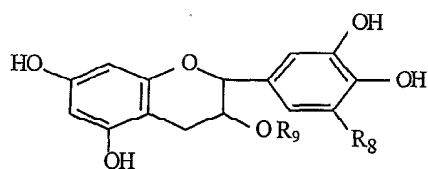


(III)

R_5 и R_7 независимо друг от друга представляют -H, -OH или -OCH₃, и

----- представляет необязательную связь,

и катехины имеют формулу (II):

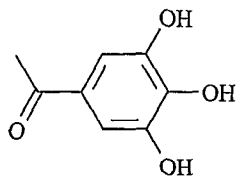


(II),

в которой

R_8 представляет -H или -OH,

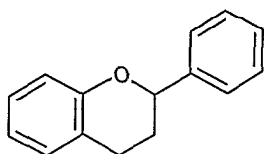
R_9 представляет -H или группу формулы (III)



(III)

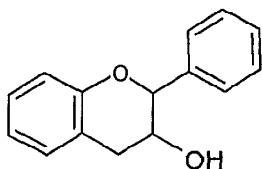
Примерами полифенолов являются

Полифенольные производные флавана с формулой (IV):



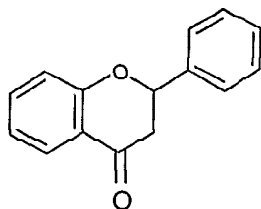
(IV)

Полифенольные производные флаван-3-ола с формулой (V):



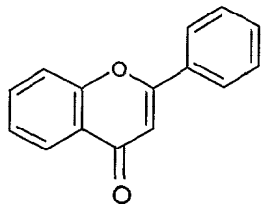
(V)

Полифенольные производные флаванона с формулой (VI):



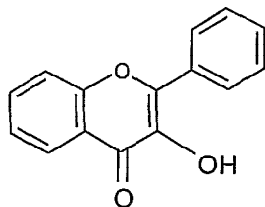
(VI)

Полифенольные производные флавона с формулой (VII):



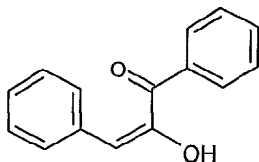
(VII)

Полифенольные производные флавонола с формулой (VIII):



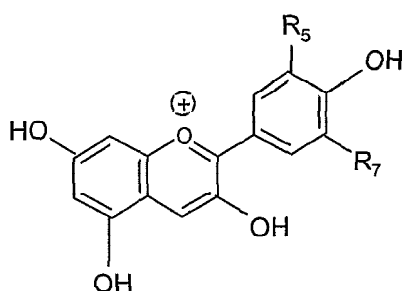
(VIII)

Полифенольные производные халькона с формулой (IX):



(IX)

и антоцианиды формулы (X):

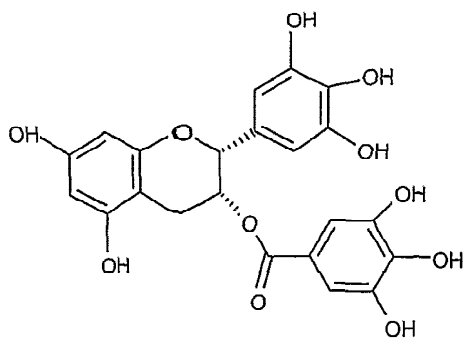


(X)

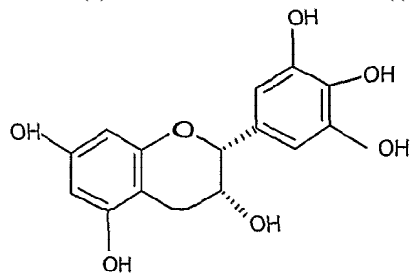
где R_5 и R_7 независимо друг от друга представляют -H, -OH или -OCH₃, как, например, в пеларгонидине, цианидине, дельфинидине, паонидине, петунидине, мальвидине или хирсутидине.

Предпочтительно катехин выбирают из катехина, катехингаллата, эпикатехина, эпикатехингаллата, эпигаллокатехина, эпигаллокатехингаллата, галлокатехина и/или аллокатехингаллата и, в особенности, из (+)-катехина, (-)-катехина, (+)-катехингаллата, (-)-катехингаллата, (+)-эпикатехина, (-)-эпикатехина, (+)-эпикатехингаллата, (-)-эпикатехингаллата, (+)-эпигаллокатехина, (-)-эпигаллокатехина, (+)-эпигаллокатехингаллата, (-)-эпигаллокатехингаллата, (+)-галлокатехина, (-)-галлокатехина, (+)-галлокатехингаллата и (-)-галлокатехингаллата.

