



(51) МПК  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*A61K 47/14* (2006.01)  
*A61K 47/44* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2011150920/15, 11.06.2010  
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 11.06.2010  
 Приоритет(ы):  
 (30) Конвенционный приоритет:  
 11.06.2009 EP 09251538.6  
 (43) Дата публикации заявки: 20.07.2013 Бюл. № 20  
 (45) Опубликовано: 27.08.2014 Бюл. № 24  
 (56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: US20030115388 A1, 03.07.2003.  
 WO0210120 A1, 07.02.2002. WO0209690 A2,  
 07.02.2002. US7264629 B2, 04.09.2007  
 (85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 11.01.2012  
 (86) Заявка РСТ:  
 EP 2010/003531 (11.06.2010)  
 (87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2010/142456 (16.12.2010)  
 Адрес для переписки:  
 191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):  
 ХЕЛЛАНД Оддвейг Селлаег (NO),  
 СТЕНСРУД Грю (NO),  
 КЛЕМ Бьорн (NO),  
 БРАЭНДЕН Йон Эрик (NO),  
 ГОДАЛЬ Аслак (NO),  
 КЛАВЕНЕСС Йо (NO)

(73) Патентообладатель(и):  
 ФотоКьюэр АСА (NO)

**(54) ТВЕРДЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВУЮ КИСЛОТУ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к фармацевтике и касается твердого фармацевтического продукта, твердой композиции для применения в способах фотодинамической диагностики раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечной системы. Твердая фармацевтическая композиция и фармацевтический продукт содержат активный ингредиент, который представляет собой 5-аминолевулиновую кислоту (5-ALA), или сложный эфир 5-ALA, или их фармацевтически приемлемые соли, а также один или более триглицеридов и один или более неионных эмульгаторов и

дополнительно одно или более кишечнорастворимое покрытие. Кроме того, изобретение относится к способу фотодинамической диагностики раковых, предраковых и нераковых состояний нижней части желудочно-кишечного тракта, в которых применяются эти твердые фармацевтические композиции и фармацевтические продукты. Группа изобретений обеспечивает эффективную концентрацию 5-ALA в нижней части желудочно-кишечного тракта, гомогенное распределение 5-ALA, удобство в применении. 3 н. и 14. з.п. ф-лы, 3 пр., 9 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*A61K 47/14* (2006.01)  
*A61K 47/44* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011150920/15, 11.06.2010**

(24) Effective date for property rights:  
**11.06.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**11.06.2009 EP 09251538.6**

(43) Application published: **20.07.2013** Bull. № 20

(45) Date of publication: **27.08.2014** Bull. № 24

(85) Commencement of national phase: **11.01.2012**

(86) PCT application:  
**EP 2010/003531 (11.06.2010)**

(87) PCT publication:  
**WO 2010/142456 (16.12.2010)**

Mail address:  
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"**

(72) Inventor(s):  
**HELLAND Oddveig Sellaeg (NO),  
STENSRUD Gry (NO),  
KLEM Bjorn (NO),  
BRAENDEN Jon Erik (NO),  
GODAL Aslak (NO),  
KLAVENESS Jo (NO)**

(73) Proprietor(s):  
**PhotoCure ASA (NO)**

**(54) SOLID COMPOSITIONS CONTAINING 5-AMINOLEVULINIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to pharmaceuticals and concerns a solid pharmaceutical product, a solid composition applicable in methods for photodynamic diagnosing of cancer, pre-cancer and non-cancer conditions of the lower gastrointestinal system. The solid pharmaceutical composition and pharmaceutical product contain an active ingredient representing 5-aminolevulinic acid (5-ALA), or 5-ALA ester, or their pharmaceutically acceptable salts, as well as one or more triglycerides and one or more non-ionic

emulsifiers and additionally one or more enteric coating. Further, the invention refers to a method for photodynamic diagnosing of cancer, pre-cancer and non-cancer conditions of the lower gastrointestinal tract, wherein the above solid pharmaceutical compositions and pharmaceutical products are applicable.

EFFECT: group of inventions provides the effective concentration of 5-ALA in the lower gastrointestinal tract, the homogenous distribution of 5-ALA, ease of use.

17 cl, 3 ex, 9 dwg

Данное изобретение относится к твердым композициям и твердым фармацевтическим продуктам для применения в способах фотодинамической диагностики раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечной системы. Твердые фармацевтические композиции и фармацевтические продукты содержат активный ингредиент, который представляет собой 5-аминолевулиновую кислоту (5-ALA), или предшественник, или производное 5-ALA, или их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, данное изобретение относится к способам фотодинамической диагностики раковых, предраковых и нераковых состояний нижней части желудочно-кишечной тракта, в которых применяют твердые фармацевтические композиции и фармацевтические продукты.

Фотодинамическая диагностика (PDD) представляет собой относительно новый метод диагностики предраковых патологических изменений, раковых и нераковых заболеваний. PDD включает введение фотосенсибилизатора или его предшественника в интересующую область. Фотосенсибилизатор или его предшественник поступает в клетки, где предшественник фотосенсибилизатора превращается в фотосенсибилизатор. При воздействии света на интересующую область фотосенсибилизатор возбуждается и демонстрирует в ответ флуоресценцию, которую детектируют. Фотосенсибилизатор накапливается преимущественно в метаболически активной ткани, такой как воспаленная или неопластическая ткань; поэтому такую ткань можно отличить от здоровой ткани. Механизмы еще не полностью понятны, но исследования позволяют предположить, что накопление происходит не в результате избирательного поглощения раковыми клетками. Скорее, уровни поглощения аналогичны во всех типах клеток, но процессы превращения и удаления из организма отличаются в метаболически активных клетках, таких как неопластическая ткань, что приводит к градиенту концентрации между, например, воспаленной/неопластической и нормальной тканью.

Некоторые фотосенсибилизаторы и предшественники фотосенсибилизаторов известны и описаны в литературе. 5-Аминолевулиновая кислота (5-ALA) и некоторые ее производные, например сложные эфиры 5-ALA, являются предшественниками фотосенсибилизаторов и после попадания клетки превращаются в фотопорфирины, такие как фотопорфирин IX (PpIX). В настоящее время один фармацевтический продукт, Hexvix®, разработанный Photocure ASA (Oslo, Norway), который содержит гексиловый эфир 5-ALA, клинически применяется для PDD рака мочевого пузыря и предраковых патологических изменений. В способе PDD Hexvix помещают в мочевой пузырь в форме водного раствора, который свежеприготовлен на месте из лиофилизированного порошка гексилового эфира 5-ALA и среды для растворения. Это связано с ограниченной стабильностью 5-ALA и сложных эфиров 5-ALA в водной среде, что ограничивает срок хранения водосодержащих фармацевтических продуктов, в которых они присутствуют.

Был принят ряд разных стратегий в попытке преодолеть эту проблему. Например, Metvix® от Galderma S. A, эмульсию масло-в-воде (крем) для фотодинамического лечения актинического кератоза и базальноклеточной карциномы хранят в холодных условиях. Levulan Kerastick, разработанный DUSA Pharmaceuticals, продукт для фотодинамического лечения заболеваний кожи, который содержит 5-ALA, продают в виде 2-камерной системы, содержащей одну камеру с лиофилизированной 5-ALA, и раствор 5-ALA готовят из 2-камерной системы непосредственно перед применением.

Такие подходы, однако, имеют недостатки. Например, не всегда удобно перевозить и хранить лекарственные средства в холодных условиях. Кроме того, обычно также предпочтительно получать фармацевтические композиции в готовой к применению форме, которая является наиболее удобной для практикующих врачей и персонала.

Получение готовых к применению форм также делает возможными получить композиции с достоверной и точной концентрацией. Это особенно важно в лечении и диагностике большинства заболеваний, включая раковые, где может быть необходимо вводить правильную и эффективную дозировку терапевтического или диагностического средства.

В US 2003/125388 описан альтернативный подход к получению стабильных композиций 5-ALA, где 5-ALA или ее производное растворяют или диспергируют в неводной жидкости, имеющей диэлектрическую постоянную менее 80 при 25°C, и где указанные жидкости стабилизируют 5-ALA или ее производное. Выдвинута гипотеза о том, что использование неводной жидкости облегчает образование енольной формы 5-ALA, что затем препятствует ее разрушению. Однако данные по стабильности не показаны. Примеры подходящих неводных жидкостей, упомянутых в US 2003/125388, включают глицерин и его сложные моно-, ди- и триэфиры с C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>карбоновыми кислотами, пропиленгликоль, спирты, простые эфиры, сложные эфиры, поли (алкиленгликоли), фосфолипиды, DMSO (диметилсульфоксид), N-винилпирролидон и N,N-диметилацетамид. Такая композиция может являться частью набора для терапевтического или диагностического применения. Другой частью набора является композиция, содержащая воду. В этом случае две части набора смешивают перед применением. Следовательно, подход в US 2003/125388 имеет тот же самый недостаток, что и Levulan Kerastick®, заключающийся в том, что, как правило, нежелательно получать фармацевтические средства в форме, которая требует приготовления врачом фармацевтического продукта, который вводят фактически.

Нижняя часть желудочно-кишечного тракта, в частности толстая кишка и прямая кишка, могут быть ассоциированы с рядом серьезных и опасных для жизни заболеваний, таких как колит, колоректальный рак, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника и различные местные инфекции. Потенциально наиболее серьезным из них является колоректальный рак. Современные диагностические способы для колоректального рака включают мониторинг клинических симптомов, таких как кровь в стуле, боли внизу живота или потери веса, колоноскопию и способы визуализации на основе рентгеновских лучей. Прогноз для пациентов с колоректальным раком зависит, как и для большинства других форм рака, от стадии заболевания на момент диагностики и особенно от того, развился ли у пациента отдаленный метастаз. В клиническом применении сегодня имеется несколько терапевтических лекарственных средств для лечения колоректального рака, однако, современные лекарственные средства имеют свои клинические ограничения и остается медицинская потребность в дополнительных терапевтических режимах и альтернативных методах ранней диагностики.

В В. Mayinger et al. Endoscopy 40, 106-109, 2008 описано клиническое исследование по обнаружению предзлокачественных состояний в толстой кишке с помощью флуоресцентной эндоскопии, используя клизмы, содержащие гексиловый эфир 5-ALA, растворенный в стерильном фосфатно-солевом буферном растворе. Авторами показано, что при использовании PDD обнаруживается на 28% больше полипов, чем при использовании эндоскопической визуализации посредством белого света.

В E. Endlicher et al. Gastrointestinal Endoscopy 60 (3), 449-454, 2004 использовали 5-ALA и различные сложные эфиры 5-ALA, а именно метиловый эфир, бензиловый эфир и гексиловый эфир, для обнаружения диспластических патологических изменений при помощи флуоресценции в моделях хронического колита у крыс. 5-ALA и сложноэфирные производные 5-ALA представляли собой стерильные растворы, которые вводили в виде местных зондов. Чувствительность и специфичность в этих экспериментах зависела от

выбора эфира. Например, с гексиловым эфиром 5-ALA чувствительность составляла 60% при специфичности 51%.

5 Вышеупомянутые клизмы и вводимые местно зонды имеют некоторые недостатки при использовании для диагностики состояний в нижней части желудочно-кишечной системы. Они относятся к их стабильности при хранении и форме введения. Как местное введение зондов, так и введение клизм требует присутствия медицинского персонала, такого как медицинские сестры и/или врачи, во время введения, а в случае с клизмой также во время инкубации. Кроме того, применение 5-ALA и сложного эфира 5-ALA в качестве предшественников в PDD требует их превращения в фотосенсибилизатор, то 10 есть фотопорфирины, что не является мгновенным процессом. Поэтому существует задержка в форме инкубационного периода между введением такого предшественника и возбуждением светом и, следовательно, диагностикой. Для получения наилучших диагностических результатов клизму или местно вводимый зонд следует приводить в контакт со стенками толстой кишки во время такого инкубационного периода, и для 15 некоторых пациентов может быть невозможным удержать клизму внутри толстой кишки в течение такого периода.

Следовательно, существует необходимость в альтернативных композициях 5-ALA и сложных эфиров 5-ALA и, следовательно, фармацевтических продуктах, содержащих 5-ALA и сложный эфир 5-ALA для применения в PDD нижней части желудочно-кишечной 20 тракта, в частности толстой и прямой кишки.

В WO 2009/074811 авторами изобретения описаны твердые фармацевтические продукты для применения в PDD нижней части желудочно-кишечного тракта, в частности толстой и прямой кишки. Указанные твердые фармацевтические продукты могут быть предназначены для перорального введения или находиться в форме 25 суппозитория. Пероральные твердые фармацевтические продукты могут находиться в форме капсул, пеллет, порошков, таблеток, гранул, пилюль или минитаблеток, где указанные минитаблетки, порошки, гранулы или пеллеты также могут быть представлены в капсуле или спрессованными в таблетку.

В настоящее время авторы изобретения неожиданно обнаружили новые и 30 альтернативные твердые композиции, содержащие 5-ALA или ее производное (например, эфир ALA), для применения в PDD нижней части желудочно-кишечной тракта, в частности толстой и прямой кишки.

Новые твердые композиции обладают стабильностью при комнатной температуре, являются - по сравнению с клизмой и местными зондами - более удобными в обращении 35 для медицинского персонала и обеспечивают больше удобства пациентам. Кроме того, их можно легко доставлять к нижней части желудочно-кишечной системы, особенно к самой нижней части тонкой кишки, ко всей толстой и прямой кишке. Поэтому они преодолевают вышеуказанные недостатки известного уровня техники и способны обеспечивать эффективную концентрацию 5-ALA или ее производных в предполагаемом 40 месте, то есть в нижней части желудочно-кишечной тракта, и, что важно, также могут обеспечивать по существу гомогенное (то есть однородное) распределение 5-ALA или ее производного (например, эфира ALA) в указанном предполагаемом месте.

Таким образом, как видно из первого аспекта, в изобретении предлагается твердый фармацевтический продукт для применения в фотодинамической диагностике раковых, 45 предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечной тракта, содержащий

а) активный ингредиент, выбранный из 5-ALA, предшественника 5-ALA или производного 5-ALA и их фармацевтически приемлемых солей;

б) один или более чем один триглицерид и

в) один или более чем один эмульгатор.

Термин "твердый" относится к физическому состоянию фармацевтического продукта, то есть в виде твердого вещества, а не жидкости или газа. Вследствие этого жидкости, дисперсии и растворы не охвачены этим термином. Кроме того, ни одно из полутвердых веществ, таких как гели, мази, пасты и кремы, не охвачено этим термином. Типичные примеры твердых фармацевтических продуктов, которые охвачены изобретением, включают капсулы, таблетки, pellets, гранулы, порошки и суппозитории.

Термин "фармацевтический продукт" относится к объекту, который действительно вводят субъекту, например человеку или животному, не являющемуся человеком.

Термин "предраковое состояние" означает заболевание, синдром или показатель, которые, если их оставить без лечения, могут привести к раку. Оно представляет собой генерализованное состояние, ассоциированное со значительно повышенным риском рака. Предраковое состояние может, например, проявляться в виде экстенсивной/ненормальной пролиферации клеток, например гиперплазии и неоплазии.

Термин "нераковое состояние" включает болезненные состояния, такие как колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника и другие вирусные, бактериальные или грибковые инфекции или воспаление, локализованное в нижней части желудочно-кишечного тракта.

Термин "активный ингредиент" означает 5-ALA и ее фармацевтически приемлемые соли, предшественники 5-ALA и их фармацевтически приемлемые соли, и производные 5-ALA и их фармацевтически приемлемые соли.

Термин "5-ALA" означает 5-аминолевулиновую кислоту, то есть 5-амино-4-оксопентановую кислоту.

Термин "предшественник 5-ALA" означает соединения, которые метаболически превращаются в 5-ALA и таким образом являются по существу эквивалентными ей. Таким образом, термин "предшественник 5-ALA" охватывает биологические предшественники фотопорфирина в метаболическом пути биосинтеза гема.

Термин "производное 5-ALA" включает химически модифицированную 5-ALA, например сложные эфиры.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая подходит для использования в твердом фармацевтическом продукте и которая удовлетворяет требованиям, относящимся, например, к безопасности, биодоступности и переносимости (смотри, например, P. H. Stahl et al. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002).

