

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2000-2783
(22) Přihlášeno: 28.07.2000
(40) Zveřejněno: 13.03.2002
(Věstník č. 3/2002)
(47) Uděleno: 20.10.2005
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 14.12.2005
(Věstník č. 12/2005)

(11) Číslo dokumentu:

295 986

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 227/40

C 07 C 229/22

A 61 K 31/195

(73) Majitel patentu:

SCIENCE FOR LIFE, S. R. O., Praha, CZ

(72) Původce:

Jirsa Milan Prof. MUDr. DrSc., Praha, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Vladimír Čmejla, Rašínovo nábř. 54, Praha 2, 12800

(54) Název vynálezu:

Příprava sterilních krystalů kyseliny 5-aminolevulové a jejich derivátů využitelných pro lékařské diagnostické a terapeutické účely

(57) Anotace:

Řešení se týká přípravy sterilních krystalů kyseliny 5-aminolevulové a jejich derivátů, využitelných pro lékařské diagnostické a terapeutické účely, postup přípravy je takový, že se krystaly kyseliny 5-aminolevulové o velikosti 0,1 až 0,8 mm ozařují celkovou dávkou 15 kGy až 30 kGy gama záření po dobu 13 až 19 hodin a tyto krystaly kyseliny 5-aminolevulové se jak před ozařováním, tak i po ozařování uchovávají v hlubokopodchlazeném stavu za teploty -25 °C až -30 °C.

CZ 295986 B6

Příprava sterilních krystalů kyseliny 5-aminolevulové a jejich derivátů využitelných pro lékařské diagnostické a terapeutické účely

5 Oblast techniky

Vynález se týká přípravy sterilních krystalů kyseliny 5-aminolevulové a jejich derivátů, využitelných pro lékařské diagnostické a terapeutické účely, kde využití sterilních krystalů kyseliny 5-aminolevulové a jejich směsí nebo sloučenin s látkami potlačujícími vliv singletního kyslíku jsou zvláště vhodnými diagnostickými i léčebnými prostředky v oblasti diagnostiky a léčení nádorových onemocnění, zejména pak v urologii, gynekologii, onkologii i dermatologii.

Dosavadní stav techniky

15 Kyselina 5-aminolevulová (ALA) je fyziologickým základním kamenem syntézy porfyrinů jako prekurzorů tvorby krevního barviva a cytochromů. Lidský organismus vyrábí této kyseliny asi 0,5 g za 24 hodin a ta je ihned převáděna na další produkty. Pouze za patologických stavů, kdy je porušena syntéza porfyrinů příkladně při otravě olovem nebo u akutní intermitentní porfyrie, zůstává ALA nevyužita a je pak z těla vylučována. Standardně ji lze vyrobit průmyslovým způsobem a v posledních letech se ukazuje velký význam využití ALA jako diagnostického a léčebného prostředku pro fotodynamickou léčbu a fluorescenční endoskopii. Pro diagnostické účely např. v urologii je inkubována s roztokem kyseliny ALA sliznice močového měchýře a po určité době je prováděna cystoskopie v modrém světle. Toto světlo vyvolává červenou fluorescenci způsobenou protoporfyrinem IX v místech nádorového bujení a celý proces tak umožňuje včasnou diagnózu nádorů, které by se jinak rozpoznávaly velmi obtížně. Tento poznatek přináší velký význam, neboť lze jeho pomocí uchránit pacienty před komplikovaným chirurgickým výkonem.

30 Pro instalaci ALA je nutno používat sterilní roztok, neboť ALA je velmi nestabilní a při neutrálním nebo alkalickém pH se rychle cyklizuje za tvorby žlutě zbarvených sloučenin, přičemž toxicologie těchto látek nebyla dosud zkoumána a nedá se vyloučit jejich nepříznivý účinek na zdraví pacienta.

35 Příprava a sterilizace ALA a její využití pro diagnostické a léčebné účely je popsána v celé řadě patentových dokumentů, z nichž lze uvést např. zveřejněné německé přihlášky DE-OS 197 44 811 nebo DE-OS 4 228 106, americký patentový spis US 5 856 566 a nejnovější dokument WO 99/11 604 Dusa Pharmaceutical, Inc., (CA), které sledují problematiku ALA a její využití v lékařské diagnostice, avšak nejsou zde popsány otázky příčin žlutého nebo případně jinak zbarveného provedení krystalů ALA, u kterých nebyla spolehlivě vyloučena přítomnost cyklických derivátů, jejichž toxicita není přesně známa a která z lékařského hlediska není důvěryhodná pro bezpečnou aplikaci, zejména pak aplikaci interní.