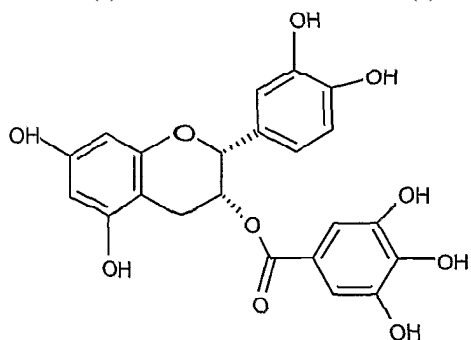
Структурными формулами наиболее предпочтительных катехинов являются: для (-)-эпигаллокатехингаллата ((-)-EGCG):



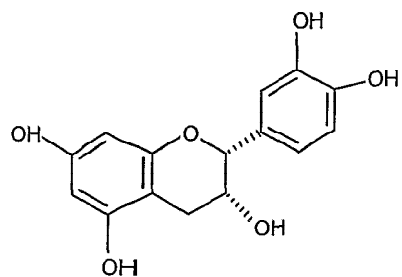
для (-)-эпигаллокатехина ((-)-EGC):



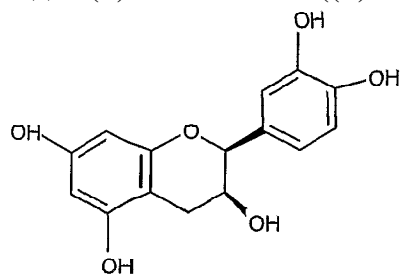
для (-)-эпикатехингаллата (-)-ECG):



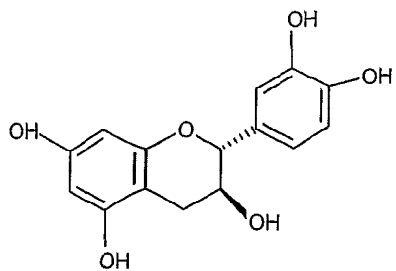
для (-)-эпикатехина ((-)-EC):



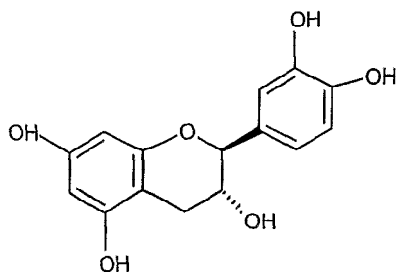
для (+) эпикатехина ((+)-EC):



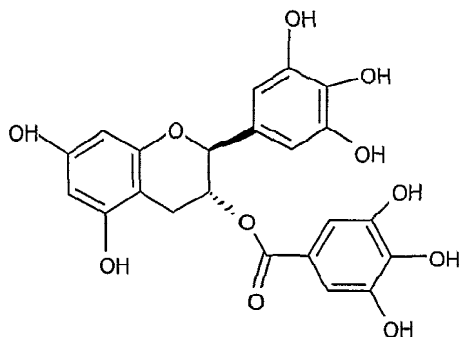
для (+)-катехина ((+)-C):



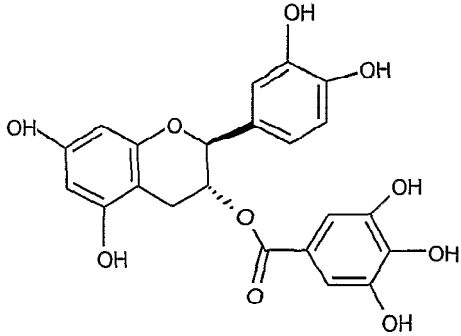
для (-)-катехина ((-)-C):



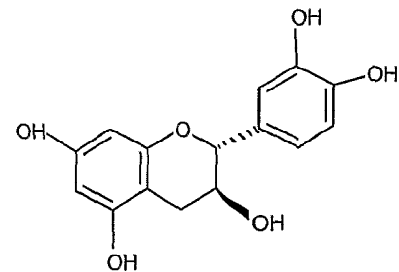
для (-)-галлокатехингаллата ((-)-GCG):



для (-)-катехингаллата ((-)-CG):

