



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 22 263 T2** 2004.04.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 005 369 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 22 263.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/22661**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 954 554.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/025648**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.12.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.06.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 41/00**
A61P 27/00

(30) Unionspriorität:

763451 11.12.1996 US

(73) Patentinhaber:

Pharmacyclics, Inc., Sunnyvale, Calif., US

(74) Vertreter:

Glawe, Delfs, Moll, Patentanwälte, 20148 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BLUMENKRANZ, S., Mark, Portola Valley, US;
WOODBURN, W., Kathryn, Sunnyvale, US;
MILLER, A., Richard, Portola Valley, US; YOUNG,
W., Stuart, Portola Valley, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON TEXAPHYRIN BEI DER HERSTELLUNG EINES MEDIKAMENTES FÜR DIE
AUGENTHERAPIE UND DIAGNOSE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK**

[0001] Die Retina ist eine dünne Haut aus lichtempfindlichem Gewebe an der Innenwand des hinteren Auges. Das in das Auge einfallende Licht wird von der Cornea und der Linse in der Retina scharf abgebildet. Die Retina wandelt dann die Lichtbilder in elektrische Impulse um, die über den Sehnerv zum Gehirn weitergeleitet werden.

[0002] Die Macula ist ein winziger Bereich der Netzhaut, der für scharfes Sehen und Farbsehen verantwortlich ist. Die Macula ermöglicht das Lesen, das Auto fahren und die Durchführung von Präzisionsarbeiten. Die Macula ist von der peripheren Retina umgeben, die für das periphere Sehen und das Dunkelsehen verantwortlich ist. Die Makuladegeneration ist eine Schädigung oder ein Abbau der Macula, dem darunter liegenden Gewebe oder benachbartem Gewebe. Makuladegeneration ist die Hauptursache für Sehschärfeverlust, Leseschwächen und präzises Nahsehen. Die altersbedingte Makuladegeneration (ARMD) ist die häufigste Ursache für Blindheit nach dem Gesetz bei älteren Menschen.

[0003] Die häufigste Form der Makuladegeneration ist die "trockene" oder atrophierende Makuladegeneration aufgrund einer Rückbildung von vaskulären und anderen Struktur- und Nährgeweben unterhalb der Retina im Makulabereich. Eine ernsthaftere Form wird als "feuchte" oder exsudierende Makuladegeneration bezeichnet. Bei dieser Form durchbrechen Blutgefäße in der Choroidea (einer Schicht unterhalb der Retina, die die Retina mit Nährstoffen versorgt) eine dünne Schutzschicht zwischen diesen beiden Geweben. Diese Blutgefäße wachsen rapide und auf unkontrollierte Weise abnorm direkt unter der Retina, was zu Flüssigkeitsaustritt, Blutungen und schließlich der Bildung von Narbengewebe in der Macula führt, was wiederum zu einem schweren Verlust des zentralen Sehens führt. Dieser Prozess wird als choroidale Neovaskularisation (CNV) bezeichnet.

[0004] CNV ist ein Zustand mit schlechter Prognose; die wirksame Behandlung durch Photokoagulation mittels heißem Laser verlangt die Erfassung der Läsion mit anschließender Festlegung der Ränder. Zur Erfassung von austretender Flüssigkeit aus den betroffenen Gefäßen wird die Angiographie eingesetzt, eine CNV ist aber häufig größer als auf herkömmlichen Angiogrammen zu erkennen, da die Gefäße groß sind, ein nur schlecht definiertes Bett haben, unterhalb der Retina herausragen und mit dem Pigmentepithel assoziiert sein können.

[0005] Eine Neovaskularisation führt auch bei anderen Augenkrankheiten, einschließlich des neovaskulären Glaukoms, des okulären Histoplasmose-Syndroms, Myopie, Diabetes, Pterygium sowie Infektionen und Entzündungen, zu Sehverlust. Beim Histoplasmose-Syndrom kommt es in der Choroidea der Innenschicht des hinteren Auges zu einer Reihe von Ereignissen, die zu einer lokalisierten Entzündung der Choroidea mit anschließender Narbenbildung und Funktionsverlust der betroffenen Retina sowie der Entstehung eines blinden Flecks (Skotom.) führen. In einigen Fällen wird die Choroidea zur Neubildung von Blutgefäßen angeregt, die sehr viel schwächer sind als normale Blutgefäße. Diese neigen zu Blutungen mit weiterer Narbenbildung und weiterem Funktionsverlust der darüber liegenden Retina. Bei der Retinopathia diabetica sind retinale und nicht choroidale Blutgefäße betroffen, die zu Blutungen, vaskulären Unregelmäßigkeiten und weißlichen Exsudaten führen. Bei ganz besonders schweren Formen kann auch eine retinale Neovaskularisation auftreten.

[0006] Die derzeit angewendeten Diagnosemethoden bei Augenstörungen umfassen häufig den Einsatz eines Farbstoffs wie Fluorescein oder Indocyanin-Grün in einem Angiogramm. Fluorescein ist ein niedermolekulares Molekül, das schnell aus Gefäßen austritt, aufgrund seiner geringen Absorption und Emissionswellenlängen und aufgrund von Autofluoreszenz können jedoch nur oberflächliche morphologische Strukturen bildgebend dargestellt werden; subretinale Blutungen blockieren die Erfassung des darunter liegenden chorioretinalen Gefäßnetzes. Im Gegensatz dazu kann ICG mit einem Absorptionsband bei 805 nm und Fluoreszenz bei 835 nm aufgrund von Spektralunterschieden und auch aufgrund des längeren Aufenthalts in dem erkrankten Gefäßnetz, möglicherweise in Assoziation mit Albumin, tiefer liegende choroidale Gefäße besser als Fluorescein bildgebend darstellen. Bei diesem Verfahren wird der Farbstoff durch eine Vene im Arm in die Blutbahn injiziert. Im Strahlengang und vor dem Film werden Spezialfilter angeordnet, mit deren Hilfe der fluoreszierende Farbstoff sichtbar gemacht wird, während er durch die Gefäße der Retina passiert. Während der Farbstoff durch die Blutgefäße des hinteren Auges passiert, werden Bilder der Gefäßanatomie von Retina und Macula gemacht. Gefäßverschlüsse oder das Austreten von Farbstoff deuten in der Regel auf ein abnormes Gefäßnetz hin, hier ist der Flüssigkeitsaustritt von Fluorescein jedoch ein Problem. Eine andere Technik der kontaktlosen bildgebenden Darstellung ist die optische Kohärenztomographie, mit der Schnitttomogramme der Retina mit hoher Tiefenauflösung erstellt werden.

