

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2006-743**  
(22) Přihlášeno: **28.11.2006**  
(40) Zveřejněno: **26.03.2008**  
(**Věstník č. 3/2008**)  
(47) Uděleno: **14.02.2008**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **26.03.2008**  
(**Věstník č. 13/2008**)

(11) Číslo dokumentu:

## 298 978

(13) Druh dokumentu: **B6**

(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)

(56) Relevantní dokumenty:  
WO 01/66550 A2; US 6492420 B2.

(73) Majitel patentu:  
Fyziologický ústav AV ČR, Praha, CZ  
RCD, s. r. o., Dobřichovice, CZ

(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

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

(54) Název 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 glukózou 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 1000 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 lecitínu, 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 298978 B6

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

### 5 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 zabudovanou 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, vyžívaná 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 několika dnů, viz údaj v závorkách): benzylester kyseliny delta-aminolevulové, Benzvix ( $T_{DL}$  4 až 6 hodin) registrován v EU pro léčbu gastrointestinálních nádorů, patent US 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 keratózy, 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 karboxymetylcelulózy. 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 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<sup>2</sup> (10 000 J/m<sup>2</sup>). 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 podminěn navrženým složením gelu.

### Příklady provedení

35

#### 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, lecitem či jinými lipidy nebo NaCl či jinou solí vhodnou pro farmakologii.

50

#### 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

55

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 izotonického 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 izotonického 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 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 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 MPa 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 v čistotě pro farmakologii v koncentraci 10 až 30 mg na mililitr sterilního izotonického 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 glukózou 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.

5

## Příklad 8 (postup úpravy práškového FCH)

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

10

## Příklad 9 (postup úpravy práškového FCH)

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

15

## Příklad 10 (postup úpravy práškového FCH)

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

20

## Příklad 11 (složení gelu použitého pro míchání s liposomy)

Karboxymethylcelulóza 4 % ve sterilní vodě, konzervans parabenum 4 %, sterilní voda do 100 ml.

25

## Příklad 12 (složení gelu použitého pro míchání s liposomy)

Karboxymethylcelulóza 4 % ve sterilní vodě, konzervans parabenum 2 %, sterilní voda do 100 ml.

30

Průmyslová využitelnost

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

35

40

**PATENTOVÉ NÁROKY**

45

1. Liposomální gelový ftalocyaninový přípravek pro fotodynamickou terapii nádorových onemocnění, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, 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.

50

2. Liposomální gelový přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že částice přidávané účinné látky jsou povrstveny glukózou nebo jiným cukrem v poměru 5 až 10 % hmotn. na gram soustavy lecitinových liposomů.

55

3. Liposomální gelový přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že částice přidané účinné látky jsou povrstveny polyetylglykolem či jiným pro farmakologii vhodným polymerem v poměru 5 až 10 % hmotn. na gram soustavy lecitinových liposomů.
- 5
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 5 až 10 % hmotn. na gram soustavy lecitinových liposomů.
- 10
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 5 až 10 % hmotn. na gram soustavy lecitinových liposomů.
- 15
6. Způsob přípravy liposomálního gelového přípravku podle nároku 1 nebo 2 nebo 3 nebo 4 nebo 5, **vyznačující se tím**, že se lecitin v čistotě pro farmakologii v koncentraci 1 až 40 mg na mililitr tekutiny, s výhodou sterilního izotonického 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 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.
- 20
7. Způsob přípravy liposomálního gelového přípravku podle nároku 1 nebo 2 nebo 3 nebo 4 nebo 5, **vyznačující se tím**, že se lecitin v čistotě pro farmakologii v koncentraci 1 až 40 mg na mililitr tekutiny, s výhodou sterilního izotonického 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 ve shodném objemu tekutiny, s výhodou izotonického 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.
- 25
- 30
- 35
8. Způsob přípravy liposomálního gelového přípravku podle nároku 1 nebo 2 nebo 3 nebo 4 nebo 5, **vyznačující se tím**, že se lecitin v čistotě pro farmakologii 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 v poměru mezi 5:1 až 0,1:1 ve vztahu k lecitinu 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.
- 40
- 45

---

Konec dokumentu

---