Фармацевтические продукты по изобретению являются твердыми при введении субъекту, например человеку или животному, не являющемуся человеком. Предпочтительные твердые фармацевтические продукты по изобретению являются твердыми при температуре по меньшей мере 18°C, более предпочтительно при температуре по меньшей мере 25°C, еще более предпочтительно при температуре по меньшей мере 30°C.

Если твердый фармацевтический продукт находится не в форме суппозитория, такие твердые фармацевтические продукты являются наиболее предпочтительно твердыми при температуре по меньшей мере 40°C.

Если твердый фармацевтический продукт находится в форме суппозитория, такие твердые фармацевтические продукты по изобретению являются наиболее предпочтительно твердыми при комнатной температуре и плавятся/растворяются при температуре тела субъекта, то есть человека или животного, не являющегося человеком,

которому его вводят.

В предпочтительном воплощении твердые фармацевтические продукты согласно изобретению предназначены для применения в фотодинамической диагностике раковых и предраковых состояний в нижней части желудочно-кишечного тракта, предпочтительно в толстой кишке и прямой кишке.

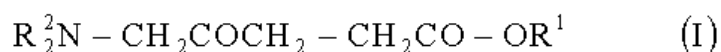
Применение 5-ALA и ее производных, например сложных эфиров 5-ALA, в PDT и PDD хорошо известно в научной и патентной литературе, смотри, например, WO 96/28412, WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120, WO 2003/041673 и US 6034267, содержание которых включено в данное описание изобретения посредством ссылки. Все такие производные 5-ALA и их фармацевтически приемлемые соли подходят для применения в способах, описанных в данном описании изобретения.

Синтез 5-ALA известен в данной области техники. Кроме того, 5-ALA и ее фармацевтически приемлемые соли имеются в продаже, например у Sigma Aidrich.

Производные 5-ALA, полезные в соответствии с изобретением, могут представлять собой любое производное 5-ALA, способное образовать фотопорфирины, например PpIX или производные PpIX *in vivo*. Обычно такие производные являются предшественником PpIX или производного PpIX, например сложного эфира PpIX, в пути биосинтеза гема, и которые вследствие этого способны индуцировать накопление PpIX после введения *in vivo*. Подходящие предшественники PpIX или производные PpIX включают пролекарства 5-ALA, которые могут быть способны образовывать 5-ALA *in vivo* в качестве промежуточного соединения в биосинтезе PpIX или которые можно превращать, например ферментативно, в порфирины без образования 5-ALA в качестве промежуточного соединения. Сложные эфиры 5-ALA и ее фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном описании изобретения, входят в число предпочтительных соединений для применения в изобретении, описанных в данном описании изобретения.

Эфиры 5-ALA, которые являются, возможно, N-замещенными, являются предпочтительными для применения в изобретении. Те соединения, в которых 5-аминогруппа является незамещенной, то есть сложные эфиры 5-ALA, являются особенно предпочтительными. Такие соединения обычно известны и описаны в литературе; смотри, например, WO 96/28412 и WO 02/10120, Photocure ASA, содержания которых включены в данное описание изобретения посредством ссылки.

Сложные эфиры 5-ALA с замещенными или незамещенными алканами, то есть сложные эфиры алкилов и сложные эфиры замещенных алкилов, и их фармацевтический приемлемые соли являются особенно предпочтительными производными 5-ALA для применения в изобретении. Примеры таких соединений включают соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли:



где

R<sup>1</sup> представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу и R<sup>2</sup> каждый независимо представляет собой атом водорода или группу R<sup>1</sup>.

При использовании в данном описании изобретения термин "алкил", если не указано иное, включает любую длинно- или короткоцепочечную, циклическую, прямую или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную алифатическую углеводородную группу. Ненасыщенные алкильные группы могут быть моно- или полиненасыщенными и включают как алкенильные, так и алкинильные группы. Если не указано иное, такие алкильные группы могут содержать вплоть до 40 атомов углерода. Однако предпочтительными являются алкильные группы, содержащие вплоть до 30 атомов

углерода, предпочтительно вплоть до 10, особенно предпочтительно вплоть до 8, особенно предпочтительно вплоть до 6 атомов углерода.

В соединениях формулы I группы  $R^1$  представляют собой замещенные или  
 5 незамещенные алкильные группы. Если  $R^1$  представляет собой замещенную алкильную группу, один или более чем один заместитель или присоединены к алкильной группе и/или прерывают алкильную группу. Подходящие заместители, которые присоединены к алкильной группе, выбраны из гидроксидной, алкоксидной, ацилоксидной, алкоксикарбонилной, амино-, арильной, нитро-, оксо-, фтор-,  $-SR_3$ ,  $-NR_2^3$  и  $-PR_2^3$ , где  $R^3$  представляет собой  
 10 атом водорода или  $C_{1-6}$ -алкильную группу. Подходящие заместители, которые прерывают алкильную группу, выбраны из  $-O-$ ,  $-NR_3-$ ,  $-S-$  или  $-PR_3$ .

В предпочтительном воплощении  $R^1$  представляет собой алкильную группу, замещенную одним или более арильными заместителями, то есть арильными группами,  
 15 предпочтительно замещенную одной арильной группой.

При использовании в данном описании изобретения термин "арильная группа" означает ароматическую группу, которая может содержать или может не содержать гетероатомы, такие как азот, кислород или сера. Арильные группы, которые не содержат гетероатомы, являются предпочтительными. Предпочтительные арильные группы  
 20 содержат вплоть до 20 атомов углерода, более предпочтительно вплоть до 12 атомов углерода, например 10 или 6 атомов углерода. Предпочтительными воплощениями арильных групп являются фенил и нафтил, особенно фенил. Кроме того, арильная группа возможно может быть замещена одним или более, более предпочтительно одним или двумя заместителями. Предпочтительно арильная группа замещена в мета- или  
 25 пара-положении, наиболее предпочтительно в пара-положении.

Подходящие заместители включают галогеноалкил, например трифторметил, алкоксидную, предпочтительно алкоксигруппы, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, галогено-, например йодо-, бромид-, хлорид- или фторид-, предпочтительно хлорид- и фторид-, нитро- и  $C_{1-6}$ -алкил, предпочтительно  $C_{1-4}$ -алкил. Предпочтительные  $C_{1-6}$ -алкильные группы  
 30 включают метил, изопропил и трет-бутил, особенно метил. Особенно предпочтительными арильными заместителями являются хлорид- и нитро-. Однако еще более предпочтительно арильная группа является незамещенной.

Предпочтительно такие арил-замещенные группы  $R^1$  представляют собой бензил,  
 35 4-изопропилбензил, 4-метилбензил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-[трет-бутил]бензил, 4-[трифторметил]бензил, 4-метоксибензил, 3,4-[ди-хлор]бензил, 4-хлорбензил, 4-фторбензил, 2-фторбензил, 3-фторбензил, 2,3,4,5,6-пентафторбензил, 3-нитробензил, 4-нитробензил, 2-фенилэтил, 4-фенилбутил, 3-пиридинил-метил, 4-дифенил-метил и бензил-5-[(1-ацетилоксиэтокси)-карбонил]. Более предпочтительно такие группы  $R^1$   
 40 представляют собой бензил, 4-изопропилбензил, 4-метилбензил-4-нитробензил и 4-хлорбензил. Наиболее предпочтительным является бензил.

Если  $R^1$  представляет собой замещенную алкильную группу, один или более оксо-заместителей являются предпочтительными. Предпочтительно такие группы представляют собой прямоцепочечные  $C_{4-12}$ -алкильные группы, которые замещены  
 45 одной или более оксогруппами, предпочтительно одной-пятью оксогруппами. Оксогруппы предпочтительно присутствуют в замещенной алкильной группе в чередующемся порядке, что приводит к коротким полиэтиленгликолевым заместителям. Предпочтительные примеры таких групп включают 3,6-диокса-1-октил и 3,6,9-триокса-



1-децил.

Если  $R^1$  представляет собой незамещенную алкильную группу, то  $R^1$  группы, которые представляют собой насыщенные прямоцепочечные или разветвленные алкильные

5 группы, являются предпочтительными. Если  $R^1$  представляет собой насыщенную прямоцепочечную алкильную группу, то предпочтительной является прямоцепочечная  $C_{1-10}$  алкильная группа. Типичные примеры подходящих прямоцепочечных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил и н-октил. Особенно предпочтительной является прямоцепочечная  $C_{1-6}$  алкильная группа, наиболее

10 предпочтительными являются метил и н-гексил. Если  $R^1$  представляет собой насыщенную разветвленную алкильную группу, такие разветвленные алкильные группы предпочтительно состоят из основной цепи из 4-8, предпочтительно 5-8 расположенных на прямой цепи атомов углерода, и указанная основная цепь разветвлена одной или более  $C_{1-6}$  алкильными группами, предпочтительно  $C_{1-2}$  алкильными группами. Примеры

15 таких насыщенных разветвленных алкильных групп включают 2-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил и 3,3-диметил-1-бутил.

В соединениях формулы I каждый  $R^2$  независимо представляет собой атом водорода или группу  $R^1$ . Особенно предпочтительными для применения в изобретении являются

20 те соединения формулы I, в которых по меньшей мере один  $R^2$  представляет собой атом водорода. В особенно предпочтительных соединениях каждый  $R^2$  представляет собой атом водорода.

Предпочтительно соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли

25 используют в твердом фармацевтическом продукте по изобретению, где  $R^1$  представляет собой метил или гексил, более предпочтительно н-гексил, и оба  $R^2$  представляют собой водород, то есть метиловый эфир 5-ALA, гексиловый эфир 5-ALA и их фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно соли HCl. Предпочтительным соединением для

30 применения в твердом фармацевтическом продукте по изобретению является гексиловый эфир 5-ALA и его фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно соль HCl или соли сульфоновой кислоты или соли сульфоновокислого производного.

Сложные эфиры 5-ALA и их фармацевтически приемлемые соли для применения в изобретении могут быть получены любым общепринятым способом, доступным в

35 данной области техники, например, как описано в WO 96/28412 и WO 02/10120. Кратко, сложные эфиры 5-ALA можно получать посредством взаимодействия 5-ALA с подходящим спиртом в присутствии катализатора, например кислоты. Фармацевтически приемлемые соли сложных эфиров 5-ALA можно получать, как описано выше, путем взаимодействия фармацевтически приемлемой соли 5-ALA, например хлорида 5-ALA, с подходящим спиртом. Альтернативно, соединения для применения в изобретении,

40 такие как метиловый эфир 5-ALA или гексиловый эфир 5-ALA, могут быть в продаже, например у Photocure ASA, Норвегия.

Сложные эфиры 5-ALA для применения в изобретении могут находиться в форме свободного амина, например  $-NH_2$ ,  $-NHR^2$  или  $-NR^2R^2$ , или предпочтительно в форме

45 фармацевтически приемлемой соли. Такие соли предпочтительно представляют собой соли присоединения кислот с фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими кислотами. Подходящие кислоты включают, например, соляную, азотную, бромистоводородную, фосфорную, серную, сульфоновую кислоты и

производные сульфоновой кислоты, последние описаны в WO2005/092838, Photocure ASA, полное содержание которой включено в данное описание изобретения посредством ссылки. Предпочтительная кислота представляет собой соляную кислоту, HCl, сульфоновую кислоту и производные сульфоновой кислоты. Способы получения солей являются общепринятыми в данной области техники.

Таким образом, предпочтительное воплощение изобретения представляет собой твердый фармацевтический продукт для применения в фотодинамической диагностике раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечной тракта, содержащий

- а) производное 5-ALA или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно сложный эфир 5-ALA или его фармацевтически приемлемую соль;
- б) один или более чем один триглицерид и
- в) один или более чем один эмульгатор.

В предпочтительном воплощении указанный сложный эфир 5-ALA представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенную алкильную группу, предпочтительно незамещенную насыщенную прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, более предпочтительно незамещенную насыщенную прямоцепочечную C<sub>1-10</sub>алкильную группу. Более предпочтительно указанный сложный эфир 5-ALA представляет собой гексиловый эфир 5-ALA и в еще одном предпочтительном воплощении, указанная фармацевтически приемлемая соль гексилового эфира 5-ALA представляет собой соль HCl или соль сульфоновой кислоты или соль производного сульфоновой кислоты, такую как мезилат, тозилат или напсилат.

Соединения, описанные выше в данном описании изобретения, можно использовать для изготовления твердого фармацевтического продукта по изобретению любым общепринятым способом. Желательная концентрация 5-ALA, или производного 5-ALA, или предшественника 5-ALA в фармацевтических продуктах по изобретению варьируется в зависимости от нескольких факторов, включая природу соединения, природу и форму продукта, в которой оно присутствует, предполагаемого способа введения и субъекта, то есть человека или животного, не являющегося человеком, подлежащего лечению. Однако, как правило, концентрация 5-ALA, или производного 5-ALA, или предшественника 5-ALA или их фармацевтически приемлемых солей удобно находится в диапазоне от 1 до 50%, предпочтительно от 1 до 40%, например от 2 до 35%, более предпочтительно от 5 до 30% масс, от общей массы суммы ингредиентов (а) плюс (б) плюс (в).

Твердые фармацевтические продукты согласно изобретению содержат один или более чем один триглицерид, то есть триацилглицерин. Триглицерид состоит из одной молекулы глицерина и 3 молекул жирной кислоты. 3 жирные кислоты могут представлять собой одинаковые или разные жирные кислоты.

Триглицериды могут быть твердыми или жидкими при комнатной температуре, то есть при температурах от примерно 18°C до примерно 25°C. Твердые триглицериды обычно называют жирами, в то время как жидкие триглицериды обычно называют маслом. Если используют твердые триглицериды, то указанные твердые триглицериды предпочтительно имеют точку плавления, ниже или равную температуре тела человека или животного, не являющегося человеком, которому вводят твердый фармацевтический продукт. В предпочтительном воплощении твердый фармацевтический продукт вводят человеку, и точка плавления твердого триглицерида, содержащегося в указанном фармацевтическом продукте, составляет примерно 26-37°C.

Триглицериды могут быть синтетическими, полусинтетическими или животного и/или растительного происхождения. Триглицериды могут быть чистыми/выделенными триглицеридами или частью смеси, такой как смесь триглицеридов, моноглицеридов и/или диглицеридов и/или свободных жирных кислот и/или неомыляемых липидов. Такие смеси обычно образуют пищевые масла животного и/или растительного происхождения. Если триглицериды являются частью смеси, они предпочтительно составляют большую часть указанной смеси. В дальнейшем такие смеси также называются "триглицеридами".

Так как триглицериды используют в фармацевтическом продукте согласно изобретению, который применяют для человека или животного, не являющегося человеком, они должны быть фармацевтической квалификации и удовлетворять требованиям и стандартам для таких продуктов в отношении физиологической приемлемости, переносимости и безопасности.

Кроме того, триглицериды должны быть инертными соединениями, то есть соединениями, которые не взаимодействуют с активным ингредиентом (а) или которые не способствуют разрушению активного ингредиента.

Термин "один или более триглицеридов" означает, что твердый фармацевтический продукт согласно изобретению содержит один триглицерид или несколько разных триглицеридов. В качестве примера, твердый фармацевтический продукт может содержать трикаприлин (триглицерид каприловой кислоты) или трикаприлин и каприловый/каприновый триглицерид. Кроме того, в качестве примера, твердый фармацевтический продукт может содержать соевое масло, которое представляет собой смесь триглицеридов альфа-линоленовой кислоты, линолевой кислоты, олеиновой кислоты, стеариновой кислоты и пальмитиновой кислоты.

Предпочтительные триглицериды выбирают из пищевых масел животного и/или растительного происхождения и/или их фракций, таких как соевое масло, пальмовое масло, пальмоядровое масло, кукурузное масло, оливковое масло, миндальное масло, сафлоровое масло, арахисовое масло, кокосовое масло, подсолнечное масло, касторовое масло, сосновое масло, масло жожоба, какао масло и пальмовый олеин.

Дополнительными примерами предпочтительных триглицеридов являются масло иллипе, масло масляного дерева, масло какао, масла кокум, масла шореи и другие натуральные масла или их фракции. Другие примеры предпочтительных триглицеридов включают гидрогенизированные или частично гидрогенизированные триглицериды, выбранные из частично или полностью гидрогенизированного соевого масла, рапсового масла, хлопкового масла, подсолнечного масла, кокосового масла и их фракций.