[0007] Die derzeitige Behandlung der Neovaskularisation beruht auf der Abhebung von Blutgefäßen mit Hilfe der Photokoagulation mit heißem Laser. Eine solche Behandlung ist jedoch nicht selektiv, verlangt die Zerstörung von Gewebe mittels hoher Temperaturen und wird von einer Netzhautschädigung in voller Dicke sowie Schädigung mittelgroßer und großer choroidaler Gefäße begleitet. Außerdem hat der Patient eine atrophierende Narbe und ein Skotom. Weiterhin sind Rückfälle häufig und die Prognose für den Zustand des Patienten schlecht.

[0008] Mit Hilfe von Entwicklungsstrategien wurde eine selektivere Schließung der Blutgefäße gesucht, um die darüber liegende neurosensorische Retina zu erhalten. Eine solche Strategie ist die photodynamische Therapie (PDT), eine Behandlungstechnik, die sich eines photosensibilisierenden Farbstoffs und nicht schädlichen Lichts bedient, das dem Absorptionsprofil des Sensibilisators entspricht, um bei Bestrahlung in Gegenwart von Sauerstoff zytotoxische Substanzen wie Sauerstoff-Radikale aus gutartigen Vorläufern zu erzeugen. An der nachfolgenden irreversiblen Schädigung biologischer Bestandteile können auch andere reaktive Arten wie Peroxid-, Hydroperoxyl- oder Hydroxyl-Radikale beteiligt sein. Bei den verwendeten Dosen zeigen weder das Licht noch das Arzneimittel irgendwelche unabhängige Aktivität am Zielort.

[0009] Die Wirksamkeit von PDT basiert auf drei zusätzlichen Faktoren: i) Die photosensibilisierenden Farbstoffe, die bei der PDT zum Einsatz kommen, haben vorzugsweise die Fähigkeit, sich am Behandlungsort, und nicht im umgebenden Gewebe anzusammeln. ii) Die hohe Reaktivität und die kurze Lebenszeit von aktivem Sauerstoff bedeuten, dass es eine sehr kurze Reichweite ($\sim 0,1 \mu\text{m}$) hat und es unwahrscheinlich ist, dass es aus der Region entweicht, in der es erzeugt wurde; somit ist die Zytotoxizität auf genau die Region des lichtaktivierten Arzneimittels beschränkt. iii) Entwicklungen in der Lichtabgabe, wie Laser, Leuchtdioden und Faseroptik, ermöglichen die präzise Aussendung eines intensiven, nicht schädlichen Lichtstrahls zu zahlreichen Körperteilen. Ein Überblick der photodynamischen Therapie ist der US-Patentschrift Nr. 5,252,720 zu entnehmen (die vorliegend durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

[0010] Die photodynamische Therapie von Augenzuständen, die durch Neovaskularisation gekennzeichnet sind, wurde bereits mit herkömmlichen Porphyrinderivaten wie dem Hämatoporphyrinderivat (Dihämatoporphyrinether), PHOTOFRIN® Porfimer-Natrium und Zinn-Ethyl-Etio-Purpurin versucht. In diesem Zusammenhang traten aufgrund der Interferenz von Augenpigmenten Probleme auf, wie sie beispielsweise in der US-Patentschrift Nr. 5,576,013 von Williams et al. beschrieben sind. Darüber hinaus wurden Phthalocyanin- und Benzoporphyrinderivate zur photodynamischen Therapie herangezogen. Die PCT-Veröffentlichung WO 95/24930 und Miller et al. (Archives of Ophthalmology, Juni, 1995) betreffen die Behandlung von Augenzuständen, die durch unerwünschte Neovaskularisation gekennzeichnet sind, umfassend die Verabreichung eines grünen Porphyrins in das neovaskuläre Gewebe und Bestrahlung des neovaskulären Gewebes mit Licht einer Wellenlänge von 550–695 nm. Die US-Patentschriften Nr. 5,166,197 und Nr. 5,484,778 betreffen Phthalocyaninderivate, die offenbar bei der Makuladegeneration nützlich sind. Asrani und Zeimer (British Journal of Ophthalmology, 1995, 79: 766–770) betrifft den Verschluss von okulären Gefäßen mit: Hilfe von Licht und Phthalocyanin, das in wärmeempfindliche Liposome eingekapselt ist. Levy (Semin. Oncol. 1.994, 21/6, Suppl. 15 (4–10)) betrifft eine photodynamische Therapie mit Porfimer-Natrium (PHOTOFRIN®, das Licht von 630 nm verlangt und eine kutane Photosensibilisierung verursacht, die bis zu sechs Wochen anhalten kann) und einem Benzoporphyrinderivat (BPD Verteporfin, das eine kutane Photosensibilisierung von wenigen Tagen Dauer verursacht). Lin et al. (IOVS 34: 1303 Abstract 2953, 1993) betrifft den photodynamischen Verschluss choroidaler Gefäße mittels des Benzoporphyrinderivats BPD-MA. Baumal et al. (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 37/3: 5122 (Abstract) 1996) betrifft die PDT einer experimentellen choroidalen Neovaskularisation mit Zinn-Ethyl-Etio-Purpurin (SnET2) und Bestrahlung mit 665 nm. BPD und SnET2 sind in wässrigen Lösungen unlöslich und verlangen zur Verabreichung ein hydrophobes Vehikel. Zu weiteren Einschränkungen bekannter Photosensibilisatoren gehören unzulängliche Lichtdurchdringung von hämorrhagischem Gewebe und Pigmentgewebe, systemische kutane Photosensibilisierung, mangelnde Selektivität, normale Gewebeschäden und erneutes Öffnen erkrankter Gefäße. Bei hydrophoben Vehikellösungsvermittlern ist eine Clearance-Zeit vor der Bestrahlung erforderlich. Bolusinjektion und sofortige Bestrahlung sind nicht durchführbar.