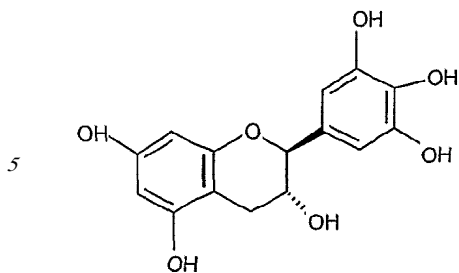


для (+)-галлокатехина ((+)-GC):



для (-)-галлокатехина ((-)-GC):





В другом особо предпочтительном осуществлении настоящего изобретения полифенолы, в частности катехины, присутствуют в виде смеси полифенолов, в частности катехинов, в особенности содержащей катехин, катехингаллат, эпикатехин, эпикатехингаллат, эпигаллокатехин, эпигаллокатехингаллат, галлокатехин и/или галлокатехингаллат, предпочтительно в такой стереохимии, которая определена выше. Предпочтительными катехинами являются, в частности, галлаты катехина, эпикатехина, эпигаллокатехина или галлокатехина, поскольку обычно они более активны, чем катехины. В частности, настоящее изобретение направлено на смеси конкретных галлатов, содержащие больше чем примерно 40% мас., предпочтительно больше чем примерно 50% мас., особенно, больше чем примерно 60% мас. и, в частности, больше чем 65% мас. предпочтительных галлатов. Такие галлаты могут быть (-)- или (+)-стереоизомерами, где (-)-стереоизомеры являются предпочтительными.

Предпочтительными катехинами, применяемыми в настоящем изобретении, являются (-)-эпикатехин, (-)-эпикатехингаллат, (-)-эпигаллокатехин, (-)-эпигаллокатехингаллат, (+)-галлокатехин и/или (-)-галлокатехингаллат, в частности в виде смеси, содержащей примерно 2-20% мас. эпикатехина, примерно 2-20% мас. эпикатехингаллата, примерно 1-25% мас. эпигаллокатехина, примерно 40-75% мас. эпигаллокатехингаллата, примерно 0,05-5% мас. галлокатехина и/или примерно 0,5-20% мас. галлокатехингаллата, в особенности смеси, содержащей примерно 10,8% мас. эпикатехина, примерно 6,5% мас. эпикатехингаллата, примерно 9,2% мас. эпигаллокатехина, примерно 54,8% мас. эпигаллокатехингаллата и/или примерно 4,0% мас. галлокатехингаллата, все из которых предпочтительно имеют ту стереохимию, которая определена выше, в частности в виде смеси, содержащей примерно 10,8% мас. (-)-эпикатехина, примерно 6,5% мас. (-)-эпикатехингаллата, примерно 9,2% мас. (-)-эпигаллокатехина, примерно 54,8% мас. (-)-эпигаллокатехингаллата, и/или примерно 4,0% мас. (-)-галлокатехингаллата.

Альтернативно смесь катехинов содержит около 2-12% мас., предпочтительно около 5-8% мас. катехина, около 4-15% мас., предпочтительно, около 5-7% мас., особо предпочтительно около 5-6% мас. эпикатехингаллата, около 1-8% мас., предпочтительно, около 2-3% мас., особо предпочтительно около 6-8% мас. эпигаллокатехина, около 60-68% мас., предпочтительно, около 61-65% мас. эпигаллокатехингаллата, около 0,05-1% мас. галлокатехина и около 1-7% мас., предпочтительно, около 2-4% мас. галлокатехингаллата.

Следовательно, катехины могут быть использованы и индивидуально, и в виде смесей, имеющих различные составы, которые указаны выше. Например, композиция, известная под торговым названием Polyphenon® 100, состоит из примерно 5,9% мас. (-)-эпикатехина, примерно 12,6% мас. (-)-эпикатехингаллата, примерно 17,6% мас. (-)-эпигаллокатехина, примерно 53,9% мас. (-)-эпигаллокатехингаллата и/или примерно 1,4% мас. (-)-галлокатехина. В качестве другого примера, композиция, известная под торговым названием Polyphenon® E, состоит из примерно 10,8% мас.

(-)-эпикатехина, примерно 6,5% мас. (-)-эпикатехингаллата, примерно 9,2% мас.
 (-)-эпигаллокатехина, примерно 54,8% мас. (-)-эпигаллокатехингаллата и/или
 примерно 4,0% мас. (-)-галлокатехингаллата.