Триглицериды также могут быть синтетическими или полусинтетическими триглицеридами, такими как среднецепочечные триглицериды (МСТ).

В предпочтительном воплощении триглицерид представляет собой триглицерид глицерина и 3 одинаковых или разных жирных  $C_2$ - $C_{22}$ кислоты, более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных  $C_4$ - $C_{18}$ кислоты, еще более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных  $C_6$ - $C_{18}$ кислоты и наиболее предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных  $C_6$ - $C_{12}$ кислот. В более предпочтительном воплощении триглицерид представляет собой триглицерид глицерина и 3 одинаковых жирных  $C_2$ - $C_{22}$ кислоты, более предпочтительно 3 одинаковых жирных  $C_4$ - $C_{18}$ кислоты, еще более предпочтительно 3 одинаковых жирных  $C_6$ - $C_{18}$ кислоты и наиболее предпочтительно 3 одинаковых жирных  $C_6$ - $C_{12}$ кислоты.

Наиболее предпочтительные твердые триглицериды представляют собой масло какао, сало, твердый жир, гидрогенизированные кокосовые глицериды,

5 гидрогенизированное пальмовое масло, тристеарин, трипальмитин и тримиристин. Такие твердые триглицериды являются особенно предпочтительными, если твердый фармацевтический продукт представляет собой суппозиторий. Для суппозитория предпочтительными являются гидрогенизированные кокосовые глицериды, возможно смешанные с глицерилрицинолеатом, например продающиеся под названием "Witepsol®" и "Massa Estarinum®", более предпочтительны гидрогенизированные кокосовые глицериды с низким гидроксильным числом и точкой плавления от 31°C до 38°C, то есть Witepsol H 32, Witepsol H 35, Witepsol H 37 и Massa Estarinum® 299.

10 Наиболее предпочтительные жидкие триглицериды представляют собой трикаприлин, трикапроин, тригептаноин, каприловый/каприновый триглицерид, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид и каприловый/каприновый/янтарный триглицерид, некоторые из этих жидких триглицеридов продаются под названием "Miglyol®", например Miglyol 812, представляющий собой каприловый/каприновый триглицерид, Miglyol 818, представляющий собой каприловый/каприновый/линолевый триглицерид, и Miglyol 808, представляющий собой трикаприлин. Производителем таких триглицеридов является, например, Sasol, Witten, Germany.

В общем случае количество триглицерида в фармацевтическом продукте по изобретению составляет от 50 до 90%, более предпочтительно от 60 до 80% масс. от общей массы суммы ингредиентов (а) плюс (б) плюс (в).

20 Триглицериды, и в изобретении, можно получать, используя стандартные процессы и методики, хорошо известные в данной области техники, и, как правило, они имеются в продаже у различных производителей, таких как Sasol, Croda, Cognis, Gattefosse и другие.

25 Твердые фармацевтические продукты согласно изобретению содержат один или более чем один эмульгатор.

Эмульгатор, также известный как сурфактант, поверхностно-активное вещество или эмульгирующее вещество, представляет собой вещество, которое стабилизирует эмульсию. Для получения эмульсий, которые можно применять в фармацевтическом продукте, используют широкий ассортимент эмульгаторов.

30 Термин "один или более чем один эмульгатор" означает, что твердый фармацевтический продукт согласно изобретению содержит один эмульгатор или несколько разных эмульгаторов.

Эмульгатор, используемый в твердом фармацевтическом продукте по изобретению, может быть твердым или жидким при комнатной температуре, то есть при температурах от примерно 18°C до примерно 25°C.

В предпочтительном воплощении эмульгаторы представляют собой неионные эмульгаторы.

40 Предпочтительные неионные эмульгаторы выбирают из группы короткоцепочечных неполных глицеридов, то есть сложных эфиров глицерина с короткоцепочечными жирными кислотами, где только часть имеющихся гидроксильных групп является этерифицированной, то есть моно- или диглицеридов или смесей моно- и диглицеридов. Предпочтительные неполные глицериды представляют собой моно- или диглицериды или смеси моно- и диглицеридов жирных C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>кислот.

45 Другие предпочтительные неионные эмульгаторы представляют собой сложные эфиры глицерина с жирными кислотами и альфа-гидроксикислотами, например глицерилстеарата цитрат, глицерилцитрат/лактат/олеат/линолеат, глицерилкокоат/цитрат/лактат и глицерилизостеарат.

Другие предпочтительные неионные эмульгаторы представляют собой жирные

спирты и/или этоксилированные жирные спирты, такие как цетостеариловый спирт или цетомакрогол.

Другие предпочтительные неионные эмульгаторы представляют собой этоксилированные жирные кислоты, такие как этоксилированное касторовое масло.

5 Другие предпочтительные неионные эмульгаторы представляют собой неэтоксилированные и этоксилированные сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, продающиеся под названием "Span" и "Tween", то есть полисорбаты, предпочтительно (полиоксиэтилен)сорбитанмонолаурат, (полиоксиэтилен)сорбитанмонопальмитат, (полиоксиэтилен)сорбитанмоностеарат, (полиоксиэтилен)сорбитанмоноолеат, 10 (полиоксиэтилен)сорбитантристеарат или (полиоксиэтилен)сорбитантриолеат.

Другие предпочтительные неионные эмульгаторы представляют собой лецитины, например лецитин яичного желтка или соевый лецитин, или фосфолипиды, полученные из лецитина, предпочтительно фосфатидилхолин.

15 Другие предпочтительные неионные эмульгаторы представляют собой соединения на основе полиэтиленгликоля, такие как полиэтиленгликоль-400-моностеарат.

Другие предпочтительные неионные эмульгаторы представляют собой этоксилированные глицериды, такие как этоксилированный каприлокапроилглицерид или продукты, полученные при взаимодействии полиэтиленгликоля и натуральных или гидрогенизированных масел, таких как пальмоядровое масло, гидрогенизированное 20 пальмоядровое масло, касторовое масло, гидрогенизированное касторовое масло, миндальное масло, масло из абрикосовых косточек и подобные.

Эти последние неионные эмульгаторы являются более предпочтительными, и предпочтительные примеры представляют собой лауроил-макрогол-32-глицерид, Gelucire® 44/14 (Gattefosse); стеароилмакроголглицерид, Gelucire® 50/13 (Gattefosse); 25 PEG-50 касторовое масло, Emalex C-50 (Nihon Emulsion); Eumulgin® HRE 40 (Cognis); PEG-45 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-8 каприловые/каприновые глицериды, Labrasol® (Gattefosse); либо сами по себе, либо в смеси с другими эмульгаторами. В предпочтительном воплощении некоторые Gelucires смешивают, например Gelucire® 44/14, смешивают с Gelucire® 50/02 (насыщенные 30 полиглицериды), или Gelucire® 33/01 (глицериновые эфиры насыщенных жирных C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>кислот).

Еще одни более предпочтительные неионные эмульгаторы представляют собой поллоксамеры, то есть триблок-сополимеры, состоящие из центральной гидрофобной 35 цепью полиоксипропилена с расположенными по обе стороны двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена. Поллоксамеры также известны под товарным знаком Pluronic®. Наиболее предпочтительными поллоксамерами являются те, которые представляют собой жидкости и имеют pH ниже 7, предпочтительно ниже 6, такие как Pluronic® L43, HLB 7-12 и Pluronic® L44, HLB 12-18, либо сами по себе, либо в смеси с другими эмульгаторами, предпочтительно другими поллоксамерами, такими как Pluronic® F68. 40

Если активный ингредиент (а) представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкиловый эфир 5-ALA или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно используют неионные эмульгаторы с высокими значениями гидрофильно-липофильного баланса (значения HLB), еще более предпочтительно со значением HLB по меньшей мере 7, 45 предпочтительно со значением HLB по меньшей мере 12, более предпочтительно со значением HLB примерно 12-18. Если используют более одного эмульгатора, также можно использовать эмульгатор со значением HLB ниже 7 или выше 18, при условии, что полученная смесь эмульгаторов имеет значение HLB по меньшей мере 7 и предпочтительно значение HLB примерно 12-18.

Как правило, эмульгатор присутствует в твердом фармацевтическом продукте в количестве, необходимом, чтобы способствовать однородному распределению фармацевтического продукта на участке применения, например в толстой кишке и прямой кишке. Подходящим образом количество эмульгатора выбирают, принимая во внимание количество триглицеридов. Предпочтительно эмульгатор присутствует в фармацевтическом продукте по изобретению в количестве от примерно 0,5 до 50%, предпочтительно от 1 до 35%, более предпочтительно от 2 до 30% мас. от общей массы твердого фармацевтического продукта.

Эмульгаторы, применяемые в изобретении, можно получать, используя стандартные способы и методики, хорошо известные в данной области техники, хотя многие имеются в продаже у различных производителей, таких как Sasol, Croda, Cognis, Gattefosse, American Lecitin Company, BASF, Cytec и другие.

Твердый фармацевтический продукт также содержит

г) возможно один или более мукоадгезивов

д) возможно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, отличных от б) и в);

е) возможно один или более проникающих через поверхность агентов и

ж) возможно один или более хелатирующих агентов.

Твердый фармацевтический продукт согласно изобретению возможно содержит один или более мукоадгезивов, то есть один мукоадгезив или несколько разных мукоадгезивов.

Термин "мукоадгезив" означает соединение, которое проявляет сродство к поверхности слизистой оболочки, то есть прилипает к такой поверхности вследствие образования связей, которые, как правило, являются нековалентными по природе, или связыванием, не зависимо от того, происходит взаимодействие со слизистой и/или нижерасположенными клетками. В контексте изобретения поверхность слизистой оболочки представляет собой поверхность слизистой оболочки нижней части желудочно-кишечного тракта, в частности слизистую оболочку толстой кишки и прямой кишки.

Мукоадгезив, который, возможно, присутствует в твердом фармацевтическом продукте по изобретению, является предпочтительно мукоадгезивом, который не разлагается или не метаболизируется бактериальными и небактериальными ферментами, присутствующими в нижней части желудочно-кишечного тракта, в частности в толстой кишке и прямой кишке.

Мукоадгезивы, которые можно использовать в твердых фармацевтических продуктах по изобретению, могут представлять собой натуральные или синтетические соединения, полианионные, поликатионные или нейтральные, водорастворимые или неводорастворимые, но предпочтительно являются крупными, например имеющими молекулярную массу от 500 кДа до 3000 кДа, например от 1000 кДа до 2000 кДа, не растворимыми в воде, сшитыми, например содержащими от 0,05% до 2% мас.

сшивающего агента от всего полимера, до какой-либо гидратации, набухающими в воде полимерами, способными к образованию водородных связей. Предпочтительно такие мукоадгезивные соединения обладают мукоадгезивной силой более 100, особенно предпочтительно более 120, особенно более 150, выраженной в виде процента по отношению к стандарту *in vitro*, при оценке методом из Smart et al., 1984, J. Pharm. Pharmacol., 36, pp. 295-299.

Предпочтительные мукоадгезивы выбирают из полисахаридов, предпочтительно декстрана, пектина, амилопектина или агара; камедей, предпочтительно гуаровой камеди или камеди плодов рожкового дерева; солей альгиновой кислоты,

предпочтительно альгината натрия или альгината магния; полиакриловой кислоты) и сшитых или несшитых сополимеров полиакриловой кислоты) и производных полиакриловой кислоты), таких как соли и сложные эфиры, такие как, например, карбомер (карбопол).

5 При наличии, мукоадгезивы могут быть удобно представлены в диапазоне концентраций от 0,05 до 50%, предпочтительно от 0,1 до 25%, например от 0,2 до 10% мас. от общей массы твердого фармацевтического продукта согласно изобретению.

Твердый фармацевтический продукт согласно изобретению возможно содержит один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, отличных от эксципиентов (б), (в) и возможного эксципиента (г). Такие возможные один или более фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны из группы антиадгезивов, наполнителей, связующих веществ, ароматизаторов, красителей, усилителей запаха, скользящих веществ, смазывающих веществ, разрыхлителей, растворителей или консервантов. Специалист может выбрать подходящие эксципиенты, исходя из, например, выбранного пути введения. Эксципиенты, которые можно использовать в фармацевтических продуктах, описанных в данном описании изобретения, перечислены в различных руководствах (например, D.E.Bugay and W.P.Findlay (Eds) *Pharmaceutical excipients* (Marcel Dekker, New York, 1999), E-M Hoepfner, A.Reng and P.C.Schmidt (Eds) *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas* (Edition Cantor, Munich, 2002) и H.P.Fieler (Ed) *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete* (Edition Cantor Aulendorf, 1989)).

Если твердый фармацевтический продукт согласно изобретению возможно содержит один или более фармацевтически приемлемых растворителей, такие растворители могут представлять собой свободную жирную кислоту, свободный жирный спирт, водный раствор, например буфер или воду. Однако предпочтительно, чтобы твердый фармацевтический продукт согласно изобретению не содержал никакой воды, то есть был несодержащим воды. Под "несодержащим воды" подразумевается, что в твердый фармацевтический продукт не добавляют воду и что любое измеримое содержание воды в продукте обусловлено водой, возможно содержащейся в каком-либо из ингредиентов а)-ж).

Твердый фармацевтический продукт по изобретению возможно содержит один или более агентов, способствующих проникновению через поверхность. Полезным эффектом таких агентов может быть усиление фотосенсибилизирующего эффекта 5-ALA, производного 5-ALA или предшественника 5-ALA, присутствующих в фармацевтических продуктах по изобретению.

Следовательно, агенты, способствующие проникновению через поверхность, особенно диалкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO), могут быть включены в продукты. Агент, способствующий проникновению через поверхность, может представлять собой любой из агентов, способствующих проникновению через кожу, описанных в фармацевтической литературе, например хелатообразователи (например, EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота)), поверхностно-активные вещества (например, додецилсульфат натрия), вещества, не являющиеся поверхностно-активными, соли желчных кислот (натрия дезоксихолат) и жирные кислоты (например, олеиновую кислоту). Примеры подходящих агентов, способствующих проникновению через поверхность, включают изопропанол, 1-[2-(децилтио)этил]-азапентан-2-он (HPE-101 имеющийся в продаже у Hisamitsu), DMSO и другие диалкилсульфоксиды, в частности n-децилметилсульфоксид (NDMS), диметилсульфацетамид, диметилформамид (DMFA), диметилацетамид, изопропилмиристан, олеиловый спирт и олеиновую кислоту,

различные производные пирролидона (Woodford et al., J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5: 167-177) и Azone® (Stoughton et al., Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9: 725-744) или их смеси.

5 Использование гликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве проникающих через поверхность вспомогательных агентов не рекомендуется, так как это может способствовать разрушению активного ингредиента (а) в твердом фармацевтическом продукте согласно изобретению.

Агент, способствующий проникновению через поверхность, может быть удобно представлен в диапазоне концентраций от 0,2 до 50% мас. от общей массы  
10 фармацевтического продукта, в котором он присутствует, например от примерно 0,5 до 5% мас. от общей массы твердого фармацевтического продукта, в котором он присутствует.

Твердый фармацевтический продукт согласно изобретению возможно содержит один или более хелатирующих агентов. Такие агенты также могут оказывать  
15 благоприятный эффект в усилении фотосенсибилизирующего эффекта 5-ALA, производного 5-ALA или предшественника 5-ALA, присутствующих в фармацевтических продуктах по изобретению.

Хелатирующие агенты можно, например, включать для усиления накопления PpIX, так как хелатирование железа хелатирующим агентом предотвращает его включение  
20 в PpIX с образованием комплекса под действием фермента феррохелатазы, что приводит к накоплению PpIX. Фотосенсибилизирующий эффект вследствие этого усиливается.

Подходящие хелатирующие агенты, которые можно включать в твердый фармацевтический продукт, представляют собой аминополикарбоновые кислоты, такие как любые из хелатирующих агентов, описаны в литературе для детоксикации металлов  
25 или для хелатирования ионов парамагнитных металлов в контрастных агентах для магнитно-резонансной визуализации. Конкретно могут быть упомянуты EDTA, CDТА (циклогексантриаминтетрауксусная кислота), DTPA и DOTA и их хорошо известные производные и аналоги. EDTA и DTPA являются особенно предпочтительными. Другими подходящими хелатирующими агентами являются десферриоксамин и сидерофоры, и  
30 их можно использовать сами по себе или в сочетании с аминополикарбоновыми кислотными хелатирующими агентами, такими как EDTA.