[0011] Texaphyrine sind aromatische makrocyclische "expandierte" Pentadentat-Porphyrine, die als MRI-Kontrastmittel, als Radiosensibilisatoren, als Chemosensibilisatoren und bei der photodynamischen Therapie zum Einsatz kommen. Texaphyrin wird als aromatisches Benzannulen mit Delokalisierungswegen für sowohl 18π - als auch 22π -Elektronen betrachtet. Texaphyrinmoleküle haben im gewebedurchlässigen Bereich von 700–900 nm eine hohe Absorption und zeigen eine inhärent selektive Aufnahme oder Biolokalisierung in bestimmten Gewebearten, insbesondere in Regionen wie beispielsweise der Leber, Atheromen oder Tumorgewebe. Texaphyrine haben signifikante Tumorselektivität gezeigt, was mittels Kernspintomographie und Fluoreszenzbestimmung nachgewiesen wurde. Texaphyrine und wasserlösliche Texaphyrine, deren Herstellungsverfahren und verschiedenen Anwendungen sind in den US-Patentschriften Nr. 4,935,498; 5,162,509; 5,252,720; 5,256,399; 5,272,142; 5,292,414; 5,369,101; 5,432,171; 5,439,570; 5,451,576; 5,457,183; 5,475,104; 5,504,205; 5,525,325; 5,559,207; 5,565,552; 5,567,687; 5,569,759; 5,580,543; 5,583,220; 5,587,371; 5,587,463; 5, 591, 422; 5, 594, 136; 5, 595, 726; 5, 599, 923; 5, 599, 928; 5,601,802; 5,607,924 und 5,622,946; den PCT-Veröffentlichungen WO 90/10633; 94/29316; 95/10307; 95/21845; 96/09315; 96/38461; 96/40253; 97/26915 und 97/35617; der PCT-Anmeldung PCT/US97/09501; den erteilten US-Patentanmeldungen Nr. 08/458,347; 08/484,551 und 08/591,318 und den anhängigen US-Patentanmeldungen Nr. 08/763,451; 08/903,099 und 08/914,272 beschrieben, wobei der Inhalt jedes Patents, jeder Veröffentlichung und jeder Anmeldung vorliegend durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt Texaphyrine zur Augendiagnose und -therapie bereit. Die Verwendung

von Texaphyrinen umgeht die Probleme, die bei bekannten Verfahren auftreten, nicht zuletzt aufgrund der doppelten Wellenlänge bei der Lichtabsorption, der Löslichkeit in wässrigen Lösungen, der schnellen Clearance, der Verwendung einer Bolusinjektion und der Bereitstellung eines einzigen Mittels zur Darstellung und Behandlung.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0013] Die vorliegende Erfindung sieht die Verwendung von Texaphyrin bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung in der Augendiagnose und -therapie vor, insbesondere einer Therapie, die die photodynamische Therapie von Augenzuständen umfasst, die durch abnorme Gefäßnetze gekennzeichnet sind. Demgemäß ist ein Aspekt der Erfindung auf die Verwendung von Texaphyrin zur Durchführung einer Angiographie des Auges ausgerichtet, das heißt der Beobachtung eines Gefäßnetzes im Auge eines Patienten. Das Verwendungsverfahren umfasst die Schritte der Verabreichung eines nachweisbaren Texaphyrins an den Patienten und der Beobachtung des Zustands des Gefäßnetzes im Auge. Wenn das nachweisbare Texaphyrin fluoreszierend ist, kann die Beobachtung durch Fluoreszenz erfolgen; wenn das nachweisbare Texaphyrin einen Komplex mit einem paramagnetischen Kation bildet, kann die Beobachtung durch Kernspintomographie erfolgen. Außerdem kann: die bildgebende Darstellung eines nachweisbaren Texaphyrins auch mittels Röntgenstrahlung, Raman-Streuung, Magnetometrie (Biolumineszenz) oder optischer Kohärenztomographie erfolgen. In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Texaphyrin zur Behandlung eines Augenzustands eines Patienten vorgesehen, der durch ein abnormes Gefäßnetz gekennzeichnet ist. Das Verwendungsverfahren umfasst die Schritte der Verabreichung eines photosensibilisierenden Texaphyrins an den Patienten und der Bestrahlung des Gefäßnetzes mit Licht. Das Verwendungsverfahren kann auch den Schritt einer Beobachtung des Augenzustands des Patienten durch bildgebende Darstellung von Texaphyrin, wie vorliegend beschrieben, umfassen.

[0014] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Texaphyrin bei der photodynamischen Therapie der Makuladegeneration eines Patienten, wobei das Verwendungsverfahren die Schritte der Verabreichung eines photosensibilisierenden Texaphyrins an den Patienten und der Bestrahlung der Macula mit Licht umfasst.

[0015] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung eines Texaphyrins zur Beobachtung und Behandlung eines Augenzustands eines Patienten, der durch ein abnormes Gefäßnetz gekennzeichnet ist, mit einem einzigen Mittel. Das Verwendungsverfahren umfasst die Schritte der Verabreichung eines photosensibilisierenden, fluoreszierenden Texaphyrins an den Patienten, der Beobachtung des Augenzustands des Patienten mittels Fluoreszenz von Texaphyrin und Bestrahlung des Gefäßnetzes mit Licht.