Известные способы фармацевтической технологии используют обычным образом
 для получения фармацевтических средств, которые включают одно или несколько
 соединений согласно настоящему изобретению, и/или для использования этих
 фармацевтических средств при применении по настоящему изобретению. Для этого
 активные соединения смешивают вместе с подходящими фармацевтически
 приемлемыми добавками, если они требуются, в лекарственные формы, которые
 подходят для разных показаний и мест введения. В данном контексте
 фармацевтические средства могут быть получены таким образом, чтобы достигалась
 скорость высвобождения, желаемая в каждом случае, например быстрая аккумуляция,
 и/или замедленное высвобождение, или эффект депонирования.

Следовательно, другой вариант осуществления настоящего изобретения направлен
 на применение фармацевтически эффективного количества полифенола, в частности,
 катехина или смеси (различных) полифенолов, в частности катехинов, которая
 охарактеризована выше, для получения лекарственного средства для лечения раковых
 поражений кожи, включая предраковые, предпочтительно, невирусного поражения, в
 особенности, поражения, которые вызваны фактором, отличным от папилломы,
 предпочтительно, отличным от гиперплазии, остроконечной кондиломы, бородавок,
 включая, без ограничения, обычные бородавки и/или роговые бородавки, и/или
 интраэпителиального рака шейки матки, как указано здесь, предпочтительно, путем
 местного нанесения полифенола, в частности катехина, или полифенолов, в частности
 смеси катехинов.

Примерами подходящих добавок являются альгинат натрия, в качестве
 желатинизирующего агента для приготовления подходящей основы, или производные
 целлюлозы, такие как гуаровая или ксантановая смола, неорганические
 желатинизирующие агенты, такие как гидроксид алюминия или бентониты (которые
 называются тиксотропными гелеобразователями), производные полиакриловой
 кислоты, такие как Carborol®, поливинилпирролидон, микрокристаллическая
 целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза. Амфифильные соединения с низким
 молекулярным весом и с более высоким молекулярным весом, а также фосфолипиды
 являются также пригодными. Гели могут присутствовать или как гидрогели на водной
 основе, или как гидрофобные органогели, например, на основе смесей парафиновых
 углеводов с низким и высоким молекулярным весом и вазелина. Гидрофильные
 органогели могут быть приготовлены, например, на основе полиэтиленгликолей с
 высоким молекулярным весом. Такие желатинистые формы являются смываемыми.
 Однако предпочтительными органогелями являются гидрофобные органогели.
 Особое предпочтение отдается гидрофобным добавкам, таким как вазелин, воск,
 олеиловый спирт, моностеарат пропиленгликоля и/или монопальмитостеарат
 пропиленгликоля, в особенности, изопропилмиристат. Возможно, конечно, добавить
 также успокаивающие кожу или ингибирующие воспаление добавки, которые
 известны специалисту, такие как полученные синтетически активные соединения и/или
 экстракты, и/или активные соединения из лекарственных растений, в частности,
 бисобол и пантенол. Кроме того, также можно добавить красители, например
 желтый и/или красный оксид железа и/или оксид титана, с целью корректировки в
 отношении цвета.

Обычно полифенол, в частности катехин, или смесь полифенолов, в частности

катехинов, находится в носителе, например, в виде эмульсии, геля, крема или мази.

Обычные эмульсии, гели, кремы и мази из смешанофазных или амфифильных эмульсионных систем (смешанная фаза масло/вода-вода/масло), а также липосомы и трансферсомы или пластыри, предпочтительно мази и кремы, особенно
 5 предпочтительно мази, могут быть упомянуты для традиционного нанесения на кожу. Катехин, предпочтительно, наносят местно на область, в которой имеется раковое или предраковое поражение кожи.

Эмульгаторами, которые могут быть использованы, являются анионные,
 10 катионные или нейтральные сурфактанты, например, мыла щелочных металлов, мыла металлов, аминные мыла, сульфированные и сульфатированные соединения, обратные мыла, высшие жирные спирты, частичные эфиры жирных кислот сорбитана и полиоксиэтиленсорбитана, например, типа ланетта, шерстный воск, ланолин или
 15 другие синтетические продукты для приготовления эмульсий масло/вода или вода/масло.