45 Způsob sterilizace krystalů kyseliny 5-aminolevulové (ALA) dle WO 99/11 604 je prováděn působením gama záření za běžné pokojové teploty, přičemž dojde k změně krystalů z barvy bílé na žlutou. Jak je v dokumentu uvedeno, žlutá barva krystalů je způsobena bodovým defektem F centra krystalické mřížky. Jeden ion je během ozáření v krystalické mřížce vyražen a zůstává po něm díra s nábojem. Dojde proto ke změně krystalické mřížky. Krystaly ALA po ozáření získají barvu, která u ALA neozařené znamená, že ALA byla degradována, ztratila schopnost, kvůli které je používána, a může mít i škodlivý vliv na organismus. Ozářená ALA i při této žluté barvě 50 má vlastnosti nedegradované ALA bílé a v případě, že je uchovávána v nádobě, která byla podrobena rovněž radiaci, vydrží v dobrém stavu až 1 rok.

Nevýhoda tohoto uvedeného způsobu přípravy ALA spočívá vtom, že nelze již vizuálně kontrolovat skutečnou degradaci ALA, což se může přihodit při nevhodném uchování přípravku nebo 55 při styku s látkou způsobující degradaci přípravku. Může tak dojít k použití degradovaného příp-

ravku při diagnostice a následně k chybným diagnostickým a léčebným výsledkům. Nevýhodou je i to, že uchovávání přípravku je nutno provádět pouze v ozářené schránce, což vytváří problémy po rozdělení přípravku a jeho využívání na odlišných diagnostických a léčebných pracovištích. Nevýhodou je i to, že i přes uchování v ozářené schránce vydrží ALA v dobrém stavu maximálně 12 měsíců.

Účelem vynálezu je příprava sterilizovaných krystalů ALA v bezpečné čistotě s mizivou toxicitou, které jsou v dimenzionální úrovni vhodné pro diagnostiku a jsou anizotropní s rovnoběžným zhášením v polarizovaném světle a které vykazují dlouhodobou stabilitu při uchovávání či skladování tak, aby byly kdykoli okamžitě použitelné pro sledovaný účel a zároveň je účelem vynálezu získání velmi přesných diagnostických výsledků včetně jeho hlavních sledovaných hodnot a veličin a důvěryhodného, zabarvení diagnostikovaného místa při osvitu, které je jedním ze základních sledovaných identifikačních znaků pro úspěšné vyhodnocení lékařské diagnózy.

Podstata vynálezu

Shora uvedené nevýhody stávajících způsobů přípravy sterilizovaných krystalů ALA odstraňuje a účel vynálezu ve velké míře splňuje příprava sterilních krystalů kyseliny 5-aminolevulové a jejich derivátů využitelných pro lékařské diagnostické a terapeutické účely, kde krystaly kyseliny 5-aminolevulové získávané standardní průmyslovou metodou jsou ozařovány zářením gama podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že krystaly kyseliny 5-aminolevulové velikosti 0,1 až 0,8 mm, což je velikost postihující převážné množství vyrobených krystalů, jsou ozařovány celkovou dávkou 15 kGy až 30 kGy gama záření po dobu 13 až 19 hodin. Krystaly kyseliny 5-aminolevulové jsou jak před ozařováním, tak i po ozařování uchovávány v hlubokopodchlazeném stavu za teploty -25°C až -30°C . Hlubší podchlazení je sice účinné ale již neekonomické.

Výhodné je, že jsou přidávány látky, snižující účinek singetního kyslíku a volných radikálů. Tyto látky lze přidávat jak při diagnostickém nebo léčebném procesu, tak i při přípravě sterilních krystalů pro následné využití. Svojí vlastní oxidací při léčení a diagnostice prodlužují životnost molekul ALA a udržují účinnost přípravku při léčebných a diagnostických procesech.

Způsob úpravy ALA dle přihlášeného řešení dosáhne po ozáření takového výsledku, že ALA nezmění barvu ani vlastnosti a ponechá si všechny atributy ALA čerstvě vyrobené, včetně shodné krystalické mřížky, která je narušena jen nepatrně, což nevede ke změně barvy krystalů. Je tak stanovena možnost kontroly v případě její degradace nevhodným uložením nebo stykem s látkou způsobující degradaci a zamezí se na základě pouhé zrakové kontroly vadnému užití této látky. Nemůže tudíž dojít k chybě při diagnostice, závada se projeví právě změnou barvy z bílé na žlutou. Toto je první výhoda řešení dle přihlášky vynálezu.