[0016] Bei einer Angiographie können Texaphyrine mit 400-500 nm Licht (dem Soret-Band) oder mit 700-800 nm Licht (dem Q-Band) aktiviert werden und bieten so zahlreiche, vielseitige Verwendungsmöglichkeiten beim Einsatz im menschlichen Körper (siehe **Fig. 1**). Bei der Phototherapie können Texaphyrine mit 400-500 nm und längeren Wellenlängen des Lichtes bestrahlt werden, für die okuläre Gewebe relativ durchlässig sind, wobei das Licht insbesondere Blut und Gefäßgewebe durchdringen kann, das heißt mit 700-800 nm, insbesondere mit ungefähr 732 nm. Texaphyrine sind aufgrund ihrer Ansammlung in Bereichen abnormer Permeabilität oder Schädigung als Mittel zur bildgebenden Darstellung im Rahmen einer Angiographie okulärer Blutgefäße besonders geeignet. Texaphyrine sind besonders bei der PDT wirksam, da Licht der Wellenlänge, die für Texaphyrin verwendet wird, einfach durch Blut und andere endogene Pigmente passiert, um eine photodynamisch vermittelte Zerstörung von pigmentiertem und pigmentähnlichem Gewebe wie in USSN Nr. 08/914,272 beschrieben, die vorliegend durch Bezugnahme eingeschlossen ist, zu bewirken. PDT verlangt höhere Lichtwerte als die bildgebende Darstellung.

[0017] Die Wasserlöslichkeit von Texaphyrinen ist ein Vorteil für die hier bereitgestellten okulären Verwendungsverfahren, da sie verglichen mit BPD, mTHPC oder SnET2, die beispielsweise Solubilisierungsvehikel wie eine lipide Umgebung verlangen, eine schnelle Infusion in Form eines Bolus ermöglichen und außerdem die Notwendigkeit eines lipophilen Trägers, die Verwendung von Liposomen oder den Einsatz einer Pumpe vermeiden. Die primäre Erregung (470 nm) und die Emissionsspitzen (750 nm) von Texaphyrin liegen weit auseinander, wobei im Infrarot-Bereich, falls erforderlich, eine zweite Erregungsspitze (732 nm) zur Verfügung steht. Texaphyrine können in Form einer Bolusinjektion verabreicht werden, was die Gegenwart einer ausreichend hohen Menge des Arzneimittels im Blut sowie eine kurze Wartezeit zwischen Dosierung und Behandlung gewährleistet. Texaphyrine werden schnell aus dem Körper ausgeschieden; Toxizität im Auge durch die erfindungsgemäße Verwendung von Texaphyrinen wurde nicht beobachtet. Ein weiterer Vorteil der schnellen Ausscheidung ist, dass größere Gefäße schneller entleert werden, was die bildgebende Darstellung und Behandlung eines neovaskulären Komplexes ermöglicht. Die diagnostische bildgebende Darstellung und die Therapie können durch die Verwendung von Texaphyrin sowohl als Mittel bei der Angiographie als auch bei der PDT mit einem Mittel durchgeführt werden, so dass sowohl eine präzise Ermittlung der Farbstoffansammlung vor der Behandlung als auch die sofortige Bestätigung eines photodynamischen Verschlusses nach der

Behandlung möglich sind.

[0018] Gemäß langjähriger Patentgesetzkonvention bedeuten die Begriffe "ein" und "eine" in dieser Anmeldung einschließlich der Ansprüche "ein(e) oder mehr".

ABKÜRZUNGEN

ARMD – Altersbedingte Makuladegeneration
 BPD – Benzoporphyrinderivat
 IN – Unterer innerer Quadrant
 IT – Unterer äußerer Quadrant
 CNV (M) – Choroidale Neovaskularisation (Membran)
 FWHM – Volle Breite, halbes Maximum
 HDL – Lipoproteine hoher Dichte
 ICG – Indocyanin-Grün
 LDL – Lipoproteine niedriger Dichte
 Lu(III)T2BET – Lutetium Texaphyrin, T2BET
 mTHPC – Tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin
 NZW – New Zealand White
 OD – Rechtes Auge
 OS – Linkes Auge
 PDT – Photodynamische Therapie
 SN – Oberer innerer Quadrant
 SnET2 – Zinn-Etio-Purpurin
 ST – Oberer äußerer Quadrant
 TGF-b – Transformierender Wachstumsfaktor b
 Txp – Texaphyrin
 VEGF – Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0019] **Fig. 1.** Absorptionsspektrum (durchgehende Linie) und Fluoreszenzprofil (gestrichelte Linie) von LuT2BET.

[0020] **Fig. 2.** LuT2BET-Fluoreszenzangiogramms des Auges eines NZW-Kaninchens, bei dem einige Wochen vor dem Angiogramm eine Läsion (Laserkoagulation) im unteren inneren Quadranten hervorgerufen wurde. Das Bild wurde sofort nach der Injektion von 4 µmol LuT2BET/kg aufgenommen und zeigt die Netzhautgefäße, die aus dem Discus nervi optici, der dunklen Fläche links von der Augenmitte bei 9 Uhr, austreten. Die horizontal verlaufenden Gefäße stellen die Verzweigungen der Arteria ophthalmica dar und die vertikal verlaufenden Gefäße sind die Arterien und Venen der Choroidea. In einer der Hauptarterien, die von dem Discus nervi optici ausgehen, wurde eine akute Läsion (Verschluss) verursacht (die deutlicher im später aufgenommenen Angiogramm, **Fig. 3**, zu sehen ist). Der runde hypovaskuläre Bereich zwischen 4 und 5 Uhr am Rand des dargestellten Abschnitts der Retina ist der Bereich, in dem die frühere thermische Abhebung stattgefunden hat.