Можно использовать вазелин, природные или синтетические воски, жирные кислоты, жирные спирты, эфиры жирных кислот, например, моноглицериды, диглицериды или триглицериды, парафиновое масло или растительные масла,
 20 гидрированное касторовое масло или кокосовое масло, свиной жир, синтетические жиры, например, на основе каприловой кислоты, каприновой кислоты, лауриловой кислоты или стеариновой кислоты, такие как Softisan®, или смеси триглицеридов, такие как Miglyol®, могут быть использованы в качестве липидов в виде жировых, и/или масляных, и/или восковых компонентов для приготовления мазей, кремов или
 25 эмульсий.

Можно использовать, например, осмотически активные кислоты и щелочные растворы, например хлористо-водородную кислоту, лимонную кислоту, раствор гидроксида натрия, раствор гидроксида калия, кислый карбонат натрия, и, в
 30 дополнение, буферные системы, такие как цитрат, фосфат, трис-буфер или триэтаноламин, для регулирования pH. Для повышения стабильности также можно добавлять консерванты, такие как метилбензоат или пропилбензоат (парабены) или сорбиновую кислоту.

Пасты, порошки и растворы могут быть указаны как дополнительные формы,
 35 которые могут быть применены местно. В качестве придающих консистенцию основ пасты часто содержат гидрофобные и гидрофильные вспомогательные вещества, предпочтительно, однако, гидрофобные вспомогательные вещества, содержащие очень высокую долю твердых. Для повышения дисперсности, а также
 40 текучести и скользкости, а также для предотвращения образования агломератов, порошки или наносимые местно порошки могут, например, содержать крахмалистые вещества, такие как пшеничный или рисовый крахмал, диспергированную сжиганием двуокись кремния или кремнезем, которые служат также разбавителем.

Лекарственные формы, которые являются подходящими в каждом случае, могут
 45 быть получены на основе фармацевтико-физических принципов в соответствии с руководствами по приготовлению композиций и способами, известными специалисту.

В качестве дополнительного примера, фармацевтическое средство, применяемое по
 50 настоящему изобретению, предпочтительно, содержит около 35% мас. изопропилмиристата, около 15% мас. по меньшей мере одного катехина, около 24,5% мас. вазелина, около 20% мас. воска, около 5% мас. моностеарата пропиленгликоля или монопальмитостеарата пропиленгликоля и около 0,5% мас. олеилового спирта.

Альтернативный вариант осуществления настоящего изобретения относится к

комбинированной терапии.

Поэтому настоящее изобретение охватывает также способ лечения ракового, включая предраковое, поражения кожи, предпочтительно вирусного поражения, в особенности поражения, не вызванного вирусом папилломы, предпочтительно, невирусного поражения, выбранного из гиперплазии, остроконечной кондиломы, бородавок, включая, без ограничения, обычные бородавки, и/или роговые бородавки, и/или интраэпителиального рака шейки матки, как указано здесь, путем нанесения фармацевтически эффективного количества катехина или смеси катехинов, которые охарактеризованы выше, в комбинации с различным противораковым лечением, и приготовления соответствующего лекарства. Другой противораковый агент может вводиться одновременно, до или после ввода полифенола, в частности катехина, или смеси полифенолов, в частности катехинов.

Согласно настоящему изобретению термин "различное противораковое лечение" относится, предпочтительно, к хирургии, фульгурации, кюретажу, иссечению, микрографической хирургии по Мохсу, облучению, протонной терапии, химиотерапии, фотодинамической терапии, криохирургии, лазеру, иммунотерапии, вакцинотерапии и/или биологической терапии. Предпочтительное химиотерапевтическое лечение охватывает применение родофиллина, 5-фторурацила, блеомицина, интерферона, имихимода, и их смесей. Предпочтительной радиотерапией является рентгеновское облучение и/или γ -облучение.

Поражениями кожи, к которым относится настоящее изобретение, предпочтительно, являются рак кожи, карцинома кожи, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, актиничный кератоз, солнечный кератоз, эпителиома, эпителиальные опухоли, новообразование кожи, болезнь Боуэна, акантома, канкроид, кожный рог, гиперкератоз, кератоз, контагиозный моллюск, опухоли век, ксантелазма, ксантома, фиброма, старческий кератоз, себорейный кератоз, хейлокарцинома, папилломатоз, карцинома пениса, лучевой дерматит, ромбовидная кожа шеи, дегтярный рак, вагинальная карцинома, рак вульвы, эритроплазия Кейра и/или карцинома языка. В особенности, поражениями кожи являются актиничный или солнечный кератоз и/или базально-клеточная карцинома.