Další podstatnou výhodou je to, že připravené sterilní krystaly ALA dle přihlášeného řešení si kvalitní vlastnosti čerstvě vyrobené ALA udrží několik let. Zatím z důvodu víceleté zkušenosti se zdá, že tento způsob vyřešil životnost připravené ALA pro dlouhodobé uložení. Životnost ALA zajištěná dle přihlášeného způsobu působí podstatně déle nežli sterilizovaná ALA dle známého stavu techniky i přesto, že je uchovávána v běžných neozářených schránkách, není tedy nutno vytvářet centrální banku přípravku a na jednotlivá diagnostická a léčebná pracoviště jej složitě rozvážet. Vzhledem k ceně, která se při výrobě ALA blíží ceně zlata z hlediska váhového, je výhoda dlouhodobého uchování vlastností vysoce efektivní.

Příklad provedení vynálezu 1

Příprava sterilních krystalů kyseliny 5-aminolevulové byla provedena ozářením v celkové dávce 25 kGy gama záření po dobu 16 hodin. Krystaly o velikosti v rozmezí 0,1 až 0,8 mm byly v podchlazeném stavu po celou dobu ozařování v rozmezí -25°C až -28°C . Krystaly ALA byly po

ozáření čisté a průhledné a stejných tvarů jako před ozářením v šesterečné, čtverečné, kosočtverečné nebo jednoklonné soustavě a vykazovaly anizotropní vlastnosti s rovnoměrným zhášením v přerušovaném světle při diagnostickém procesu pod osvitom fluorescenční lampou. Při vlastním diagnostickém procesu byl jako látka snižující účinky singetního kyslíku a volných radikálů zvolen tokoferol.

Příklad provedení vynálezu 2

Ve druhém případě probíhalo ozařování stejných sterilních krystalů ALA v celkové dávce 25 kGy gama záření po dobu 19 hodin o teplotě krystalů ALA -30°C , které byly před ozařováním v této teplotě uchovávány velmi dlouhou dobu a bylo zjištěno, že krystaly ALA vykazují shodné vlastnosti v čisté a průhledné podobě a jejich tvar byl jehlicový nebo čtvercový. Při diagnostickém procesu pod osvitom bylo znát zřetelné červené zabarvení v zóně diagnostikovaného místa s vysoce přesným ohraničením. Je zřejmé, že při ještě hlubším podchlazení dosáhneme stejně kvalitních vlastností přípravku, takové podchlazení je však již neekonomické. Přidáváním tokoferolu potlačujícím účinky singetního kyslíku byl zjevně diagnostický proces usnadněn.

Příklad provedení vynálezu 3

Krystaly ALA byly ozářeny celkovou dávkou 15 kGy gama záření po dobu 13 hodin, přičemž krystaly ALA byly podchlazeny krátce před ozařováním na teplotu -25°C . Výsledná charakteristika sterilizovaných krystalů vykazovala o poznání horší čistotu a průhlednost, což může předpokládat horší výsledky při vlastním diagnostickém procesu, který tímto nebyl nijak výrazně v realizaci omezen, avšak přinesl horší celkové vyhodnocení.

Jak z uvedených příkladů týkajících se přípravy sterilních krystalů kyseliny ALA vyplývá, je podmínkou spolehlivé diagnostiky včetně ochrany pacienta aplikace vysoce čistých krystalů ALA nejlépe ve spojení s aplikací látek potlačujících vliv singetního kyslíku. Ukazuje se, že zásadním prostředkem pro přesnou diagnostiku je potřebné uchování krystalů ALA v hlubokopodchlazeném stavu před ozařováním, v době ozařování i po jeho ukončení.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Příprava sterilních krystalů kyseliny 5-aminolevulové a jejich derivátů, využitelných pro lékařské diagnostické a terapeutické účely, kde krystaly kyseliny 5-aminolevulové získávané standardní průmyslovou metodou jsou ozařovány zářením gama, **vyznačující se tím**, že krystaly kyseliny 5-aminolevulové o velikost 0,1 až 0,8 mm jsou ozařovány celkovou dávkou 15 kGy až 30 kGy gama záření po dobu 13 až 19 hodin, přičemž krystaly kyseliny 5-aminolevulové jsou jak před ozařováním, tak i po ozařování uchovávány v hlubokopodchlazeném stavu za teploty -25°C až -30°C .

2. Příprava sterilních krystalů dle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jsou přidávány látky, snižující účinek singetního kyslíku a volných radikálů.

Konec dokumentu