[0021] **Fig. 3.** LuT2BET-Fluoreszenzangiogramm des Spätstadiums bei dem in **Fig. 2** beschriebenen Tier, das das blockierte Gefäß in der oberen linken Ecke zeigt. Die chronische Läsion knapp außerhalb der Mitte ist gut zu sehen. Neovaskuläre Gefäße sind um eine avaskuläre Narbe herum erkennbar.

[0022] **Fig. 4.** Fluorescein-Angiogramm des Frühstadiums, das das Austreten des Farbstoffs aus der akuten Läsion zeigt.

[0023] **Fig. 5.** Fluorescein-Angiogramm des Spätstadiums des unteren rechten Quadranten des Tieres aus **Fig. 4**.

[0024] **Fig. 6.** ICG-Fluoreszenzangiogramm des Spätstadiums des unteren rechten Quadranten. Das Fluoreszenzangiogramm mit Texaphyrin derselben Läsion ist in **Fig. 3** dargestellt. Das ICG-Bild ist amorph und zeigt keine Einzelheiten der neovaskulären Gefäße, die eindeutig in **Fig. 3** zu erkennen sind.

[0025] **Fig. 7.** Fluorescein-Angiogramm eines Kaninchenauges, in dessen Markstrahl akut eine Läsion induziert wurde. Das Fluorescein tritt aus der laserinduzierten Läsion aus.

[0026] **Fig. 8.** Fluorescein-Angiogramm des Kaninchens aus **Fig. 7** nach PDT mit LuT2BET. Das Bild zeigt den Verschluss der Gefäße, nachgewiesen anhand der Fluorescein-Färbung und Retention in der durch PDT behandelten Läsion.

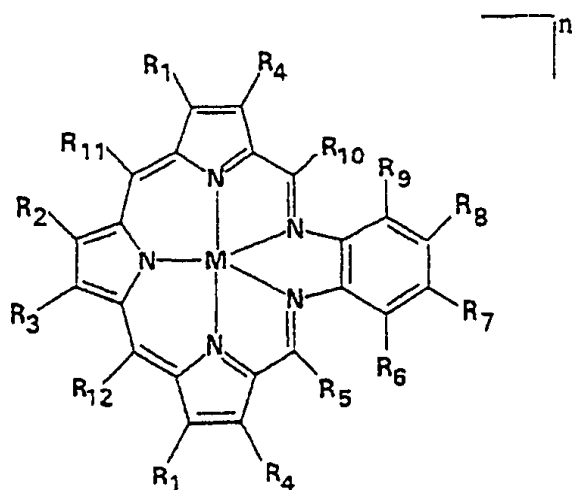
GENAUE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0027] Die vorliegende Erfindung sieht die Verwendung von Texaphyrin bei der Herstellung einer pharmazeu-

tischen Zusammensetzung zur Verwendung in der Augendiagnose und -therapie, insbesondere von Diagnoseangiogrammen, und der photodynamischen Therapie von Augenzuständen vor, die durch ein abnormes Gefäßnetz gekennzeichnet sind. "Abnormes Gefäßnetz", wie vorliegend verwendet, bedeutet ein unerwünschtes Gefäßnetz, ein pathologisch neugebildetes Gefäßnetz; irreguläre, verschlossene, nässende oder entzündete okuläre Gefäße oder okuläre Gewebe; entzündete okuläre Membranen oder abnorme Zustände, die mit der Kanalisation von Flüssigkeiten im Augenbereich zusammenhängen, insbesondere Blutgefäße. Zu Zuständen mit abnormen Gefäßnetzen gehören Zustände wie die Makuladegeneration, Glaukom, Neovaskularisation des Discus nervi optici oder der Retina bei Retinopathia diabetica, Pannus, das heißt abnorme, oberflächliche Vaskularisation der Cornea oder Conjunctiva, Pterygium, das heißt die Verdickung der Conjunctiva bulbi an der Cornea, Zustände mit retinalen oder choroidalen neovaskulären Gefäßnetzen, das okuläre Histoplasmoses-Syndrom, Myopie, entzündliche Augenkrankheiten, Chororetinopathia centralis serosa, eine subretinale neovaskuläre Membran oder durch Neoplasma induzierte neovaskuläre Gefäßnetze wie beispielsweise ein Melanom oder ein retinales Blastom. Die Behandlung eines abnormen Gefäßnetzes in Verbindung mit pigmentierten oder nicht pigmentierten Karzinomen im Auge, einschließlich Melanomen, ist bei der Verwendung der vorliegenden Erfindung ebenfalls denkbar. Zu den okulären Melanomen gehören uveale Melanome und Melanome der Augenlidhaut, der Conjunctiva, der Augenhöhle oder retinale Melanome.

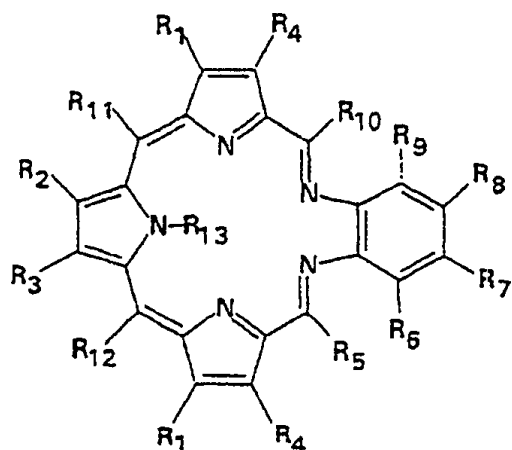
[0028] "Beobachtung des Gefäßnetzes", wie vorliegend verwendet, bedeutet die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens und die Sammlung von Informationen aus beispielsweise einem Angiogramm, einem Röntgenbild, einem Kernspintomogramm oder einem optischen Kohärenztomogramm zur Deutung des Augenzustands. Der Augenzustand kann normal sein oder beispielsweise vaskuläre Lecks oder Verschlüsse aufweisen. "Auge" und "okulär", wie vorliegend verwendet, beinhalten das Auge, darunter liegende und benachbarte Gewebe und verwandte Gewebe nahe dem Auge oder um das Auge herum, die die Funktionsweise des Auges beeinflussen.

