

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.11.2006**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **26.03.2008**
(Věstník č. 13/2008)

(21) Číslo dokumentu:

2006-743

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/409	(2006.01)
A61K 9/127	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 47/44	(2006.01)
A61K 41/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Fyziologický ústav AV ČR, Praha, CZ
RCD, s. r. o., Dobřichovice, CZ

terapii aplikován na povrchové nádory v dermatologii či na další nádory dostupné světlu či světlovodům.

(72) Původce:

Ježek Petr RNDr. DrSc., Praha, CZ
Nekvasil Miloš RNDr. DrSc, Praha, CZ
Poučková Pavla Doc. RNDr. CSc., Dobřichovice, CZ

(74) Zástupce:

Patentové a licenční služby SSČ AV ČR, Národní 3,
Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Liposomální gelový ftalocyaninový přípravek
pro fotodynamickou terapii nádorových
onemocnění a způsob jeho přípravy**

(57) Anotace:

Liposomální gelový ftalocyaninový přípravek pro fotodynamickou terapii nádorových a jiných onemocnění je tvořen soustavou lecitinových liposomů s inkorporovanou hydrofobní účinnou látkou, vybranou ze skupiny zahrnující ftalocyanin hydroxyhlinitý, hlinitý, zinečnatý, křemičitý či organokřemičitý, nebo hydrofobní ftalocyanin bez kovu, smíšených v poměru 10:1 až 1:10 s čirým lékárenským gelem. Přidaná účinná látka může být upravena povrstvením glukosou nebo jinými cukry, polyethylenglykolem nebo jinými polymery, lecitinem, nebo NaCl nebo jinou solí vhodnou pro farmakologii. Přípravek se připraví tak, že se lecitin v koncentraci 1 až 40 mg na ml tekutiny fluidizuje na mikrofluidizéru v příslušné komoře na finální velikost částic menší než 1 000 nm za teploty vyšší než 0 °C a tlaku 50 - 200 MPa, poté se za stálého míchání přidá účinná látka nebo upravená účinná látka v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu, vzniklá suspenze se opět či opakovaně fluidizuje na mikrofluidizéru v příslušné menší komoře na konečnou velikost částic menších než 500 nanometrů za tlaku 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C, získaná suspenze se poté smísí s čirým lékárenským gelem v poměrech mezi 10:1 až 1:10. Případně se lecitin fluidizuje samostatně a účinná látka rovněž samostatně v prvním kroku předcházejícím výše uvedený postup, nebo se lecitin zpracuje extruzí přes 50 až 100 nm filtry. Získaná suspenze se poté smísí s čirým lékárenským gelem v poměru mezi 10:1 až 1:10. Výsledný gel obsahující liposomy se zabudovanou účinnou látkou je při

CZ 2006 - 743 A3

Liposomální gelový ftalocyaninový přípravek pro fotodynamickou terapii nádorových onemocnění a způsob jeho přípravy

Oblast techniky:

Technické řešení se týká aplikačního gelu s liposomy pro fotodynamickou terapii nádorových onemocnění, který obsahuje hydrofobní formu ftalocyaninu hydroxyhlinitého (resp. Hliník-Al substituován Si, Zn, aj. kovy, nebo bez kovu) (dále označenou jako FCH) modifikovanou pro následné zpracování na mikrofluidizéru. Výsledný gel obsahující liposomy se ^{zabudován} ~~zainkorporovanou~~ účinnou látkou je při terapii aplikován na povrchové nádory v dermatologii či na další nádory dostupné světlu či světlovodům, a po několika minutách je ozářen světlem o příslušné vlnové délce. Navržená soustava umožňuje okamžité pronikání účinné látky do nádoru a téměř okamžité osvětlení (v minutových intervalech od aplikace) s následujícím dezintegračním účinkem na nádor.