Некоторые из вышеупомянутых хелатирующих агентов также демонстрируют свойства агентов, способствующих проникновению через поверхность, например EDTA.

При наличии, хелатирующий агент можно удобно использовать в концентрации от  
35 0,01 до 12%, например от 0,1 до 10% мас., от общей массы твердого фармацевтического продукта.

Твердые фармацевтические продукты согласно изобретению предназначены или для перорального, или для ректального введения, предпочтительно для перорального введения.

40 Для ректального введения (ректальное внедрение) твердый фармацевтический продукт согласно изобретению предпочтительно представлен в форме суппозитория.

Предпочтительно твердый фармацевтический продукт согласно изобретению, который представлен в форме суппозитория (в дальнейшем называемый "суппозиторием по изобретению"), содержит в качестве одного или более триглицеридов б) один или  
45 более твердых триглицеридов, имеющих точку плавления ниже или равной температуре тела человека или животного, не являющегося человеком, которому вводят суппозиторий. В предпочтительном воплощении суппозиториев вводят человеку, и точка плавления указанных одного или более твердых триглицеридов составляет примерно



от 26°C и до 37°C. Такими предпочтительными твердыми триглицеридами являются какао масло, сало, твердый жир, гидрогенизированные кокосовые глицериды, более предпочтительно гидрогенизированные кокосовые глицериды, например продаваемые под названием "Witepsol®" и "Massa Estarinum®" (например от Sasol), еще более  
5 предпочтительно гидрогенизированные кокосовые глицериды с низким гидроксильным числом и точкой плавления от 31°C и до 38°C, то есть Witepsol® Н 32, Witepsol® Н 35, Witepsol® Н 37 и Massa Estarinum® 299. Твердые триглицериды, которые имеют точку плавления выше температуры тела, например гидрогенизированное пальмовое масло, тристеарин, трипальмитин или тримиристин, можно использовать в смеси с жидкими  
10 или твердыми триглицеридами, до тех пор, пока точка плавления указанной смеси не составит примерно от 26°C и до 37°C.

Предпочтительно твердый фармацевтический продукт согласно изобретению, который представлен в форме суппозитория (в дальнейшем называемый "суппозиторием по изобретению"), содержит в качестве одного или более эмульгаторов лецитин,  
15 фосфатидилхолин, полоксамеры, этоксилированные жирные спирты или продукты, полученные при взаимодействии полиэтиленгликоля и натуральных или гидрогенизированных масел.

Суппозиторий может быть приготовлен любым общепринятым способом, например посредством прямого прессования соединений а)-в) и возможно г)-з), посредством  
20 прессования после гранулирования или посредством формования, например посредством плавления одного или более твердых триглицеридов, смешивания их с активным ингредиентом, одним или более эмульгаторами и возможно другими соединениями и наливания смеси в литейные формы, где она охлаждается и затвердевает.

Если твердый фармацевтический продукт находится в форме суппозитория для  
25 ректального введения, необходимо, чтобы активный ингредиент высвобождался из суппозитория при температуре тела субъекта, например человека или животного, не являющегося человеком, которому вводят суппозиторий, или немного более низкой температуре. Таким образом, предпочтительные твердые фармацевтические продукты, которые находятся в форме суппозитория, являются твердыми при температуре ниже  
30 температуры тела субъекта, которому их вводят, к тому же они являются твердыми при температуре по меньшей мере 30°C и плавятся при более высоких температурах, например в диапазоне от 31°C до примерно 42°C. Если субъект представляет собой человека, они предпочтительно плавятся в диапазоне от примерно 31°C до примерно 37°C.

35 Для перорального введения твердый фармацевтический продукт согласно изобретению представлен в обычной твердой форме, например в порошке, грануле, пеллете, таблетке или капсуле, где указанные капсулы содержат ингредиенты (а)-(в) и возможно ингредиенты (г)-(ж) в форме порошка, гранул, пеллет, минитаблеток или в виде полутвердого вещества или жидкости.

40 В одном предпочтительном воплощении твердый фармацевтический продукт согласно изобретению, который представлен в форме капсулы, содержит в качестве одного или более триглицеридов б) один или более жидких триглицеридов, предпочтительно выбранных из триглицеридов глицерина и 3 одинаковых или разных жирных С<sub>2</sub>-С<sub>22</sub>кислот, более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных С<sub>4</sub>-С<sub>18</sub>кислот,  
45 еще более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных С<sub>6</sub>-С<sub>18</sub>кислот и наиболее предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>кислот, более предпочтительно трикаприлина, трикапроина, тригептаноина, каприлового/капринового

триглицерида, каприлового/капринового/линолевого триглицерида и наиболее предпочтительно каприлового/капринового триглицерида. Для изготовления твердого фармацевтического продукта, то есть для заполнения капсулы, один или более чем один жидкий триглицерид можно смешивать с активным ингредиентом вместе с одним или более эмульгаторами и возможно другими соединениями (в)-(ж). Предпочтительные эмульгаторы представляют собой лецитины, фосфатидилхолин, этоксилированные глицериды, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, диоктил натрия сульфосукцинат, лаурилсульфат натрия, полочсамеры и продукты, полученные при взаимодействии полиэтиленгликоля и натуральных или гидрогенизированных масел.

В другом предпочтительном воплощении твердый фармацевтический продукт согласно изобретению, который представлен в форме капсулы, содержит в качестве одного или более триглицеридов б) один или более твердых триглицеридов, имеющих точку плавления, ниже или равную температуре тела человека или животного, не являющегося человеком, которому вводят капсулу. В предпочтительном воплощении капсулу вводят человеку, и точка плавления указанных одного или более твердых триглицеридов находится между примерно 26°C и 37°C. Предпочтительно такие твердые триглицериды представляют собой масло какао, сало, твердый жир, гидрогенизированные кокосовые глицериды, гидрогенизированное пальмовое масло, тристеарин, трипальмитин или тримиристин, более предпочтительно гидрогенизированные кокосовые глицериды, возможно смешанные с глицерилрицинолеатом, например продающиеся под названием "Witepsol®" и "Massa Estarinum®", еще более предпочтительно гидрогенизированные кокосовые глицериды с низким гидроксильным числом и точкой плавления между 31°C и 38°C, то есть Witepsol® Н 32, Witepsol® Н 35, Witepsol® Н 37 и Massa Estarinum® 299. Для изготовления твердого фармацевтического продукта, то есть для заполнения капсулы, можно расплавить один или более твердых триглицеридов и смешать активный ингредиент с расплавленными триглицеридами, вместе с одним или более эмульгаторами и возможно другими соединениями (в)-(ж). Предпочтительные эмульгаторы выбирают из лецитинов, фосфатидилхолина, этоксилированных глицеридов, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата, диоктилсульфосукцината натрия, лаурилсульфата натрия, полочсамеров и продуктов, полученных при взаимодействии полиэтиленгликоля и натуральных или гидрогенизированных масел.

В еще одном предпочтительном воплощении твердый фармацевтический продукт согласно изобретению, который представлен в форме капсулы, содержит несколько триглицеридов (б), которые представляют собой жидкости и твердые вещества, например один твердый триглицерид и один жидкий триглицерид. Твердые триглицериды имеют точку плавления, ниже или равную температуре тела человека или животного, не являющегося человеком, которому вводят капсулу. В предпочтительном воплощении капсулу вводят человеку, и точка плавления указанных твердых триглицеридов находится между примерно 26°C и 37°C. Предпочтительные жидкие триглицериды выбирают из триглицеридов глицерина и 3 одинаковых или разных жирных C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>кислот, более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub>кислот, еще более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>кислот и наиболее предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>кислот, более предпочтительно трикаприлина, трикапроина, тригептаноина, каприлового/капринового триглицерида, каприлового/капринового/линолевого триглицерида и наиболее предпочтительно каприлового/капринового триглицерида. Предпочтительные твердые

триглицериды представляют собой масло какао, сало, твердый жир, гидрогенизированные кокосовые глицериды, гидрогенизированное пальмовое масло, тристеарин, трипальмитин или тримиристин, более предпочтительно гидрогенизированные кокосовые глицериды, возможно смешанные с глицерилтрицинолеатом, например продающиеся под названием "Witepsol®" и "Massa Estarinum®", еще более предпочтительно гидрогенизированные кокосовые глицериды с низким гидроксильным числом и точкой плавления между 31°C и 38°C, то есть Witepsol® H 32, Witepsol® H 35, Witepsol® H 37 и Massa Estarinum® 299. Для изготовления твердого фармацевтического продукта, то есть для заполнения капсулы, один или более твердых триглицеридов могут быть расплавлены и смешаны с одним или более жидкими триглицеридами, активным ингредиентом, одним или более эмульгаторами и возможными другими соединениями (г)-(ж). Предпочтительные эмульгаторы выбирают из лецитинов, фосфатидилхолина, этоксилированных глицеридов, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата, диоктилсульфосукцината натрия и лаурилсульфата натрия, полуксамеров, продуктов, полученных при взаимодействии полиэтиленгликоля и натуральных или гидрогенизированных масел и этоксилированных жирных спиртов.

В более предпочтительном воплощении твердый фармацевтический продукт согласно изобретению, который представлен в форме капсулы, содержит жидкие триглицериды (б), выбранные из триглицеридов глицерина и 3 одинаковых или разных жирных C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>кислот, более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub>кислот, еще более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>кислот и наиболее предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>кислот, более предпочтительно трикаприлина, трикапроина, тригептаноина, каприлового/капринового триглицерида, каприлового/капринового/линолевого триглицерида и наиболее предпочтительно каприлового/капринового триглицерида и неионного эмульгатора, где эмульгатор предпочтительно представляет собой полуксамер или продукт, полученный при взаимодействии полиэтиленгликоля и натуральных или гидрогенизированных масел, более предпочтительно Pluronic® L43, Pluronic® L44, лауроил-макрогол-32-глицерида, Gelucire® 44/14 (Gattefosse); или стеароилмакроголглицерид, Gelucire® 50/13 (Gattefosse). Для изготовления твердого фармацевтического продукта, то есть для заполнения капсулы, один или более твердых триглицеридов могут быть расплавлены и смешаны с одним или более жидкими триглицеридами, активным ингредиентом, одним или более эмульгаторами и возможно другими соединениями (г)-(ж). Альтернативно, жидкому триглицериду, эмульгатору и возможным другим соединениям (г)-(ж) можно придавать форму пеллет, минитаблеток или гранул, и можно добавлять эксципиенты, известные в данной области техники, для образования таких пеллет, минитаблеток или гранул, такие как усилители вязкости или наполнители. Затем сформированными таким образом пеллетами, минитаблетками или гранулами заполняют капсулу.

Если для перорального введения твердый фармацевтический продукт согласно изобретению представлен в форме порошка, гранул, таблеток, пеллет, капсул или минитаблеток, указанные продукты содержат в качестве одного или более триглицеридов твердые и/или жидкие триглицериды. Таблетки, порошок, гранулы, пеллеты или минитаблетки могут быть приготовлены любым общепринятым способом. Предпочтительно таблетки и минитаблетки готовят посредством прямого прессования соединений (а)-(в) и возможно (г)-(ж) или посредством прессования после гранулирования.

Так как пероральный твердый фармацевтический продукт предназначен для применения в фотодинамическом лечении или диагностике раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечной системы, этот фармацевтический продукт необходимо доставить в нижнюю часть желудочно-кишечной системы неповрежденным, то есть без преждевременного высвобождения активного ингредиента. Чтобы осуществить успешную доставку в нижнюю часть желудочно-кишечного тракта, активный ингредиент необходимо защитить от абсорбции в и/или среды верхней части желудочно-кишечного тракта, например желудка, и верхней части тонкой кишки, и затем высвободить в нижней части желудочно-кишечного тракта, то есть в нижней части тонкой кишки и слепой кишки. Преимуществом является то, что активный ингредиент по существу гомогенно (то есть однородно) распределяется по всей нижней части желудочно-кишечного тракта. Для этого требуется высвобождение активного ингредиента в нижней части желудочно-кишечного тракта, то есть в нижнем конце тонкой кишки и слепой кишки, а также распределение/распространение активного ингредиента из места высвобождения в более отдаленные части толстой кишки и прямой кишки. Это может достигаться посредством отсроченного высвобождения, то есть высвобождение активного ингредиента начинается в нижнем конце тонкой кишки и слепой кишки и является отсроченным, а не скачкообразным, так чтобы фармацевтический продукт мог передвигаться внутри толстой кишки с постепенно высвобождающимся активным ингредиентом. В другом воплощении это можно осуществить путем применения двух или более пероральных твердых фармацевтических продуктов согласно изобретению с разными профилями высвобождения или одного перорального твердого фармацевтического продукта, например капсулы, содержащей, например, минитаблетки, пеллеты или гранулы с разными профилями высвобождения. Существуют различные способы и системы для пероральной доставки в толстую кишку фармацевтических активных ингредиентов, которые основаны на том, что пероральный фармацевтический продукт содержит один или более фармацевтических эксципиентов, обеспечивающих регулируемое высвобождение активного ингредиента, и/или при помощи покрытия перорального фармацевтического продукта оболочкой, обеспечивающей такое регулируемое по времени высвобождение.

Управляемые давлением среды системы используют увеличение давления люминального содержимого для осуществления высвобождения активного ингредиента. В одном воплощении активный ингредиент диспергируют в расплавленном твердом триглицериде (основа суппозитория), который плавится при температуре тела, вместе с одним или более эмульгаторами, и смесь охлаждают, так чтобы получить твердый фармацевтический продукт согласно изобретению. Твердый фармацевтический продукт покрывают этилцеллюлозой. После того как продукт проглочен, температура тела отвечает за плавление основы суппозитория, что увеличивает объем внутри оболочки так, что образуется баллон из этилцеллюлозы, заполненный жидкостью. Такой баллон способен сохраняться неповрежденным в тонкой кишке, но будет разрываться под воздействием более интенсивных сокращений и люминального содержимого с более высокой вязкостью, с которыми он встретится в толстой кишке.

Регулируемые по времени системы (системы пульсирующего высвобождения) основаны на принципе задерживания времени высвобождения лекарственного средства, пока система проходит от рта до толстой кишки. Системы пульсирующего высвобождения готовят в виде препаратов так, чтобы они переносили запаздывание во времени заранее определенной продолжительности с отсутствием высвобождения, с последующим быстрым и полным высвобождением, или отсроченное высвобождение

загруженного(ых) лекарственного(ых) средства(в). Время задержки 5 часов обычно считается достаточным, так как прохождение тонкой кишки составляет примерно 3-4 часа, что является относительно постоянным и почти не затрагивается природой введенной композиции. В одном воплощении пероральный твердый фармацевтический продукт покрывают липидными преградами, такими как карнаубский воск и/или пчелиный воск, наряду с поверхностно-активными веществами, такими как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Когда продукт контактирует с водной средой, оболочка эмульгируется или разрушается после времени задержки, зависящего от толщины оболочки. Время задержки такой системы не зависит от желудочно-кишечной подвижности, pH, фермента и времени пребывания в желудке. В другом воплощении фармацевтический продукт (жидкость или твердое вещество) загружают в нерастворимый корпус тела капсулы, который плотно закрывают пробкой набухающего гидрогеля. При контакте с желудочно-кишечной жидкостью пробка набухает, выталкиваясь из капсулы после времени задержки, которое регулируют положением и размерами пробки. Материал пробки может быть изготовлен из (1) набухающих веществ, покрытых нерастворимым, но проницаемым полимером, например полиметакрилатов; (2) эрозионно сжимаемого полимера, такого как НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозы), поливиниловый спирт, полиэтиленоксид; (3) застывшего расплавленного полимера, такого как глицерилмоноолеат или ферментативно регулируемого эродированного полимера, такого как пектин. В предпочтительном воплощении и для учета переменного времени пребывания в желудке капсулу покрывают кишечнорастворимой оболочкой.