[0029] Das Texaphyrin oder der Texaphyrin-Metall-Komplex zur Verwendung in der Augendiagnose oder der photodynamischen Therapie kann die Struktur I:



I

oder die Struktur II aufweisen:



II

M ist ein divalentendes Metallkation ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ca(II), Mn(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II), Fe(II), Sm(II) und $\text{UO}_2(\text{II})$ oder ein trivalentes Metallkation ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Mn(III), Co(III), Ni(III), Fe(III), Ho(III), Ce(III), Y(III), In(III), Pr(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III), Dy(III), Er(III), Tm(III), Yb(III), Lu(III), La(III) und U(III).

[0030] R_1 - R_4 , R_7 und R_8 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halid, Hydroxyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Haloalkyl, Nitro, Formyl, Acyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Hydroxyalkenyl, Hydroxyalkinyl, Saccharid, Carboxyl, Carboxyalkyl, Carboxyamid, Carboxyamidalkyl, Amino, Aminoalkyl, ein gerichtetes Molekül, eine katalytische Gruppe oder ein Kuppler, der an ein gerichtetes Molekül oder eine katalytische Gruppe gekoppelt ist.

[0031] R_6 und R_9 werden unabhängig voneinander aus den Gruppen bestehend aus R_1 - R_4 , R_7 und R_8 ausgewählt, mit der Einschränkung, dass das Halid nicht Iodid ist und dass das Haloalkyl nicht Iodalkyl ist.

[0032] R_5 und R_{10} - R_{12} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Hydroxyalkenyl, Hydroxyalkinyl, Carboxyalkyl, Carboxyamid, Carboxyamidalkyl, Amino, Aminoalkyl oder ein Kuppler, der an ein Saccharid, an ein gerichtetes Molekül oder eine katalytische Gruppe gekoppelt ist und n ist eine ganze Zahl kleiner als oder gleich 5.

[0033] R_{13} ist Alkyl, Alkenyl, Oxyalkyl oder Hydroxyalkyl mit bis zu ungefähr 3 Kohlenstoffatomen und einer Rotationsflexibilität um das erste gebundene Kohlenstoffatom herum. Die Rotationsflexibilität ermöglicht die Anordnung des Rests der Gruppe außerhalb der Texaphyrinebene. Somit ist ein bevorzugtes Alkenyl beispielsweise $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$. Der Pyrrol-Stickstoff-Substituent ist besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

[0034] Fluoreszierende Texaphyrine werden in der Angiographie verwendet. Der Begriff "fluoreszierend", wie vorliegend verwendet, bedeutet, dass nach der Bestrahlung mit Licht, das mit dem Absorptionsprofil von Texaphyrin assoziiert ist, Licht einer längeren Wellenlänge von dem bestrahlten Texaphyrin emittiert wird. Alle Texaphyrine sind fluoreszierend, jedoch in unterschiedlichem Umfang, und Texaphyrine, die mit Y(III), Lu(III), Gd(III), Dy(III), Eu(III) oder Mn(III) komplexiert sind, sind beispielsweise als fluoreszierende Texaphyrine bevorzugt. Insbesondere Lutetium Texaphyrin besitzt ein ausgeprägtes, breites Fluoreszenzemissionsprofil nahe des Infrarot-Bereichs um 750 nm herum (FWHM = 60 nm), das nicht durch endogene Chromophore gestört wird, was erhebliche Vorteile gegenüber der herkömmlichen Fluorescein-Angiographie hat. Außerdem zeigt Lutetium Texaphyrin beim Menschen eine schnelle Plasma-Clearance ($T_{1/2\alpha}$ von 0,25 Stunden), wodurch kutane Phototoxizität im Gegensatz zu anderen Photosensibilisatoren auf ein Mindestmaß beschränkt ist.

[0035] Texaphyrine können neben der Fluoreszenzbestimmung auch durch Röntgenstrahlen, Raman-Streuung, Magnetometrie oder durch optische Kohärenztomographie bildgebend dargestellt werden; außerdem können mit einem paramagnetischen Metallkation komplexierte Texaphyrine bei der Kernspintomographie verwendet werden. Zu bevorzugten paramagnetischen Metallkationen gehören Mn(II), Mn(III), Fe(III) oder trivalente Lanthanide außer La(III), Lu(III) und Pm(III). Besonders bevorzugte paramagnetische Metalle sind Mn(II), Mn(III), Dy(III) oder Gd(III); insbesondere bevorzugt ist Gd(III). Bei der praktischen Umsetzung der Erfindung kann jede der zahlreichen Arten der bildgebenden Darstellung mittels Magnetresonanz verwendet werden, einschließlich beispielsweise Kernspinresonanz (NMR), Kernspinresonanz-Spektroskopie und Elektronenspinresonanz (ESR). Die bevorzugte bildgebende Technik ist NMR.

[0036] Photosensibilisierende Texaphyrine werden in der photodynamischen Therapie benutzt. Ein photosensibilisierendes Texaphyrin kann ein freies Texaphyrin oder mit einem diamagnetischen Metall metallisiert sein. Der Begriff "photosensibilisierend", wie vorliegend verwendet, bedeutet, dass nach der Bestrahlung mit

Licht, das mit dem Absorptionsprofil von Texaphyrin assoziiert ist, Texaphyrin die Bildung von Sauerstoffprodukten bewirkt, die zytotoxisch sind. Zytotoxische Sauerstoffprodukte können Sauerstoff-Radikale, Hydroxyl-Radikale, Peroxid-Radikale, Hydroperoxyl-Radikale oder dergleichen sein. Zur Erzeugung von Sauerstoff-Radikalen ist das bevorzugte Metall ein diamagnetisches Metall. Ein bevorzugtes diamagnetisches Metall ist Lu(III), La(III), In(III), Zn(II) oder Cd(II) und ein besonders bevorzugtes diamagnetisches Metall ist Lu(III).