Dosavadní stav techniky:

Fotodynamická terapie, využívaná při léčbě povrchových nádorů, zvláště v dermatologii, spočívá v tom, že účinná látka je zainkorporovaná v gelu, který je aplikován na nádor a po určité době ozářen světlem o určité vlnové délce. Pro fotodynamickou terapii nádorových onemocnění byly ve světě vyvinuty následující hydrofobní preparáty klinicky vyzkoušené (některé jen pre-klinicky) pro intervaly mezi aplikací a ozářením (T_{DL}) v oblasti od jedné hodiny výše (až několik dnů, viz údaj v závorkách): benzyl ester kyseliny delta-aminolevulové, Benzvix (T_{DL} 4 až 6 hodin) registrován v EU pro léčbu gastrointestinálních nádorů, patent USA 6,492,420; Temoporfin či Foscan (metyl-tetrahydroxyfenyl chlorin, T_{DL} 96 hodin), schválený v EU pro paliativní nádory v oblasti hlavy a krku, nádorů prostaty a pankreatu; derivát Benzoporfyrinu, čili Verteporfin (BPD-MA, Visudyne, Novartis, UK), který je ve fázi III. klinických zkoušek pro kožní amelanotické nádory; a křemíkový ftalocyanin, rovněž ve fázi klinického testování pro léčbu kožních nádorů, včetně tzv. Bowenovy nemoci, aktinické kerat^{1,2}osy, s dosud nejkratší T_{DL} 1 hodina.

Nevýhodou uvedených metod a použitých prostředků je především velmi dlouhá doba mezi aplikací účinné látky a ozářením.

Podstata vynálezu:

Výše uvedený nedostatek odstraňuje řešení podle tohoto vynálezu. Liposomální gelový přípravek pro fotodynamickou terapii nádorových onemocnění je tvořen soustavou lecitinových

liposomů, či liposomů na bázi jiného lipidu, s inkorporovanou účinnou látkou, vybranou ze skupiny zahrnující hydrofobní ftalocyanin hydroxyhlinitý, hydrofobní ftalocyanin hlinitý, hydrofobní ftalocyanin zinečnatý, hydrofobní ftalocyanin křemičitý či organokřemičitý, nebo hydrofobní ftalocyanin bez kovu (označovaný dále pro zjednodušení jako FCH), smíšených v poměru 10:1 až 1:10 s čirým gelem, s výhodou na základě karboxymethylcelulózy. Přidaná účinná látka může být povrstvena glukózou či jinými cukry, polyethylenglykolem, lecitinem či jinými lipidy, nebo NaCl či jinou solí vhodnou pro farmakologii.

Liposomální gelový ftalocyaninový přípravek se připraví tak, že se lecitin či jiný lipid v čistotě pro farmakologii v koncentraci 1 až 40 mg na mililitr tekutiny, kterou může být sterilní izotonický roztok, fluidizuje na mikrofluidizéru v příslušné komoře na finální velikost částic menších než 1000 nanometrů za teploty vyšší než 0 °C a tlaku 50 až 2000 MPa, poté se za stálého míchání přidá účinná látka nebo upravená účinná látka v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu (lipidu), vzniklá suspenze se opět fluidizuje na mikrofluidizéru v příslušné menší komoře na konečnou velikost částic menších než 500 nanometrů za tlaku 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C, získaná suspenze se poté smísí s čirým lékárenským gelem v poměrech mezi 10:1 až 1:10; případně se lecitin či jiný lipid v čistotě pro farmakologii v koncentraci 1 až 40 mg na mililitr tekutiny, kterou může být sterilní izotonický roztok, fluidizuje na mikrofluidizéru v příslušné komoře na finální velikost částic menších než 1000 nanometrů při tlaku nejméně 100 až 200 MPa, za teploty vyšší než 0 °C, poté se samostatně fluidizuje na mikrofluidizéru v příslušné komoře účinná látka nebo upravená účinná látka, v množství jež je v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu (lipidu) ve shodném objemu tekutiny, s výhodou izotonického roztoku, a to na konečnou velikost menší než 1000 nanometrů při tlaku nejméně 100 až 200 MPa, poté se obě fluidizované složky smísí a opět fluidizují na mikrofluidizéru v příslušné menší komoře při tlaku nejméně 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C na konečnou velikost částic maximálně 500 nanometrů, a výsledný produkt se fluidizuje na mikrofluidizéru v příslušné menší komoře při tlaku nejméně 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C na konečnou velikost částic menších než 500 nanometrů. Získaná tekutina se poté smísí s čirým lékárenským gelem v poměrech mezi 10:1 až 1:10; nebo se lecitin či jiný lipid v čistotě pro farmacii v koncentraci 1 až 40 mg na mililitr tekutiny, s výhodou sterilního izotonického roztoku, zpracuje extruzí přes filtry o velikosti 10 až 500 nanometrů společně s účinnou látkou nebo upravenou účinnou látkou v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu (lipidu). Vzniklá suspenze se dále fluidizuje na mikrofluidizéru v příslušné komoře na finální velikost částic maximálně 500 nanometrů při tlaku nejméně 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C na konečnou velikost částic menší než 500 nanometrů při tlaku nejméně 100 až 200

ω
MPa za teploty vyšší než 0°C , získaná suspenze se poté smísí s čirým lékárenským gelem v poměru mezi 10:1 až 1:10.