Доставка, реагирующая на бактерии, основана на ферментативной активности бактерий в нижней части желудочно-кишечного тракта, особенно в толстой кишке, где количество бактерий приблизительно в 10 миллионов раз выше, чем в проксимальном желудочно-кишечном тракте. Лекарственное средство, которое доставляют в толстую кишку, готовят в виде соединения или матрицы, которая разрушается ферментами, продуцируемыми и выделяемыми бактериями толстой кишки. В одном воплощении твердый фармацевтический продукт согласно изобретению покрывают природным полисахаридом, предпочтительно амилозой. В стекловидном состоянии амилоза обладает хорошими пленкообразующими свойствами и устойчива к разрушению панкреатическими ферментами в тонком кишечнике. В комбинации с нерастворимыми в воде полимерами, которые уменьшают набухание и высвобождение активного ингредиента гидрофильной амилозы, например этилцеллюлозы, пленочную оболочку можно легко наносить на твердый фармацевтический продукт, изготовленный в виде таблеток или пеллет, или в виде жидкости, или пеллет, или гранул, и загруженного в капсулы.

Для регулируемого высвобождения активного ингредиента перорального твердого фармацевтического продукта по изобретению предпочтительными являются системы, зависящие от pH. pH тонкого кишечника увеличивается аборально, и чувствительные к pH фармацевтически приемлемые эксципиенты и оболочки с порогом растворения в диапазоне от pH 6,5 до pH 7,5 (дистальная часть тонкого кишечника, то есть конец подвздошной кишки) являются подходящими для pH-регулируемого высвобождения лекарственных средств, которые подлежат доставке в нижнюю часть кишечного тракта, например в толстую кишку. pH в конце подвздошной кишки примерно на 1-2 единицы pH выше, чем в слепой кишке, и чувствительные к pH фармацевтически приемлемые эксципиенты и оболочки начинают дестабилизироваться и разрушаться в области конца подвздошной кишки/слепой кишки. В предпочтительном воплощении пероральный

твердый фармацевтический продукт согласно изобретению представляет собой пероральный твердый фармацевтический продукт, который обеспечивает рН-регулируемое высвобождение активного ингредиента (а) в диапазоне от рН 6,5 до рН 7,5. Для достижения этого твердый фармацевтический продукт предпочтительно покрывают одной или более кишечнорастворимыми оболочками. Типичные примеры веществ, подходящих для применения в качестве таких оболочек, включают ацетилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, сополимеры метакриловой кислоты и сложных эфиров метакриловой кислоты и поливинилацетатфталат. Другие подходящие оболочки включают фталат ацетилцеллюлозы (САР), этилцеллюлозу, дибутилфталат и диэтилфталат. В предпочтительном воплощении кишечнорастворимая оболочка представляет собой кишечнорастворимую оболочку, содержащую анионные полимеры метакриловой кислоты и метакрилата (Eudragit®). Марки полимера Eudragit®, которые способны обеспечить замедленное высвобождение, также являются особенно подходящим для использования в качестве покрывающих веществ. Они основаны на сополимерах акрилата и метакрилатов с четвертичными аммониевыми группами в качестве функциональных групп, а также этилакрилат/метилметакрилат сополимеров с нейтральной эфирной группой. Такие полимеры являются нерастворимыми и проницаемыми и их профили высвобождения можно изменять, варьируя соотношения при смешивании и/или толщину оболочки. Подходящие полимеры Eudragit® включают Eudragit® S- и L-типов. В более предпочтительном воплощении твердый фармацевтический продукт покрывают первой и второй кишечнорастворимой оболочкой, где для указанной первой кишечнорастворимой оболочки используют вещества, выбранные из ацетилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталата, фталата ацетилцеллюлозы (САР), этилцеллюлозы, дибутилфталата и диэтилфталата, и где указанная вторая оболочка состоит из анионных полимеров метакриловой кислоты и метакрилата.

Как упоминалось ранее, желательно добиться высокой и по существу гомогенной (то есть однородной) концентрации активного ингредиента в нижней части желудочно-кишечной системы. Желательного однородного покрытия можно добиться, регулируя времени и места высвобождения активного ингредиента в толстой кишке и выбирая подходящую комбинацию триглицерид/эмульгатор.

Подходящими для применения в этом отношении являются лекарственные формы или схемы приема, которые включают большое количество отдельных доз, например фармацевтический продукт по изобретению в форме таблеток, капсул или смеси пеллет, которые способны высвобождать активный ингредиент с разными скоростями и/или в разные интервалы времени после введения. Отдельные дозы могут содержаться в одной лекарственной форме, например большое количество наночастиц, микрочастиц, пеллет, крошечных пилюль, гранул или минитаблеток могут быть представлены в одной таблетке или капсуле, где отдельные частицы, пеллеты, пилюли, гранулы или минитаблетки способны обеспечивать разные профили высвобождения активного ингредиента. Они, как правило, называются "многочастичными системами". Альтернативно, дозировка может содержать одну или более, предпочтительно несколько, однодозовых форм, например одну или более таблеток или капсул, предназначенных для раздельного или одновременного введения, где отдельные однодозовые формы отличаются своими профилями высвобождения. При осмотре пациента может быть предусмотрено, что будет введено две или более разных дозы (например, капсулы или таблетки), содержащих активный ингредиент, которые имеют разные профили высвобождения. Например, при использовании трех разных капсул

можно выбрать целью начало, середину и конец толстой кишки. Вследствие перистальтического движения толстой кишки разные дозы передвигаются дальше вниз толстой кишки, посредством этого обеспечивая лучшее и более однородное распределение активного ингредиента. В случае, когда режим дозирования содержит более одной однократной стандартной дозы, разные стандартные дозы можно вводить в одно и то же время или через разные временные интервалы.

Желательным профилем высвобождения может быть профиль замедленного высвобождения, и такие разные профили высвобождения - или из отдельных частиц, например пеллет, в одной лекарственной форме или из большого количества одноразовых лекарственных форм - можно получить любым из способов, описанных ранее, например, изменяя природу, композицию и/или концентрацию триглицеридов, эмульгаторов и возможно фармацевтически приемлемых эксципиентов, или обеспечивая подходящую оболочку. Когда используют оболочку, природу покрывающего вещества, его толщину и/или концентрацию компонентов в оболочке можно варьировать при необходимости с получением желательного отсроченного профиля высвобождения. Когда используют то же самое покрывающее вещество для покрытия большого количества пеллет, таблеток или капсул, изменения профиля высвобождения можно добиваться посредством постепенного увеличения концентрации покрывающего агента, используемого для покрытия отдельных доз, что приводит к изменению толщины оболочки и, таким образом, к изменению профиля высвобождения. Когда покрытыми пеллетами или гранулами заполняют капсулу или их прессуют вместе с образованием таблетки, композиция считается многочастичной лекарственной формой. При этом таблетки или капсулы, содержащие покрытые пеллеты или гранулы, могут быть дополнительно покрыты, например, подходящей кишечнорастворимой оболочкой, которая может быть такой же или отличаться от используемой для покрытия пеллет и гранул.

Альтернативно, комбинацию композиций с быстрым и медленным высвобождением можно использовать для получения желательного профиля высвобождения. Подходящая схема приема может, например, включать введение большого количества капсул или таблеток, содержащих агенты с разным высвобождением.

Пероральные дозированные композиции, описанные в данном описании изобретения, могут, например, быть представлены в упаковке, которая содержит большое количество отдельных доз, имеющих разные профили высвобождения. Для облегчения применения отдельные дозы (например капсулы) можно маркировать, окрашивая в разные цвета. Такие упаковки также образуют часть изобретения.

Преимуществом твердых фармацевтических продуктов по изобретению является то, что они стабильны. В частности, активный ингредиент, присутствующий в фармацевтических продуктах по изобретению, не склонен к разрушению и/или разложению. В результате фармацевтические продукты можно хранить, например, при комнатных температуре и влажности, в течение по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 24 месяцев или более, например вплоть до 36 месяцев.

Твердые фармацевтические продукты по настоящему изобретению вводят перорально или путем введения в прямую кишку. Предпочтительный путь введения будет зависеть от ряда факторов, включая серьезность и природу ракового, предракового поражения или неракового состояния, подлежащего диагностированию, его локализации и природы активного ингредиента.

Фотодинамическую диагностику раковых, предраковых и нераковых состояний в

нижней части желудочно-кишечной системы обычно выполняют посредством эндоскопического исследования нижней части желудочно-кишечного тракта, то есть толстой кишки и дистальной части тонкого кишечника, с помощью фотокамеры на гибкой трубке, вводимой через анальное отверстие человека или животного, не являющегося человеком, подвергающегося эндоскопическому исследованию. Кроме диагностики, это также обеспечивает возможность биопсии или удаления подозрительных патологических изменений или полипов.

Толстый кишечник не должен содержать твердое вещество во время PDD для правильного его выполнения. От одних до трех суток может потребоваться субъекту, записанному на PDD, а именно животному, не являющемуся человеком, или человеку, то есть пациенту, для соблюдения диеты с низким содержанием пищевых волокон или только абсолютно жидкой диеты. За сутки до PDD кишечник нуждается в очистке, процедуре, которую обычно называют подготовкой кишечника к операции или подготовкой кишечника. Различные агенты для подготовки кишечника имеются в продаже в форме раствора или таблетки. Таблетки для подготовки кишечника содержат соединения, такие как бисакодил, и растворы для подготовки кишечника содержат соединения, такие как фосфат натрия или полиэтиленгликоль и электролиты. В стандартном режиме для колоноскопии количество раствора, подлежащего выпиванию для подготовки кишечника, составляет примерно 4 литра.

В день PDD и предпочтительно за 4-12 часов до эндоскопического исследования принимают пероральный твердый фармацевтический продукт согласно изобретению согласно предписанной схеме приема, например в однократной дозе из одной единицы или однократной дозе из нескольких единиц или многократным приемом. Пациентам можно позволить пить жидкость. Если твердый фармацевтический продукт представляет собой суппозиторий, то суппозиторий помещают на участок исследования. В случае исследования всей нижней части желудочно-кишечной тракта суппозиторий помещают в дистальную часть толстого кишечника, например в слепую кишку.

Период времени между введением и эндоскопическим исследованием, включая фотоактивацию, то есть воздействие света на участок исследования, будет зависеть от природы фармацевтического продукта, его формы и природы активного ингредиента. Как правило, необходимо, чтобы активный ингредиент в указанном фармацевтическом продукте превращался в фотосенсибилизатор и достигал эффективной концентрации в ткани на участке исследования до фотоактивации.

В предпочтительном воплощении и чтобы способствовать распределению активного ингредиента в фармацевтическом продукте во всей нижней части желудочно-кишечного тракта, пациенту назначают "бустер" жидкости, предпочтительно раствора для подготовки кишечника. Величина бустера обычно составляет от 250 и до 750 мл, предпочтительно примерно 500 мл, и бустер выпивают в течение от примерно 15 мин до 90 мин, предпочтительно в течение от примерно 30 до 60 мин после приема фармацевтического продукта согласно изобретению. В другом воплощении второй бустер жидкости, предпочтительно раствора для подготовки кишечника, может быть назначен пациенту примерно через 120-150 мин после приема фармацевтического продукта. Однородному распределению активного ингредиента может, кроме того, способствовать передвижение пациента или переворачивание с одной стороны на другую, например, полежав 10 мин на правой стороне, перевернуться на спину и, полежав 10 мин на спине, перевернуться на левую сторону и полежать 10 мин на левой стороне.

Во время эндоскопического исследования на область, подлежащую исследованию,



воздействуют светом, который является подходящим для фотоактивации, то есть для достижения желательного фотодинамического эффекта. На области, подлежащие исследованию, воздействуют синим светом обычно в диапазоне от 380 до 450 нм. В общем случае используют облучение с уровнем дозы от 10 до 100 Джоулей/см<sup>2</sup> с интенсивностью 20-200 милливатт/см<sup>2</sup> при использовании лазера или с дозой 10-100 Дж/см<sup>2</sup> с интенсивностью 50-150 милливатт/см<sup>2</sup> при использовании лампы. Излучаемую флуоресценцию (635 нм) затем используют для избирательного обнаружения пораженной раковой ткани или предраковых патологических изменений или других нераковых состояний, подобных воспалениям. Подходящие эндоскопы, то есть колоноскопы, представляют собой колоноскопы из известного уровня техники, которые адаптируют, чтобы сделать возможной эмиссию такого синего света в дополнение к белому свету, например путем оснащения внутренним фильтром, который пропускает в основном синее освещение. Ножная педаль делает возможным удобное переключение между белым и синим светом. Источник света может представлять собой лазер или лампу. Для визуализации флуоресценции колоноскопы могут быть оборудованы встроенным фильтром, который блокирует большую часть отраженного синего света. Камеру, подобную модифицированной камере с устройством преобразования цвета в электрический заряд (CCD), можно использовать для записи изображений нижней части желудочно-кишечного тракта, и стандартный цветной монитор можно использовать для демонстрации изображений нижней части желудочно-кишечного тракта. Облучение предпочтительно выполняют в течение от 5 до 30 минут. Можно использовать однократное облучение или, альтернативно, дробную дозу света, когда дозу света доставляют несколькими фракциями, например можно использовать от нескольких минут до нескольких часов между облучениями. Также можно применять многократные облучения. Область исследования также можно исследовать, применяя белый свет, например до, во время или после облучения синим светом. Полипы, раковую ткань или предраковые патологические изменения, идентифицированные по их флуоресценции, можно удалять во время облучения или при белом свете.

Во втором аспекте изобретения предлагается применение:

- а) активного ингредиента, выбранного из 5-ALA, предшественника 5-ALA или производного 5-ALA и их фармацевтически приемлемых солей;
- б) одного или более триглицеридов и
- в) одного или более эмульгаторов

в изготовлении твердой композиции или твердого фармацевтического продукта для применения в фотодинамической диагностике раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечного тракта.

В предпочтительном воплощении изобретения предлагается применение:

- а) активного ингредиента, выбранного из 5-ALA, предшественника 5-ALA или производного 5-ALA и их фармацевтически приемлемых солей;
- б) одного или более триглицеридов и
- в) одного или более эмульгаторов

в изготовлении твердой композиции или твердого фармацевтического продукта для применения в фотодинамической диагностике раковых и предраковых состояний в нижней части желудочно-кишечного тракта, предпочтительно в толстой кишке и прямой кишке.

Кроме того, в еще одном аспекте изобретения предлагается способ фотодинамической диагностики раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-

кишечного тракта, где указанный способ включает следующие стадии:

(а) введение субъекту, например человеку или животному, не являющемуся человеком, твердого фармацевтического продукта или твердой композиции, как определено в данном описании изобретения;

5 (б) ожидание в течение периода времени, необходимого для превращения активного ингредиента в указанном фармацевтическом продукте в фотосенсибилизатор и достижения эффективной концентрации в ткани в нужном участке в нижней части желудочно-кишечного тракта;

(в) фотоактивирование фотосенсибилизатора и

10 (г) обнаружение флуоресценции указанного фотосенсибилизатора, указывающей на раковые, предраковые и нераковые состояния.

Твердые фармацевтические являются новыми, и поэтому в еще одном аспекте изобретения предлагается твердая композиция, содержащая:

а) активный ингредиент, выбранный из 5-ALA, предшественника 5-ALA или  
15 производного 5-ALA и их фармацевтически приемлемых солей;

б) одного или более триглицеридов и

в) одного или более эмульгаторов.

Предпочтительные воплощения твердых композиций идентичны предпочтительным воплощениями твердых фармацевтических продуктов для применения в  
20 фотодинамической диагностике раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечного тракта, описанных выше, то есть предпочтительным соединениям (а), (б) и (в) и их предпочтительным комбинациям, также описанным выше.

В еще одном предпочтительном воплощении твердая композиция состоит из:

а) активного ингредиента, выбранного из 5-ALA, предшественника 5-ALA или  
25 производного 5-ALA и их фармацевтически приемлемых солей;

б) одного или более триглицеридов и

в) одного или более эмульгаторов.

В предпочтительном воплощении указанная твердая композиция находится в форме суппозитория.

30 Предпочтительно твердые композиции согласно изобретению представляют собой композиции, где активный ингредиент является производным 5-ALA, предпочтительно сложным эфиром 5-ALA или их фармацевтически приемлемой солью, один или более триглицеридов представляют собой твердый триглицерид, выбранный из масла какао, сала, твердого жира, гидрогенизированных кокосовых глицеридов,

35 гидрогенизированного пальмового масла, тристеарина, трипальмитина и тримиристина, или жидкий триглицерид, выбранный из триглицеридов глицерина и 3 одинаковых или разных жирных C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>кислот, более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных

C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub>кислот, еще более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных

40 C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>кислот и наиболее предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных

C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>кислот, в частности трикаприлина, трикапроина, тригептаноина, каприлового/капринового триглицерида, каприлового/капринового/линолевого триглицерида и каприлового/капринового/янтарного триглицерида, и один или более эмульгаторов представляют собой неионный эмульгатор, полученный при взаимодействии  
45 полиэтиленгликоля и натурального или гидрогенизированного масла.