[0037] In der vorstehend beschriebenen Struktur I ist "n" typisch eine ganze Zahl von kleiner als oder gleich 5. Im Rahmen des grundlegenden Makrorings mit einem divalenten oder trivalenten Metallkation ist n 1 oder 2; für den Fachmann ist es angesichts der vorliegenden Beschreibung jedoch offensichtlich, dass sich der Wert von n mit den Ladungen der Substituenten R_1 - R_{12} und den Ladungen des kovalent gebundenen gerichteten Moleküls ändert. Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Komplexe einen oder mehr zusätzliche Liganden aufweisen, die einen Ladungsausgleich und/oder eine koordinative Sättigung des Metallions bewirken. Zu solchen Liganden gehören unter anderem Chlorid, Nitrat, Acetat und Hydroxid.

[0038] Repräsentative Beispiele für Alkane, die als erfindungsgemäße Alkylgruppensubstituenten geeignet sind, umfassen Methan, Ethan, geradkettige, verzweigt-kettige oder cyclische Isomere von Propan, Butan, Pentan, Hexan, Heptan, Octan, Nonan und Decan, wobei Methan, Ethan und Propan bevorzugt sind. Erfindungsgemäß sind Alkylgruppen mit bis zu ungefähr dreißig oder bis zu ungefähr fünfzig Kohlenstoffatomen denkbar. Repräsentative Beispiele für substituierte Alkyle umfassen Alkyle, die mit zwei oder mehr funktionellen Gruppen wie vorliegend beschrieben substituiert sind.

[0039] Repräsentative Beispiele für Alkene, die als erfindungsgemäße Alkenylgruppensubstituenten geeignet sind, umfassen Ethen, geradkettige, verzweigt-kettige oder cyclische Isomere von Propen, Buten, Penten, Hexen, Hepten, Octen, Nonen und Decen, wobei Ethen und Propen bevorzugt sind. Erfindungsgemäß sind Alkenylgruppen mit bis zu ungefähr dreißig oder fünfzig Kohlenstoffatomen und bis zu ungefähr fünf Doppelbindungen oder besonders bevorzugt bis zu ungefähr drei Doppelbindungen denkbar.

[0040] Repräsentative Beispiele für Alkine, die als erfindungsgemäße Alkynylgruppensubstituenten geeignet sind, umfassen Ethin, geradkettige, verzweigt-kettige oder cyclische Isomere von Propan, Butin, Pentin, Hexin, Heptin, Octin, Nonen und Decin, wobei Ethin und Propin bevorzugt sind. Erfindungsgemäß sind Alkynylgruppen mit bis zu ungefähr dreißig oder bis zu ungefähr fünfzig Kohlenstoffatomen und bis zu ungefähr fünf oder bis zu ungefähr drei Dreifachbindungen denkbar.

[0041] Das Aryl kann eine Verbindung sein, deren Moleküle die Ringstrukturcharakteristik von Benzol, Naphthalen, Phenantren, Anthracen und dergleichen haben, das heißt entweder ein Benzolring mit sechs Kohlenstoffatomen oder kondensierte Ringe mit sechs Kohlenstoffatomen der anderen aromatischen Derivate. Eine Arylgruppe kann beispielsweise Phenyl oder Naphthyl sein, entweder unsubstituiert oder mit einem Stickstoff-, Carboxyl-, Sulfonsäure-, Hydroxyl-, Oxyalkyl- oder Halidsubstituenten substituiert. In diesem Fall kann der Substituent am Phenyl oder Naphthyl in einem Syntheseschritt nach der Kondensierung, die zur Bildung des Makrorings führt, hinzugefügt werden.

[0042] Bei der praktischen Umsetzung der vorliegenden Erfindung sind Chlorid, Bromid, Fluorid und Iodid als Halidsubstituenten denkbar, wobei Iodid jedoch nicht für R_6 und R_9 in Frage kommt. R_6 und R_9 können Chlorid-, Bromid- oder Fluoridsubstituenten haben. Repräsentative Beispiele für Haloalkyle, die erfindungsgemäß Anwendung finden, umfassen Halide von Methan, Ethan, Propan, Butan, Pentan, Hexan, Heptan, Octan, Nonan und Decan, wobei Halide, vorzugsweise Chloride oder Bromide, von Methan, Ethan und Propan bevorzugt sind.

[0043] "Hydroxyalkyl" bedeutet Alkohole von Alkylgruppen. Bevorzugt sind Hydroxyalkylgruppen mit einer bis zwanzig, besonders bevorzugt einer bis zehn, Hydroxylgruppen. "Hydroxyalkyl" umfasst Glycole und Polyglycole; Dirole von Alkylen, wobei Dirole von C_{1-10} -Alkylen bevorzugt und Dirole von C_{1-3} -Alkylen besonders bevorzugt sind, und Polyethylenglycol, Polypropylenglycol und Polybutylenglycol sowie Polyalkylenglycole mit Kombinationen aus Ethylen, Propylen und Butylen.

[0044] Repräsentative Beispiele für Oxyalkyle umfassen die vorliegend beschriebenen Alkylgruppen mit Etherbindungen. "Oxyalkyl" umfasst Polyether mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen. Die Anzahl sich wiederholender Oxyalkyle innerhalb eines Substituenten kann bis zu 200 betragen und ist vorzugsweise 1–20 und besonders bevorzugt 1–10 und insbesondere bevorzugt 1–5. Ein bevorzugtes Oxyalkyl ist $O(CH_2CH_2O)_xCH_3$, wobei $x = 1-100$, vorzugsweise 1–10 und besonders bevorzugt 1–5.