Při terapeutickém využití se postupuje tak, že přípravek se nanese na povrch nádoru či zasažené části těla, nechá se působit po dobu jedné minuty až 24 hodin a poté ozáří světlem o vlnové délce od 500 do 800 nm a intenzitě nejméně 1 J/cm^2 (10000 J/m^2). Výsledný gel obsahující liposomy se zainkorporovanou účinnou látkou je při terapii aplikován na povrchové nádory v dermatologii či na další nádory dostupné světlu či světlovodům, a neoptimálněji po několika minutách je ozářen světlem s příslušnou vlnovou délkou. Navržená soustava umožňuje okamžité pronikání účinné látky do nádoru a téměř okamžité osvětlení (v minutových intervalech od aplikace) s následujícím dezintegračním účinkem na nádor. Vysoce účinný dezintegrační výsledek terapie je podmíněn navrženým složením gelu.

Příklady provedení

Příklad 1 (složení přípravku)

Liposomální gelový ftalocyaninový přípravek pro fotodynamickou terapii nádorových onemocnění je tvořen soustavou lecitinových liposomů, či liposomů na bázi jiného lipidu, s inkorporovanou účinnou látkou, vybranou ze skupiny zahrnující hydrofobní ftalocyanin hydroxyhlinitý, hydrofobní ftalocyanin hlinitý, hydrofobní ftalocyanin zinečnatý, hydrofobní ftalocyanin křemičitý či organokřemičitý, nebo hydrofobní ftalocyanin bez kovu, smíšených v poměru 10:1 až 1:10 s čirým gelem, jehož základ tvoří karboxymethylcelulóza. Přidaná účinná látka může být povrstvena glukózou či jinými cukry, polyethylenglykolem, lecitinem či jinými lipidy, nebo NaCl či jinou solí vhodnou pro farmakologii.

Příklad 2 (postup mikrofluidizace)

Na mikrofluidizéru, buďto poloprovozního či provozního typu je nejprve fluidizován amorfní lecitin v čistotě pro farmakologii v koncentraci 10 až 30 mg na mililitr sterilního izotonického roztoku. Fluidizace je prováděna např. v komoře typu Z s průměrem 100 mikrometrů několika cykly tak, aby celý objem tekutiny několikrát prošel mikrofluidizační komorou, při tlaku nejméně 100 MPa. Poté je za stálého míchání přidáván prášek FCH (neupravený nebo upravený podle příkladů 6 až 9) v poměru 2:1 ve vztahu k lecitinu. Dále je suspenze zpracována opět na mikrofluidizační komoře typu Z s průměrem 100 mikrometrů a to celkem nejméně 100 cykly průchodu kapaliny komorou při tlaku nejméně 150 MPa a chlazení ledovou tříští. Čtvrtý krok představuje zpracování na mikrofluidizační komoře typu Z s průměrem 50 mikrometrů a to

celkem nejméně 100 cykly průchodu kapaliny komorou při tlaku nejméně 150 MPa a chlazení ledovou tříští.

Příklad 3 (postup mikrofluidizace)

Na mikrofluidizéru, buďto poloprovozního či provozního typu je nejprve fluidizován práškový lecitin v čistotě pro farmakologii o koncentraci 10 až 30 mg na mililitr sterilního ^Zizotonického roztoku. Fluidizace je prováděna v komoře typu Z s průměrem 100 mikrometrů několika cykly tak, aby celý objem tekutiny několikrát prošel mikrofluidizační komorou, při tlaku nejméně 100 MPa. Poté je samostatně fluidizován neupravený nebo upravený prášek FCH (obvykle v poměru 2:1 ve vztahu k lecitinu ve stejném objemu ^Zizotonického roztoku), a to v mikrofluidizační komoře typu Y s průměrem 100 nebo 75 mikrometrů celkem nejméně 100 cykly průchodu kapaliny komorou při tlaku nejméně 150 MPa. Obě fluidizované složky jsou poté smíchány a zpracovány na mikrofluidizační komoře typu Z s průměrem 100 mikrometrů a to celkem nejméně 100 cykly průchodu kapaliny komorou při tlaku nejméně 150 MPa a chlazení ledovou tříští. Poslední krok představuje zpracování na mikrofluidizační komoře typu Z s průměrem 50 mikrometrů a to celkem nejméně 100 cykly průchodu kapaliny komorou při tlaku nejméně 150 MPa za chlazení ledovou tříští.