Предпочтительные твердые композиции не содержат воду.

В одном предпочтительном воплощении твердые композиции содержат жидкую, полутвердую или твердую смесь соединений (а)-(в), загруженную в твердую капсулу,

предпочтительно в капсулу, которую покрывают одной или более кишечнорастворимыми оболочками, и более предпочтительно, которую покрывают одной или более кишечнорастворимыми оболочками, которые обеспечивают рН-регулируемое высвобождение активного ингредиента (а) в диапазоне от рН 6,5 до рН 7,5.

В еще одном аспекте изобретения предлагается капсула, содержащая жидкую, полутвердую или твердую смесь соединений (а)-(в). Предпочтительно указанную капсулу покрывают одной или более кишечнорастворимыми оболочками и более предпочтительно покрывают одной или более кишечнорастворимыми оболочками, которые обеспечивают рН-регулируемое высвобождение активного ингредиента (а) в диапазоне от рН 6,5 до рН 7,5. В предпочтительном воплощении изобретения предлагается капсула, содержащая жидкую, полутвердую или твердую смесь, состоящую из соединений (а)-(в). Предпочтительно указанную капсулу покрывают одной или более кишечнорастворимыми оболочками и более предпочтительно покрывают одной или более кишечнорастворимыми оболочками, которые обеспечивают рН-регулируемое высвобождение активного ингредиента (а) в диапазоне от рН 6,5 до рН 7,5.

В другом аспекте изобретения предлагаются твердые композиции или капсулы, как описано выше, для применения в качестве лекарственного средства. В предпочтительном воплощении в изобретении предлагаются твердые композиции, как описано выше, для применения в качестве лекарственного средства.

В еще одном аспекте изобретения предлагаются твердые композиции, капсулы или суппозитории, как описано выше, для применения в фотодинамической диагностике раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечной системы. В предпочтительном воплощении в изобретении предлагаются твердые композиции, как описано выше, для применения в фотодинамической диагностике раковых, предраковых и нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечной системы.

#### Описание графических материалов

На Фиг. 1а показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта шести субъектов, которым вводили капсулу Enterion™, содержащую меченный <sup>111</sup>In-изотопом водный раствор, полученное через 2 часа после активации. Капсулу активировали для высвобождения ее содержимого в конце подвздошной кишки/слепой кишки.

На Фиг. 1б показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта шести субъектов, описанных выше, полученное через 6 часов после активации.

На Фиг. 1в показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта шести субъектов, описанных выше, полученное через 12 часов после активации.

На Фиг. 2а показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта четырех субъектов, которым вводили капсулу Enterion™, содержащую меченную <sup>111</sup>In-радиоизотопом композицию, состоящую из 100 мг HAL HCl в 200 мг Miglyol® 812 и 100 мг Gelucire® 44/14, полученное через 2 часа после активации. Капсулу активировали для высвобождения ее содержимого в конце подвздошной кишки/слепой кишки.

На Фиг. 2б показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта четырех субъектов, описанных выше, полученное через 6 часов после активации.

На Фиг. 2в показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта четырех субъектов, описанных выше, полученное через 12 часов после активации.

На Фиг. 3а показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта шести субъектов, которым вводили покрытую кишечнорастворимой оболочкой

капсулу, содержащую меченную  $^{111}\text{In}$ -радиоизотопом композицию, состоящую из 100 мг HAL HCl в 200 мг Miglyol® 812 и 100 мг Gelucire® 44/14, полученное через 2 часа после активации. Капсула распадалась при  $\text{pH} > 6,5$ .

На Фиг.3б показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта субъектов, описанных выше, полученное через 6 часов после активации.

На Фиг.3в показано гамма-сцинтиграфическое изображение желудочно-кишечного тракта четырех субъектов, описанных выше, полученное через 12 часов после активации.

Изобретение проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1: Твердая композиция согласно изобретению

Покрытые оболочкой капсулы, содержащие n-гексильный эфир гидрохлорида аминокислоты (HAL) (HAL HCl) (Photocure ASA, Norway) получали смешиванием соединений, перечисленных в колонке "композиция капсулы", при температурах выше их точек плавления. Смеси наливали в белые капсулы из НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза) и наносили полосу смеси НРМС (3,1 мг), желатиновой камеди (0,015 мг) и тринатрия цитрата (0,05 мг) в воде. Капсулы покрывали влагоустойчивой оболочкой ( $6,3 \text{ мг/см}^2$ ), Opadry AMB), затем кишечнорастворимой оболочкой ( $8 \text{ мг/см}^2$  со смесью 80% Eudragit® L 30 D-55 и 20% Eudragit® FS 30 D, оба диспергированы в воде) с получением чувствительной к pH пленки, которая распадается при pH 6,5 и выше.

| Капсула                 | A   | B   | C   | D   | E   | F   | G   | H   |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Композиция капсулы (мг) |     |     |     |     |     |     |     |     |
| HAL HCl                 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Miglyol® 812            | 300 | 292 | 200 | 260 | 200 | 260 | 200 | 100 |
| Натрия докузат          | -   | 8   | 100 | -   | -   | -   | -   | -   |
| Pluronic® L44           | -   | -   | -   | 40  | 100 | -   | -   | -   |
| Gelucire® 44/14         | -   | -   | -   | -   | -   | 40  | 100 | 200 |

Все капсулы содержали Miglyol 812 в качестве триглицерида, капсула А представляет собой твердый фармацевтический продукт вне объема изобретения, так как она не содержит эмульгатор. Капсулы В и С могут содержать анионный эмульгатор, капсулы D-H содержат неионный эмульгатор.

Пример 2: Растворение HAL

Капсулы А-Н, изготовленные согласно Примеру 1, использовали в исследовании растворения *in vitro*. Для имитирования условий в желудке человека, капсулы сначала погружали в 500 мл среды для растворения (1) из 0,1 М HCl с температурой  $37^\circ\text{C}$  на 1 ч. Затем капсулы вынимали из этой среды и погружали в 500 мл среды для растворения (2) из водного фосфатного буфера с pH 6,5 и с температурой  $37^\circ\text{C}$  для имитирования состояния в конце подвздошной кишки человека, то есть водной среды и pH. Во время того и другого погружений использовали аппарат для выполнения растворения согласно "USP 711", оборудованный лопастями и грузилом. Капсулу помещали на грузило и погружали в среду для растворения. Выбирали скорость вращения 75 об/мин. 2 мл образцы среды для растворения отбирали вручную в 5, 15, 30, 60, 120 и 180 мин. Образцы фильтровали (40 мкм HDPE фильтры) и содержание HAL определяли посредством ВЭЖХ. Содержание HAL в образцах рассчитывали путем сравнения со стандартной кривой. Анализировали высвобождение HAL из шести капсул А-Н и в таблицах ниже отражено среднее высвобождение.

Результаты:

Не наблюдалось высвобождение HAL в среде для растворения (1).

Наблюдалось высвобождение HAL в среде для растворения (2) следующим образом:

| Время (мин) | Высвобождение HAL (% от номинальной дозы) |      |      |      |      |       |       |      |
|-------------|---|------|------|------|------|-------|-------|------|
|             | A   | B    | C    | D    | E    | F     | G     | H    |
| 5           | 0,0                                       | 0,3  | 0,3  | 0,4  | 5,0  | 0,0   | 0,0   | 0,0  |
| 15          | 0,0                                       | 5,7  | 14,5 | 1,7  | 86,4 | 50,2  | 82,4  | 34,8 |
| 30          | 4,8                                       | 14,6 | 30,5 | 16,4 | 98,5 | 96,4  | 103,6 | 98,3 |
| 60          | 38,6                                      | 35,0 | 41,9 | 53,7 | 99,2 | 100,2 | 104,8 | 99,2 |
| 120         | 61,4                                      | 45,7 | 49,8 | 66,4 | 99,3 | 100,3 | 100,2 | 98,8 |
| 180         | 59,2                                      | 47,8 | 54,4 | 66,0 | 98,9 | 100,3 | 99,3  | 99,1 |

Содержимое всех капсул немедленно высвобождалось в среду для растворения (2).

После высвобождения содержимого капсулы А в среду для растворения, наблюдалось неустойчивое высвобождение HAL из композиции с высокими уровнями изменчивости. Высвободившаяся композиция плавала на поверхности среды для растворения.

Композиции капсул В и С не демонстрировали улучшенного профиля высвобождения HAL по сравнению с композицией капсулы А. Как и капсула А, они демонстрировали профиль высвобождения, состоящий из равномерного увеличения высвобождения HAL в течение первых 120 мин с последующим плато концентрации HAL в течение оставшихся 60 минут. Через 180 мин на поверхности среды для растворения присутствовали масляные капли. Очевидно, что присутствие анионного эмульгатора, докузата натрия, в концентрации 2% и 25% не способствовало распространению/растворению HAL в водной среде для растворения.

Композиция капсулы D демонстрировала немного большее высвобождение HAL из препарата. Однако через 180 мин на поверхности среды для растворения присутствовали масляные капли. Очевидно, что присутствие неионного эмульгатора Pluronic® L44 в концентрации 10% в некоторой степени способствовало распространению/растворению HAL в водной среде для растворения.

Композиция капсулы E демонстрировала явно отличающийся профиль высвобождения HAL с полным высвобождением через 30 мин и примерно с 80% высвобождением через 15 мин. На поверхности среды для растворения не наблюдалось масляных капель. Очевидно, что присутствие неионного эмульгатора Pluronic® L44 в концентрации 25% значительно способствовало распространению/растворению HAL в водной среде для растворения.

Композиция всех капсул от F до H демонстрировали полное высвобождения HAL в течение 30 мин. Визуальные наблюдения позволяют предположить, что при высвобождении образовывалась эмульсия, которая затем сливалась в масляный слой на поверхности среды для растворения. Результаты испытания подтвердили, что такого эффекта достаточно для того, чтобы обеспечить возможность растворения HAL в среде для растворения. Очевидно, что присутствие неионного эмульгатора Gelucire® 44/14 в концентрации 10%, 25% и 50% значительно способствовало распространению/растворению HAL в водной среде для растворения. Кроме того, результаты показывают, что при концентрации Gelucire® 44/14 выше 25% не происходит увеличения растворения HAL. Также, увеличенное количество HAL высвобождалось из композиции в течение 15 минут в присутствии 25% Gelucire® 44/14, затем в присутствии 10% Gelucire® 44/14 (82,4% против 50,2%). Это указывает на то, что количество эмульгатора не только влияет на растворение HAL в водной фазе, но также влияет на скорость высвобождения HAL из композиции.

Пример 3: Высвобождение HAL HCl in vivo

Гамма-сцинтиграфическое исследование выполняли на здоровых мужчинах-

волонтерах для оценки желудочно-кишечного транзита покрытой кишечнорастворимой оболочкой капсулы, то есть твердого фармацевтического продукта согласно изобретению, чтобы определить участок высвобождения композиции из указанной покрытой кишечнорастворимой оболочкой капсулы и распределение HAL HCl в пустом, то есть очищенном, толстом кишечнике.

Гамма-сцинтиграфическое изображение позволяет оценить физическую целостность твердого фармацевтического продукта согласно изобретению, по мере того как он проходит через желудочно-кишечный тракт. Можно получать подробную информацию о времени и анатомической локализации разрушения продукта. Для гамма-сцинтиграфического исследования использовали капсулу для сайт-специфической доставки Enterion™, которая обеспечивает доставку лекарственного средства в намеченную область желудочно-кишечного тракта. Капсула имеет длину 35 мм и диаметр 10-12 мм и способна доставлять растворы, суспензии или порошки в конкретные участки. Локализацию капсулы в желудочно-кишечном тракте определяют, используя гамма-сцинтиграфию. Капсула содержит камеру для лекарственного средства, в которую загружают оцениваемую композицию. Капсулы активируют и композиция высвобождается с использованием электромагнитного поля низкой напряженности, генерируемого устройством для активации. Активацию капсулы подтверждают посредством сигнала, который испускается из капсулы, когда происходит активация, и передается обратно в устройство для активации. Индий-111 используют в качестве маркера в капсуле, чтобы обеспечить слежение за капсулой на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Водорастворимый радиоактивный маркер, технеций-диэтилентриаминпентауксусная кислота  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТРА, смешивают с водой, которую берут с капсулой для получения визуального (сцинтиграфического) подтверждения желудочно-кишечной анатомии субъекта.

Все субъекты подвергались очищению кишечника: вводили MoviPrep® вечером перед дозированием для очистки кишечника до дозирования следующим утром.

Контрольная группа:

Группа из 6 субъектов получала лечение А, водную композицию, меченную радиоизотопом не более 1 МБк  $^{111}\text{In}$ -ДТРА (композиция А), доставляемую посредством капсулы Enterion™ в конец подвздошной кишки/слепой кишки, где высвобождалось ее содержимое. Капсулу Enterion™ доставляли суммарно с 500 мл воды, меченной радиоизотопом не более 4 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТРА. Воду, меченную  $^{99m}\text{Tc}$ , принимали внутрь 2 аликвотами по 250 мл; первую аликвоту - во время введения капсулы и вторую - после выхода капсулы из желудка. Выполняли гамма-сцинтиграфию и определяли степень распространения композиции А по всему толстому кишечнику. Через 1 час после активации распространение было ограниченным и локализовывалось в слепой кишке и восходящей ободочной кишке. Максимальное распространение, то есть распространение по всему толстому кишечнику, наблюдалось в среднем через 7 часов после активации. На Фиг. 1а-в показано распространение в 2, 6 и 12 часов после активации.

Распространение композиции А принимали за "наилучшую ситуацию", оно представляет собой распространение относительно гидрофильного соединения ( $^{111}\text{In}$ -ДТРА), приготовленного в виде препарата в водном растворе, в водной среде (толстой кишке) и, таким образом, будет похоже на распространение в водной среде (толстой кишке) относительно гидрофильного соединения HAL HCl, приготовленного в виде препарата в водном растворе.

## Лечебная группа 1:

Группа из 4 субъектов получала лечение В, композицию 100 мг HAL HCl в 200 мг Miglyol® 812 и 100 мг Gelucire® 44/14, меченную радиоизотопом не более 1 МБк <sup>111</sup>In-DTPA (композиция В), доставляемую посредством капсулы Enterion™ в конец 5 подвздошной кишки/слепой кишки, где высвобождалось ее содержимое. Капсулу Enterion™ доставляли с помощью 500 мл воды, меченной радиоизотопом не более 4 МБк <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Воду, меченную <sup>99m</sup>Tc, принимали внутрь 2 аликвотами по 250 мл; первую аликвоту во время введения капсулы и вторую после выхода капсулы из желудка. 10 Выполняли гамма-сцинтиграфию и определяли степень распространения композиции В по всему толстому кишечнику. Через 1 час после активации поступление композиции в толстую кишку происходило только у 1 субъекта. Максимальное распространение, то есть распространение по всему толстому кишечнику, наблюдалось в среднем через 10 часов после активации. Обнаружено, что распространение композиции В было 15 подобно распространению композиции А, то есть таким же, как распространение воды, смотри Фиг.2а-в, на которых показано распространение в 2, 6 и 12 часов после активации.

## Лечебная группа 2:

Группа из 6 субъектов получала лечение С, композицию 100 мг HAL HCl в 200 мг 20 Miglyol® 812 и 100 мг Gelucire® 44/14, меченную радиоизотопом не более 1 МБк <sup>111</sup>In-DTPA (композиция С), доставляемую посредством покрытой кишечнорастворимой оболочкой капсулы, как описано в Примере 1. Покрытую кишечнорастворимой оболочкой капсулу доставляли с помощью 500 мл воды, меченной радиоизотопом не 25 более 4 МБк <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Воду, меченную <sup>99m</sup>Tc, принимали внутрь 2 аликвотами по 250 мл; первую аликвоту во время введения капсулы и вторую после выхода капсулы из желудка. Выполняли гамма-сцинтиграфию и определяли степень распространения 30 композиции С по всему толстому кишечнику. Обнаружили, что распространения композиции С было подобным распространению композиции А, то есть таким же, как распространение воды, смотри Фиг.3а-в, на которых показано распространение в 2, 6 и 12 часов после высвобождения.