То есть одним из наиболее предпочтительных осуществлений настоящего изобретения является применение фармацевтической композиции, содержащей смесь различных полифенолов, которая описана выше, в количестве от примерно 10% мас. до примерно 15% мас. в фармацевтической композиции, для лечения актиничного кератоза, солнечного кератоза и/или базально-клеточной карциномы. Смесь различных полифенолов содержит, в частности, больше 60% мас., в особенности, больше 65% мас. галлатов катехина, эпикатехина или галлокатехина.

Предпочтительными смесями различных полифенолов являются Polyphenon® 100 или Polyphenon® E, которые описаны выше. Наконец, предпочтительная фармацевтическая композиция, которая может быть использована при лечении актиничного кератоза, солнечного кератоза и/или базально-клеточной карциномы, включает около 35% мас. изопропилмиристата, около 15% мас. по меньшей мере смеси различных полифенолов, как она определена в данном абзаце, в частности, Polyphenon® 100 или Polyphenon® E, около 24,5% мас. вазелина, около 20% мас. воска, около 5% мас. моностеарата пропиленгликоля или монопальмитостеарата пропиленгликоля и около 0,5% мас. олеилового спирта.

Нижеследующие примеры предназначены для разъяснения изобретения, но не ограничивают его. Специалисты могут надлежащим образом модифицировать

изобретение в пределах обычных возможностей, не отклоняясь от защищаемого объема изобретения.

Пример 1

Пациент: возраст 65 лет, мужчина с актиничным кератозом, известным в течение 10 лет.

Пациента лечили Polyphenon® Е (15% мазь, содержащая 35% мас. изопропилмиристата, 15% мас. катехинового экстракта, 24,5% мас. вазелина, 20% мас. воска, 5% мас. моностеарата пропиленгликоля и 0,5% мас. олеилового спирта).

Обрабатываемая зона: около 5 см² на лбу

График лечения: 5 раз в неделю (каждые 10 часов)

Период лечения: 6 недель

Прохождение лечения:

- после примерно 13 дней лечения появилось раздражение кожи обрабатываемой области (более точно обрабатываемых областей, пораженных актиничным кератозом)
- возникла также повышенная регуляция не установленных клинически поражений
- раздражение кожи уменьшалось во время дальнейшего лечения
- после 12 недель лечения актиничный кератоз полностью исчез.

Пример 2

Пациент: возраст 73 года, мужчина с актиничным кератозом, известным в течение 15 лет, многократно лечившийся до этого.

Пациента лечили Polyphenon® Е (15% мазь, содержащая 35% мас. изопропилмиристата, 15% мас. катехинового экстракта, 24,5% мас. вазелина, 20% мас. воска, 5% мас. моностеарата пропиленгликоля и 0,5% мас. олеилового спирта).

Обрабатываемая зона: около 5 см² на голове

График лечения: 3 раза в неделю

Период лечения: 12 недель

Прохождение лечения:

- после примерно 3,5 недель лечения появилось раздражение кожи обрабатываемой области, пораженной актиничным кератозом, но менее интенсивное, чем у пациента примера 1
- после 12 недель лечения оставался только единичный актиничный кератоз и после 16 недель лечения актиничный кератоз полностью исчез.

Формула изобретения

1. Лекарственное средство, содержащее эффективное количество смеси полифенолов для лечения у больного предраковых поражений кожи, выбранных из группы, состоящей из актиничного кератоза, солнечного кератоза, болезни Боуэна, актиничного хейлита и/или лейкоплакии, и где указанная смесь полифенолов представляет собой смесь катехинов, содержащую около 2-20% (мас./мас.) эпикатехина, около 2-20% (мас./мас.) эпикатехингаллата, около 1-25% (мас./мас.) эпигаллокатехина, около 40-75% (мас./мас.) эпигаллокатехингаллата, около 0,05-5% (мас./мас.) галлокатехина, и/или около 0,5-20% (мас./мас.) галлокатехингаллата.

2. Лекарственное средство по п.1, где пациентом является человек.

3. Лекарственное средство по п.1, где указанную смесь полифенолов выделяют из чая.

4. Лекарственное средство по п.1, где указанную смесь полифенолов экстрагируют из чая.

5. Лекарственное средство по п.4, где чаем является зеленый чай.