Příklad 4 (postup mikrofluidizace)

Na mikrofluidizéru, buďto poloprovozního či provozního typu je nejprve fluidizován práškový lecitin v čistotě pro farmakologii v koncentraci 10 až 30 mg na mililitr sterilního ^Zizotonického roztoku. Fluidizace je prováděna např. v komoře typu Z s průměrem 100 mikrometrů několika cykly tak, aby celý objem tekutiny několikrát prošel mikrofluidizační komorou, při tlaku nejméně 100 MPa. Poté je za stálého míchání přidáván neupravený nebo upravený prášek FCH v poměru 2 : 1 ve vztahu k lecitinu. Dále je suspenze zpracována na mikrofluidizační komoře typu Y s průměrem 100 nebo 75 mikrometrů celkem nejméně 100 cykly průchodu kapaliny komorou při tlaku nejméně 150 MPa a chlazení ledovou tříští. Následuje zpracování na mikrofluidizační komoře typu Z s průměrem 100 mikrometrů a to celkem nejméně 100 cykly průchodu kapaliny komorou při tlaku nejméně 150 MPa a chlazení ledovou tříští. Poslední krok představuje zpracování na mikrofluidizační komoře typu Z s průměrem 50 mikrometrů a to celkem nejméně 100 cykly průchodu kapaliny komorou při tlaku nejméně 150 MPa a chlazení ledovou tříští.

Příklad 5 (postup mikrofluidizace)

Lecitin či jiný lipid ~~pro~~^z v čistotě pro farmakologii v koncentraci 10 až 30 mg na mililitr sterilního ~~is~~^zotonického roztoku se po rozpuštění do suspenze zpracuje extruzí přes filtry o velikosti 100 až 500 nanometrů. Vzniklé liposomy se smísí společně s účinnou látkou nebo upravenou účinnou látkou v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu (lipidu) a znovu se zpracuje extruzí přes filtry o velikosti 100 až 500 nanometrů. Nakonec se suspenze upraví podle jednoho z výše uvedených příkladů 1 až 3.

Příklad 6 (postup úpravy práškového FCH)

Práškový jemně mletý FCH je povrstven glukó^zou v poměru 5 – 10 % hmotn. na gram FCH.

Příklad 7 (postup úpravy práškového FCH)

Práškový jemně mletý FCH je povrstven polyethylenglykolem PEG 600 v poměru 5 – 10 % hmotn. na gram FCH.

Příklad 8 (postup úpravy práškového FCH)

Práškový jemně mletý FCH je povrstven lecitinem pro farmakologii v poměru 5 – 10 % hmotn. na gram FCH.

Příklad 9 (postup úpravy práškového FCH)

Práškový jemně mletý FCH je povrstven NaCl v poměru 5 – 10 % hmotn. na gram FCH.

Příklad 10 (postup úpravy práškového FCH)

Práškový jemně mletý FCH je hydratován ve formě vodní pasty s 25~~5~~% sušiny.

Příklad 11 (složení gelu použitého pro míchání s liposomy)

Karboxymethylcel^luló^za 4 % ve sterilní vodě, konservans parabenum 4 %, sterilní voda do 100 ml.

Příklad 12 (složení gelu použitého pro míchání s liposomy)

Karboxymethylcel^luló^za 4 % ve sterilní vodě, konservans parabenum 2 %, sterilní voda do 100 ml.