## Формула изобретения

1. Твердый фармацевтический продукт для перорального применения в фотодинамической диагностике раковых, предраковых или нераковых состояний в 35 нижней части желудочно-кишечного тракта, где указанные нераковые состояния выбраны из колита, болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника и других вирусных, бактериальных или грибковых инфекций или воспаления, и где указанный продукт содержит:

а) активный ингредиент, выбранный из 5-ALA (5-аминолевулиновая кислота), 40 сложного эфира 5-ALA или его фармацевтически приемлемой соли;

б) один или более триглицеридов и

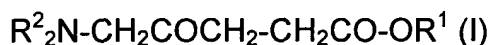
в) один или более неионных эмульгаторов;

где указанный фармацевтический продукт дополнительно содержит одно или более 45 чем одно кишечнорастворимое покрытие и обеспечивает рН-регулируемое высвобождение активного ингредиента (а) в диапазоне от рН 6,5 до рН 7,5.

2. Твердый фармацевтический продукт по п.1, где указанный активный ингредиент представляет собой сложный эфир 5-ALA или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Твердый фармацевтический продукт по п.1, где указанный активный ингредиент

представляет собой соединение формулы I или его приемлемую соль



где

5  $R^1$  представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу и каждый  $R^2$  представляет собой атом водорода.

4. Твердый фармацевтический продукт по п.3, где  $R^1$  представляет собой прямоцепочечную  $C_1$ - $C_6$  алкильную группу.

10 5. Твердый фармацевтический продукт по п.4, где  $R^1$  представляет собой н-гексил.

6. Твердый фармацевтический продукт по п.1, где один или более триглицеридов представляют собой триглицериды глицерина и 3 одинаковых или разных жирных  $C_2$ - $C_{22}$ кислоты, более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных  $C_4$ - $C_{18}$ кислоты, еще более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных   
15  $C_6$ - $C_{18}$ кислоты и наиболее предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных  $C_6$ - $C_{12}$ кислоты.

7. Твердый фармацевтический продукт по п.1, где один или более триглицеридов представляют собой твердые триглицериды, выбранные из масла какао, сала, твердого   
20 жира, гидрогенизированных глицеридов кокосового масла, гидрогенизированного пальмового масла, тристеарина, трипальмитина и тримиристина, или жидкие триглицериды, выбранные из трикаприлина, трикапроина, тригептаноина, каприлового/капринового триглицерида, каприлового/капринового/линолеинового триглицерида.

8. Твердый фармацевтический продукт по п.1, где один или более неионных   
25 эмульгаторов представляют собой неионный эмульгатор, полученный при взаимодействии полиэтиленгликоля и натурального или гидрогенизированного масла.

9. Твердый фармацевтический продукт по п.1, дополнительно содержащий одно или более из следующего:

г) один или более мукоадгезивов;

30 д) один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, отличных от (б), (в) и (г);

е) один или более агентов для проникновения через поверхность и

ж) один или более хелатирующих агентов.

10. Твердый фармацевтический продукт по любому из пп.1-9, который не содержит   
35 воду.

11. Твердая композиция, подходящая для перорального применения в фотодинамической диагностике рака, предраковых состояний или нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечного тракта, где указанные нераковые состояния   
40 выбраны из колита, болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника и других вирусных, бактериальных или грибковых инфекций или воспаления, содержащая:

а) активный ингредиент, выбранный из 5-ALA, сложного эфира 5-ALA или его фармацевтически приемлемой соли;

б) один или более триглицеридов и

в) один или более неионных эмульгаторов;

45 и где указанная композиция дополнительно содержит одно или более чем одно кишечнорастворимое покрытие и обеспечивает pH-регулируемое высвобождение активного ингредиента (а) в диапазоне от pH 6,5 до pH 7,5.

12. Твердая композиция по п.11, где активный ингредиент представляет собой



сложный эфир 5-ALA или его фармацевтически приемлемую соль; один или более триглицеридов представляют собой твердые триглицериды, выбранные из масла какао, сала, твердого жира, гидрогенизированных глицеридов кокосового масла, гидрогенизированного пальмового масла, тристеарина, трипальмитина и тримиристина, или жидких триглицеридов, выбранных из триглицеридов глицерина и 3 одинаковых или разных жирных C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>кислот, более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub>кислот, еще более предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>кислот и наиболее предпочтительно 3 одинаковых или разных жирных C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>кислот, и один или более эмульгаторов представляют собой неионные эмульгаторы, полученные при взаимодействии полиэтиленгликоля и натурального или гидрогенизированного масла.

13. Твердая композиция по п.11, где указанный активный ингредиент представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль



где

R<sup>1</sup> представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу и каждый R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода.

14. Твердая композиция по п.13, где R<sup>1</sup> представляет собой прямоцепочечную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу.

15. Твердая композиция по п.14, где R<sup>1</sup> представляет собой н-гексил.

16. Твердая композиция по любому из пп.11-15 для применения в качестве лекарственного средства.

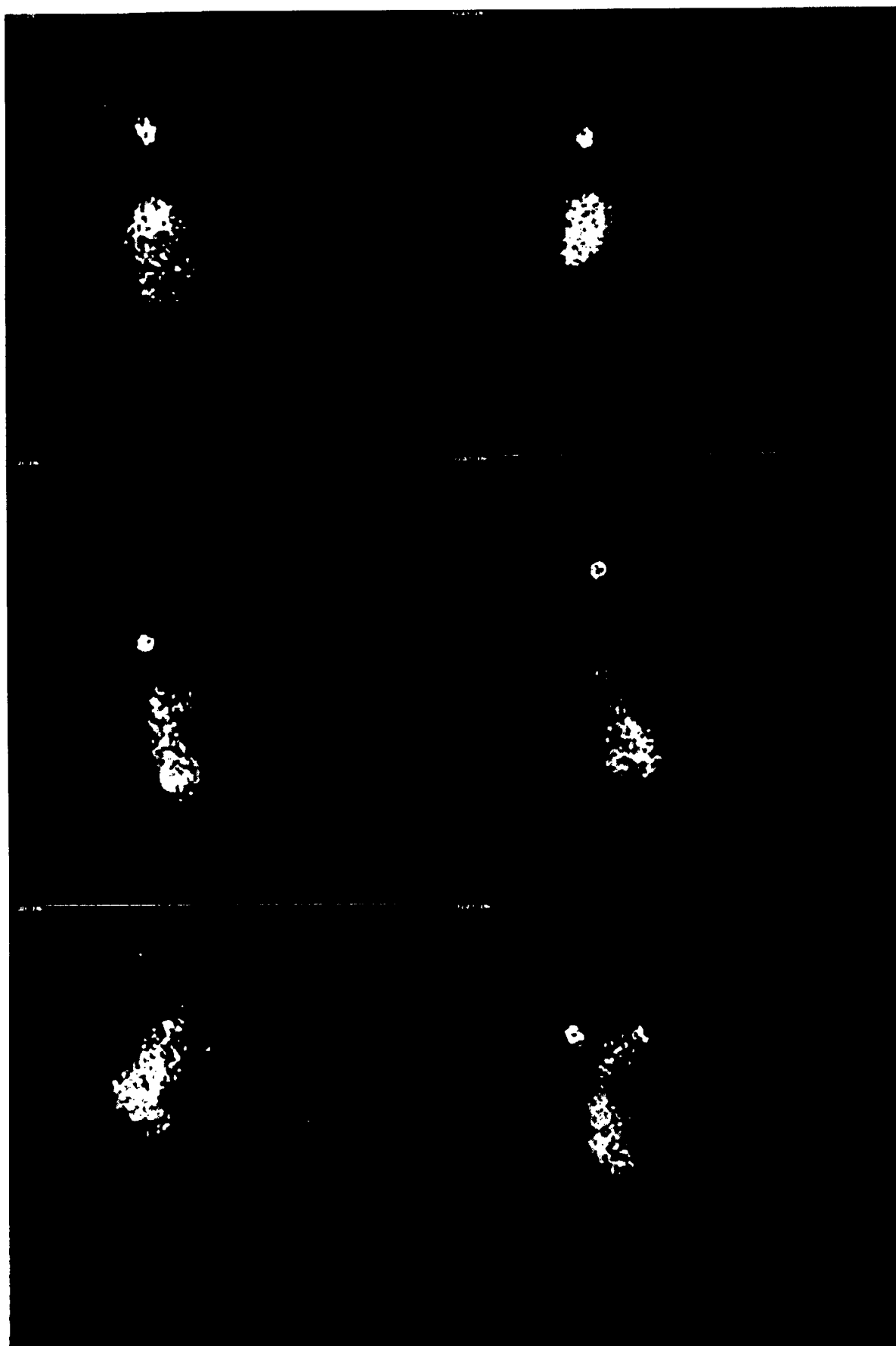
17. Способ фотодинамической диагностики раковых, предраковых или нераковых состояний в нижней части желудочно-кишечного тракта, где указанные нераковые состояния выбраны из колита, болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника и других вирусных, бактериальных или грибковых инфекций или воспаления, и где указанный способ включает следующие стадии:

(а) введения субъекту, например человеку или животному, не являющемуся человеком, твердого фармацевтического продукта по любому из пп.1-10 или твердой композиции по любому из пп.11-15;

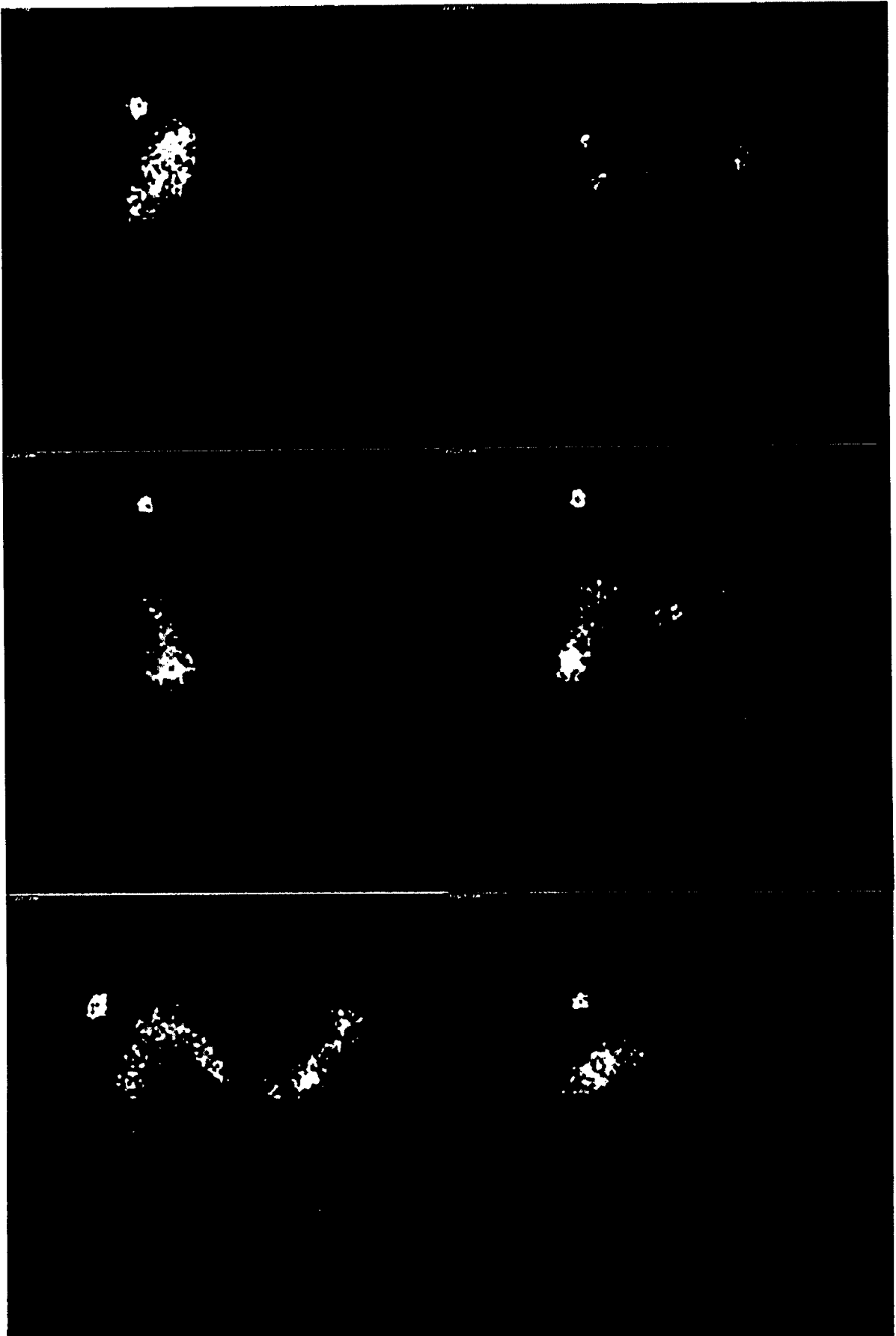
(б) ожидания в течение периода времени, необходимого для того, чтобы активный ингредиент в указанном фармацевтическом продукте или в указанной композиции превратился в фотосенсибилизатор и достиг эффективной концентрации в ткани в желательном участке в нижней части желудочно-кишечного тракта;

(в) фотоактивирования фотосенсибилизатора и

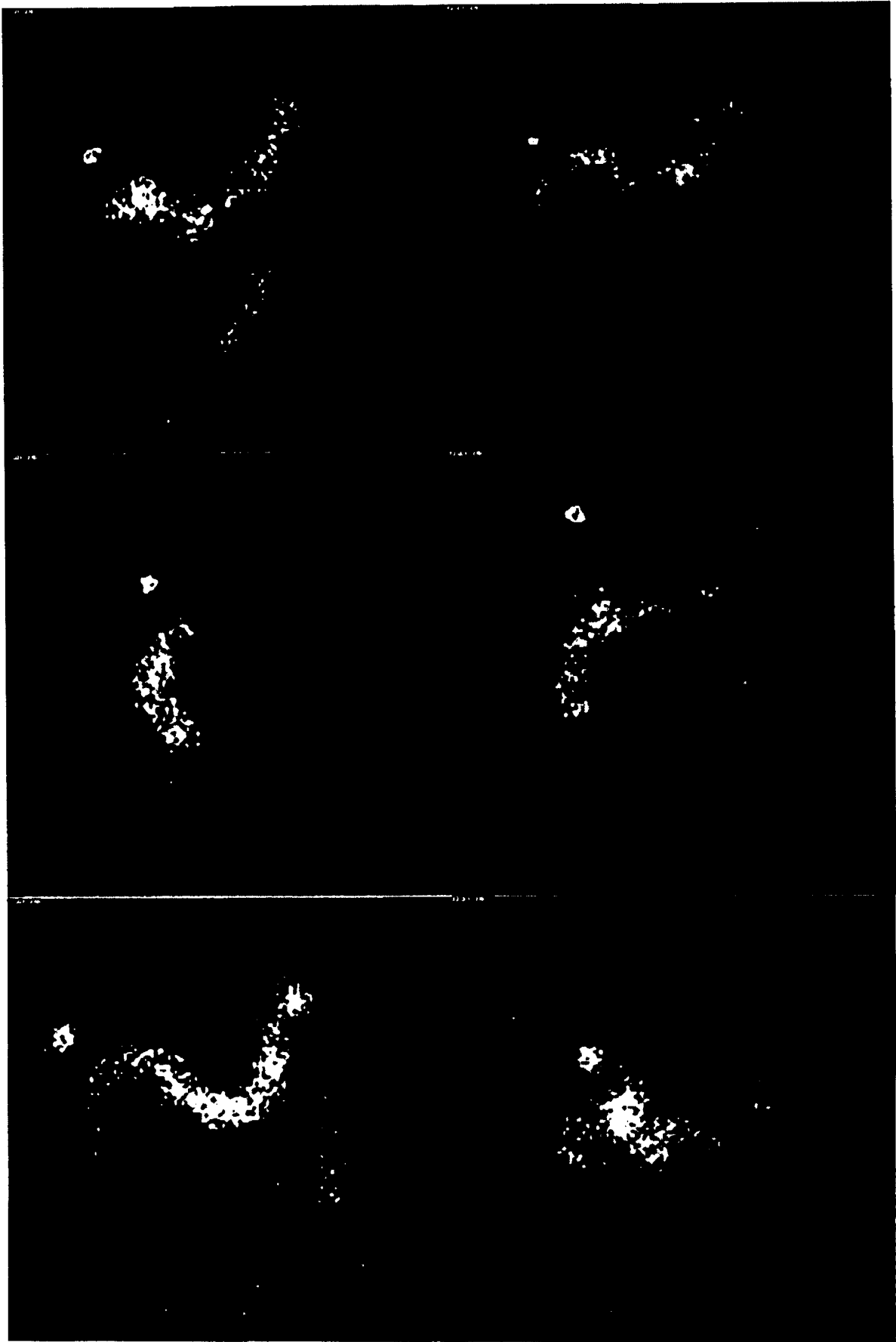
(г) обнаружения флуоресценции указанного фотосенсибилизатора, указывающей на раковые, предраковые или нераковые состояния.