6. Лекарственное средство по п.1, где указанную смесь полифенолов выделяют из экстракта чая.

7. Лекарственное средство по п.1, в котором катехин выбран из группы, состоящей из (+)-эпикатехина, (-)-эпикатехина, (+)-эпикатехингаллата, (-)-эпикатехингаллата, (+)-эпигаллокатехина, (-)-эпигаллокатехина, (+)-эпигаллокатехингаллата, (-)-эпигаллокатехингаллата, (+)-галлокатехина, (-)-галлокатехина, (+)-галлокатехингаллата и/или (-)-галлокатехингаллата.

8. Лекарственное средство по п.1, где смесью полифенолов является экстракт чая.

9. Лекарственное средство по п.8, где экстрактом чая является экстракт зеленого чая.

10. Лекарственное средство по п.1, где указанная смесь катехинов содержит примерно 10,8% (мас./мас.) эпикатехина, примерно 6,5% (мас./мас.) эпикатехингаллата, примерно 9,2% (мас./мас.) эпигаллокатехина, примерно 54,8% (мас./мас.) эпигаллокатехингаллата, и/или примерно 4,0% (мас./мас.) галлокатехингаллата.

11. Лекарственное средство по п.1, где указанная смесь катехинов содержит примерно 10,8% (мас./мас.) (-)-эпикатехина, примерно 6,5% (мас./мас.) (-)-эпикатехингаллата, примерно 9,2% (мас./мас.) (-)-эпигаллокатехина, примерно 54,8% (мас./мас.) (-)-эпигаллокатехингаллата, и примерно 4,0% (мас./мас.) (-)-галлокатехингаллата.

12. Лекарственное средство по п.1, где указанная смесь катехинов содержит примерно 2-12% (мас./мас.) эпикатехина, примерно 4-15% (мас./мас.) эпикатехингаллата, примерно 1-8% (мас./мас.) эпигаллокатехина, примерно 60-68% (мас./мас.) эпигаллокатехингаллата, примерно 0,05-1% (мас./мас.) галлокатехина и/или примерно 1-7% (мас./мас.) галлокатехингаллата.

13. Лекарственное средство по п.1, где указанная смесь катехинов содержит примерно 5-8% (мас./мас.) эпикатехина, примерно 5-7% (мас./мас.) эпикатехингаллата, примерно 2-3% (мас./мас.) эпигаллокатехина, примерно 61-65% (мас./мас.) эпигаллокатехингаллата, и/или примерно 2-4% (мас./мас.) галлокатехингаллата.

14. Лекарственное средство по п.1, где указанная смесь катехинов содержит примерно 5-8% (мас./мас.) эпикатехина, примерно 5-6% (мас./мас.) эпикатехингаллата, примерно 6-8% (мас./мас.) эпигаллокатехина, примерно 61-65% (мас./мас.) эпигаллокатехингаллата, и/или примерно 2-4% (мас./мас.) галлокатехингаллата.

15. Лекарственное средство по п.1, где указанная смесь полифенолов объединена с добавкой.

16. Лекарственное средство по п.15, где добавка выбрана из группы, состоящей из вазелина, воска, олеинового спирта, моностеарата пропиленгликоля, монопальмитостеарата пропиленгликоля и/или изопропилмиристата.

17. Лекарственное средство по п.1, где указанную смесь полифенолов наносят местно.

18. Лекарственное средство по п.1, где указанная смесь полифенолов содержится в носителе, выбранном из группы, включающей эмульсию, гель, крем и/или мазь.

19. Лекарственное средство по п.1, где лечение указанных поражений сочетается с другим противораковым лечением.

20. Лекарственное средство по п.19, где другое противораковое лечение выбрано из группы, включающей методы хирургии, фульгурацию, кюретаж, иссечение, микрографическую хирургию по Мохсу, облучение, протонную терапию, химиотерапию, фотодинамическую терапию, криохирургию, лазер, иммунотерапию,

вакцинотерапию и/или биологическую терапию.

21. Лекарственное средство по п.20, где химиотерапию проводят с агентом, выбранным из группы, включающей родофиллин, 5-фторурацил, блеомицин, интерферон, имихимод, и их смеси.

5 22. Лекарственное средство по п.21, где облучение выбрано из группы, состоящей из рентгеновского облучения и γ -облучения.

10

15

20

25

30

35

40

45

50