Průmyslová využitelnost

Liposomální ftalocyaninový gelový preparát podle vynálezu je využitelný v medicíně při léčení nádorových a jiných onemocnění.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Liposomální gelový ftalocyaninový přípravek pro fotodynamickou terapii nádorových onemocnění, vyznačující se tím, že je tvořen soustavou lecitinových liposomů, s inkorporovanou účinnou látkou, vybranou ze skupiny zahrnující hydrofobní ftalocyanin hydroxyhlinitý, hydrofobní ftalocyanin hlinitý, hydrofobní ftalocyanin zinečnatý, hydrofobní ftalocyanin křemičitý či organokřemičitý, nebo hydrofobní ftalocyanin bez kovu, smíšených v poměru 10:1 až 1:10 s čirým gelem, jehož základ tvoří karboxymethylcelulóza.
2. Liposomální gelový přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že částice přidané účinné látky jsou povrstveny glukózou nebo jiným cukrem v poměru 5 až 10 % hmotn. na gram soustavy lecitinových liposomů.
3. Liposomální gelový přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že částice přidané účinné látky jsou povrstveny polyetylen glykolem či jiným pro farmakologii vhodným polymerem v poměru 5 až 10 % hmotn. na gram soustavy lecitinových liposomů.
4. Liposomální gelový přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že částice přidané účinné látky jsou povrstveny lecitinem nebo jiným lipidem v čistotě pro farmakologii ~~v poměru~~ v poměru 5 až 10 % hmotn. na gram soustavy lecitinových liposomů.
5. Liposomální gelový přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že částice přidané účinné látky jsou povrstveny NaCl nebo jinou solí vhodnou pro farmakologii ~~v poměru~~ v poměru 5 až 10 % hmotn. na gram soustavy lecitinových liposomů.
6. Způsob přípravy liposomálního gelového přípravku podle nároku 1 nebo 2 nebo 3 nebo 4 nebo 5, vyznačující se tím, že se lecitin ~~nebo jiný lipid~~ v čistotě pro farmakologii v koncentraci 1 až 40 mg na mililitr tekutiny, s výhodou sterilního ^zisotonického roztoku, fluidizuje na mikrofluidizéru za teploty vyšší než 0 °C a tlaku 50 až 200 MPa na finální velikost částic menší než 1000 nanometrů, poté se za stálého míchání přidá účinná látka v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu ~~nebo jinému lipidu~~, vzniklá suspenze se opět fluidizuje na mikrofluidizéru za tlaku 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C na konečnou velikost částic

menší než 500 nanometrů, a získaná suspenze se poté smísí s čirým lékárenským gelem v poměru mezi 10:1 až 1:10.

7. Způsob přípravy liposomálního gelového přípravku podle nároku 1 nebo 2 nebo 3 nebo 4 nebo 5, vyznačující se tím, že se lecitin ~~nebo jiný lipid~~ v čistotě pro farmakologii v koncentraci 1 až 40 mg na mililitr tekutiny, s výhodou sterilního ^zisotonického roztoku, fluidizuje na mikrofluidizéru při tlaku 100 až 200 MPa, za teploty vyšší než 0 °C na finální velikost částic menší než 1000 nanometrů, poté se samostatně fluidizuje účinná látka v množství, jež je v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu ~~nebo jinému lipidu~~ ve shodném objemu tekutiny, s výhodou ^zisotonického roztoku, a to při tlaku 100 až 200 MPa na konečnou velikost částic menší než 1000 nanometrů, poté se obě fluidizované složky smísí a opět fluidizují na mikrofluidizéru při tlaku 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C na konečnou velikost částic menší než 500 nanometrů, a výsledný produkt se fluidizuje při tlaku 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C na konečnou velikost částic menší než 500 nanometrů, a získaná tekutina se poté smísí s čirým lékárenským gelem v poměru mezi 10:1 až 1:10.

8. Způsob přípravy liposomálního gelového přípravku podle nároku 1 nebo 2 nebo 3 nebo 4 nebo 5, vyznačující se tím, že se lecitin ~~nebo jiný lipid~~ v čistotě pro farmakologii v koncentraci 1 až 40 mg na mililitr tekutiny, s výhodou sterilního ^zisotonického roztoku, zpracuje extruzí přes filtry o velikosti 10 až 500 nanometrů společně s účinnou látkou v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu ~~nebo jinému lipidu~~ vzniklá suspenze se dále fluidizuje na mikrofluidizéru na finální velikost částic maximálně 500 nanometrů při tlaku nejméně 100 až 200 MPa za teploty vyšší než 0 °C, a získaná suspenze se poté smísí s čirým lékárenským gelem v poměru mezi 10:1 až 1:10.