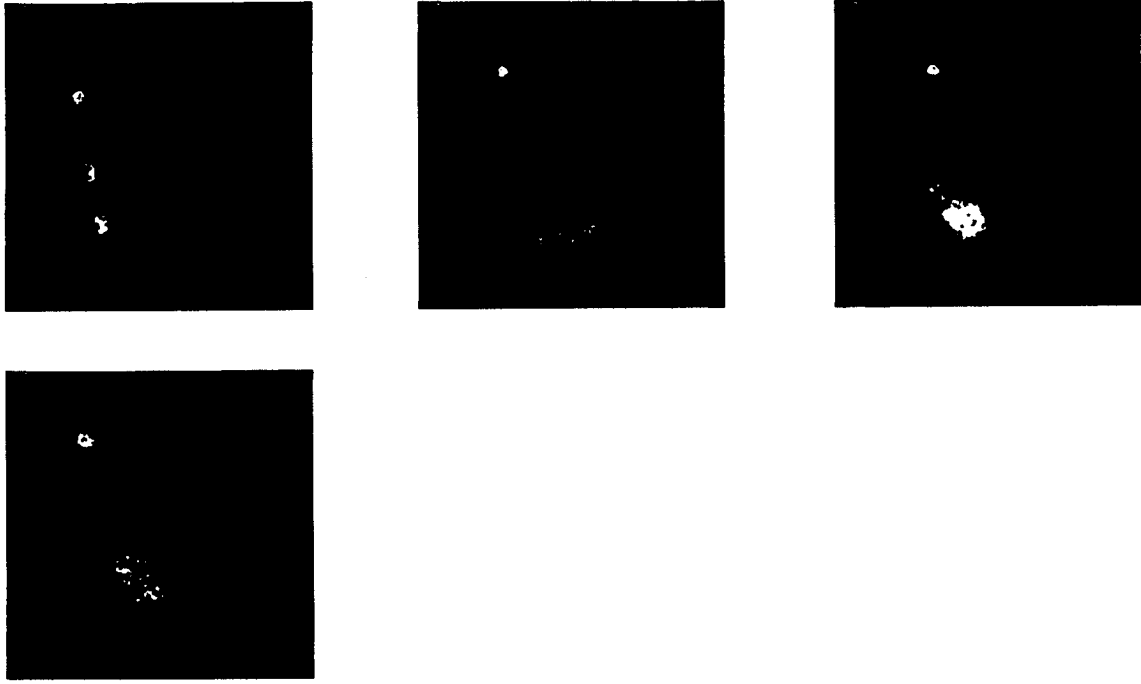
**Фиг. 1а**



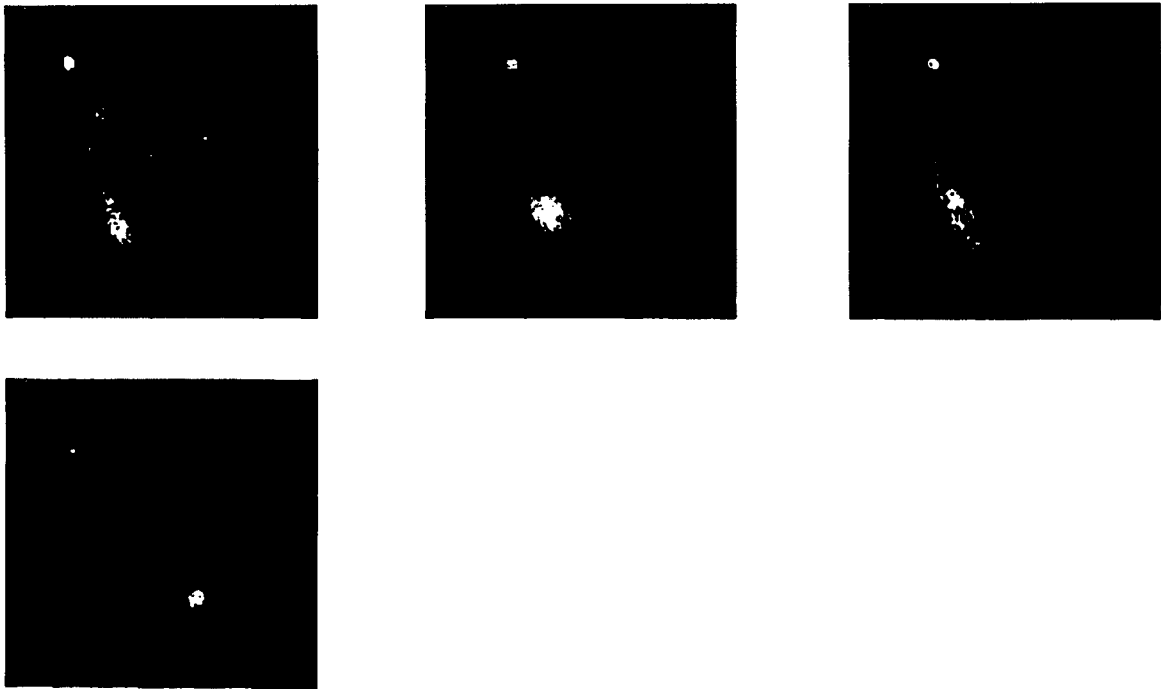
Фиг. 16



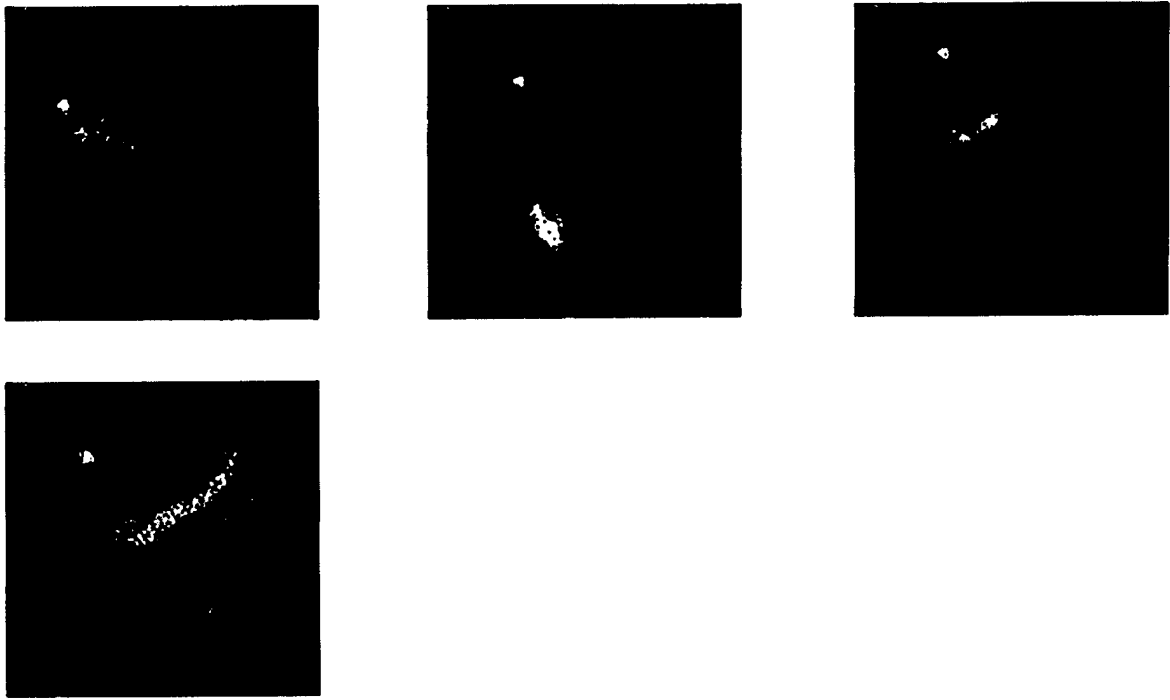
Фиг. 1в



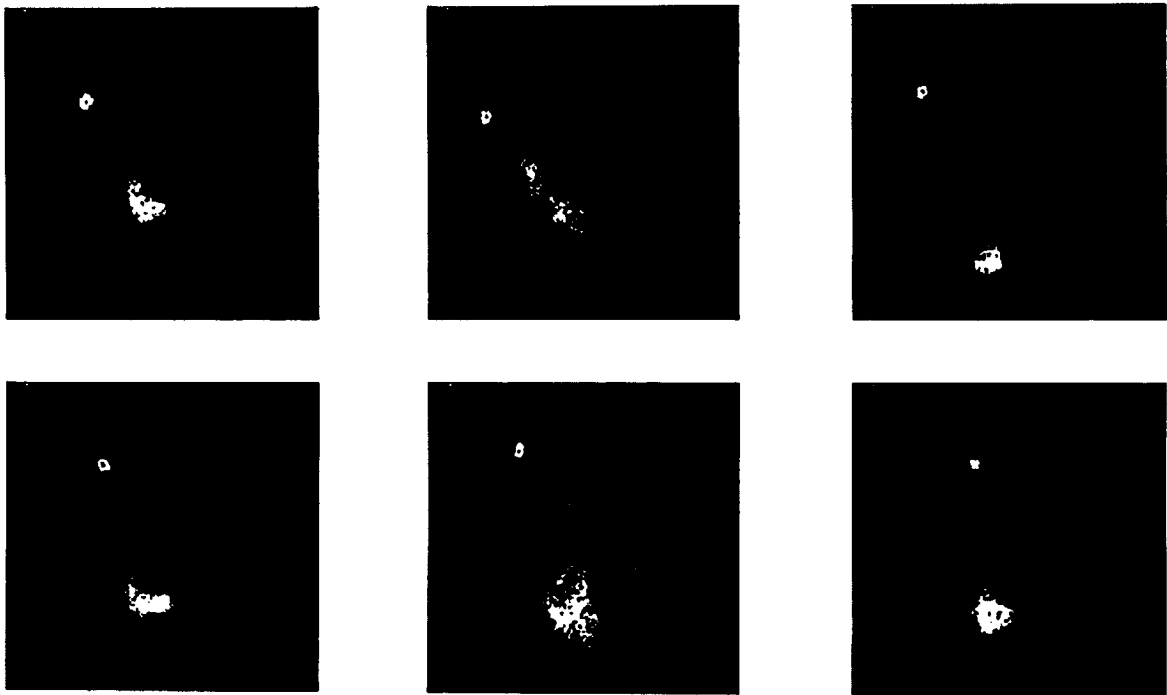
Фиг. 2а



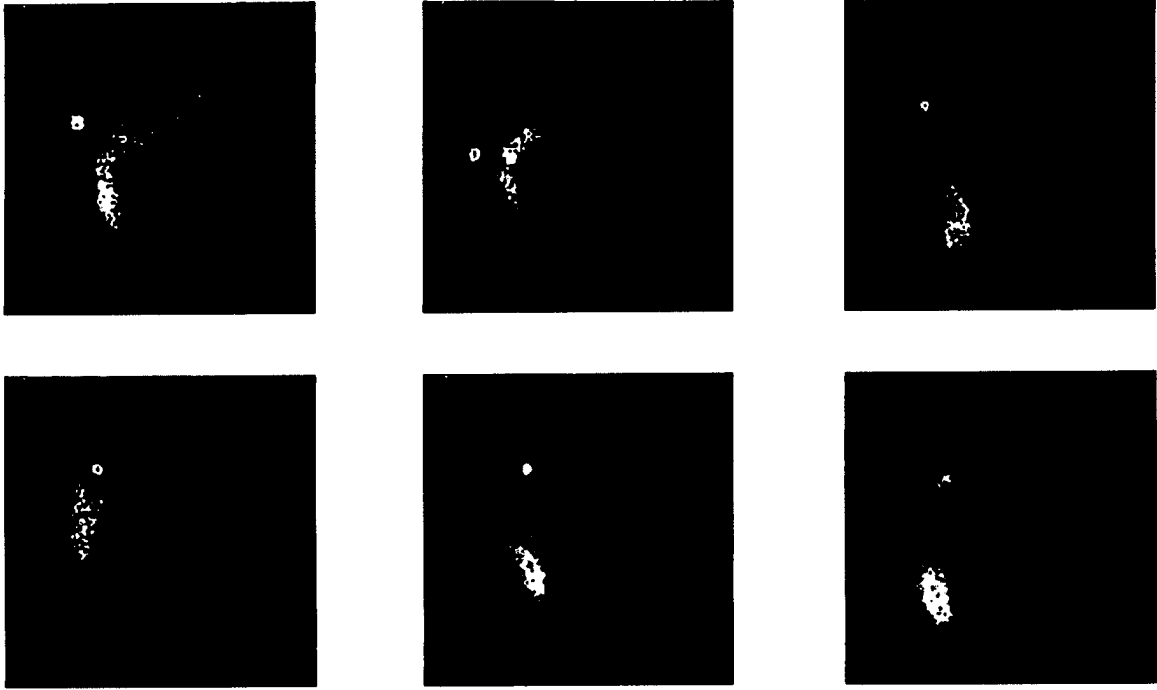
Фиг. 2б



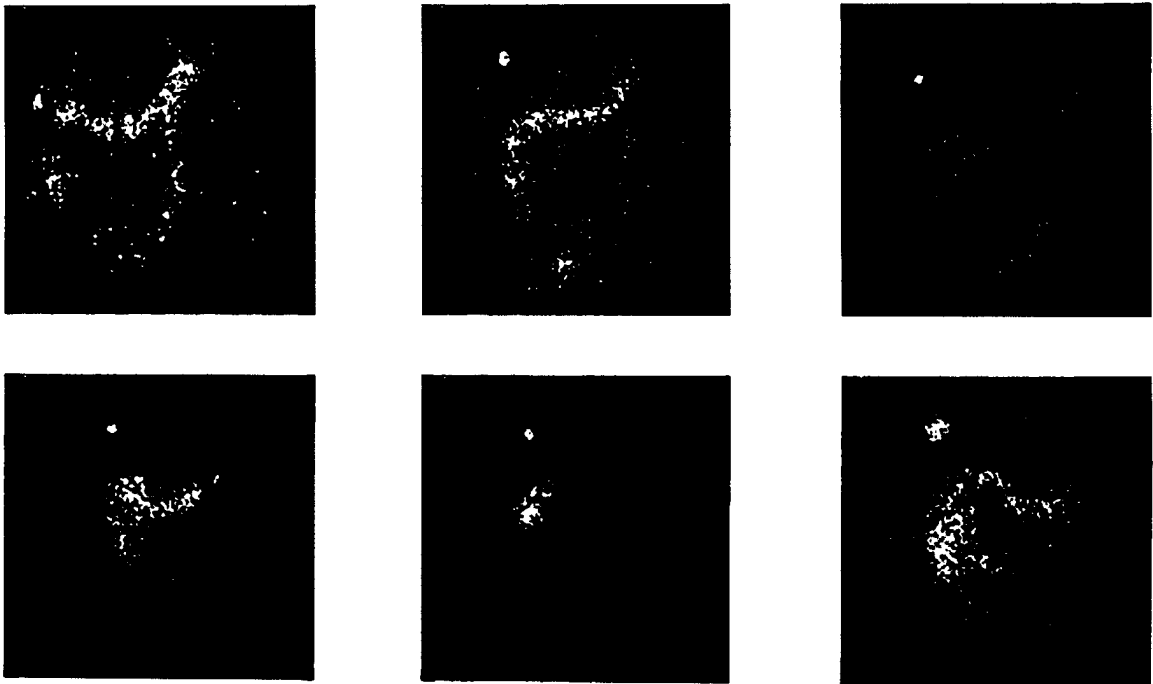
Фиг. 2в



Фиг. 3а



Фиг. 3б



Фиг. 3в