[0045] Oxyhydroxyalkyl bedeutet Alkylgruppen mit Ether- oder Esterbindungen, Hydroxylgruppen, substituierte Hydroxylgruppen, Carboxylgruppen, substituierte Carboxylgruppen oder dergleichen.

[0046] Repräsentative Beispiele für Thioalkyle umfassen Thiole von Ethan, Thiole von geradkettigen, verzweigt-kettigen oder cyclischen Isomeren von Propan, Butan, Pentan, Hexan, Heptan, Octan, Nonan und Decan, wobei Thiole von Ethan (Ethanthiol, C_2H_5SH) oder Propan (Propanthiol, C_3H_7SH) bevorzugt sind. Zu den mit Sulfat substituierten Alkylen gehören die vorstehend beschriebenen Alkyle, die mit einer oder mehreren Sulfatgruppen substituiert sind, wobei ein repräsentatives Beispiel Diethylsulfat ($(C_2H_5)_2SO_4$) ist.

[0047] Repräsentative Beispiele für Phosphate umfassen Phosphat- oder Polyphosphatgruppen. Repräsen-

tative Beispiele für mit Phosphat substituierte Alkyle umfassen die vorstehend beschriebenen Alkyle, die mit einer oder mehreren Phosphat- oder Polyphosphatgruppen substituiert sind. Repräsentative Beispiele für mit Phosphonat substituierte Alkyle umfassen die vorstehend beschriebenen Alkyle, die mit einer oder mehreren Phosphonatgruppen substituiert sind.

[0048] Repräsentative Beispiele für Carboxylgruppen umfassen Carbonsäuren der vorstehend beschriebenen Alkyle sowie aromatische Carbonsäuren wie Benzoesäure. Repräsentative Beispiele für Carboxamide umfassen primäre Carboxamide (CONH_2), sekundäre (CONHR') und tertiäre ($\text{CONR}'\text{R}''$) Carboxamide, wobei R' und R'' jeweils eine der vorliegend beschriebenen funktionellen Gruppen sind.

[0049] Repräsentative Beispiele für geeignete Amine umfassen ein primäres, sekundäres oder tertiäres Amin eines vorstehend beschriebenen Alkyls.

[0050] "Carboxyamidalkyl" bedeutet Alkylgruppen mit sekundären oder tertiären Amidbindungen oder dergleichen. "Carboxyalkyl" bedeutet Alkylgruppen mit Hydroxylgruppen, mit Carboxyl oder Amid substituierten Ethern, Esterbindungen, Ether ohne tertiäre Amidbindungen oder dergleichen.

[0051] Der Begriff "Saccharid" umfasst oxidierte, reduzierte oder substituierte Saccharide; Hexosen wie D-Glucose, D-Mannose oder D-Galactose; Pentosen wie D-Ribose oder D-Arabinose; Ketosen wie D-Ribulose oder D-Fructose; Disaccharide wie Saccharose, Lactose oder Maltose; Derivate wie Acetale, Amine und phosphorylierte Zucker; Oligosaccharide sowie offenkettige Formen verschiedener Zucker und dergleichen. Beispiele für Aminosucker sind Galactosamin, Glucosamin, Sialsäure und D-Glucamin-Derivate wie 1-Amino-1-deoxysorbitol.

[0052] In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform sind Texaphyrine weiter mit gerichteten Molekülen unter Ausbildung von Konjugaten für die gezielte In-vivo-Abgabe gekoppelt. "Gerichtet" bedeutet Spezifität für Zielorte. "Spezifität für Zielorte" bedeutet, dass bei Kontakt des Texaphyrinkonjugats mit dem gewünschten Ort beispielsweise unter physiologischen Bedingungen für Ionenstärke, Temperatur, pH und dergleichen eine spezifische Bindung entsteht. Die Wechselwirkung kann aufgrund spezifischer elektrostatischer, hydrophober, entropischer oder anderer Wechselwirkungen bestimmter Reste des Konjugats mit spezifischen Resten des Ziels unter Ausbildung eines stabilen Komplexes unter Bedingungen stattfinden, die eine solche Wechselwirkung begünstigen. Ein gerichtetes Molekül kann eine Bindungsspezifität zur Ansammlung am Behandlungsort aufweisen. Beispielhafte gerichtete Moleküle, die erfindungsgemäß denkbar sind, umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein: Lipoproteine, einschließlich Lipoproteine niedriger Dichte; Cholesterin; Polyamide, einschließlich Peptide mit einer Affinität für einen okulären Rezeptor; Proteine wie Antikörper oder ein immunologisch aktives Fragment davon; Oligonucleotide, die zu okulärer DNA oder RNA komplementär sind; Histamin; Hormonmimetika wie Morphin; eine katalytische Gruppe und weitere Makroringe wie Sapphyrine und Rubyrine. Augenspezifische gerichtete Moleküle können Moleküle umfassen, die gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtet sind, oder die Klasse der Integrine, die beide wichtig für die okuläre Angiogenese sind. Weitere gerichtete Moleküle können beispielsweise b-Endorphin oder TGF- β umfassen.

[0053] Der Begriff "katalytische Gruppe" bedeutet eine chemische funktionelle Gruppe, die die Katalyse aufgrund ihrer Wirkung als allgemeine Säure, Brönstedtsche Säure, allgemeine Base, Brönstedtsche Base, nukleophile Substanz oder auf jede andere Weise unterstützt, mittels der die Aktivierungsbarriere einer Reaktion gesenkt oder der energetische Grundzustand des Substrats erhöht wird. Denkbare, beispielhafte katalytische Gruppen umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Imidazol; Guanidin; substituierte Saccharide wie D-Glucosamin, D-Mannosamin, D-Galactosamin, D-Glucamin und dergleichen; Aminosäuren wie L-Histidin und L-Arginin; Derivate von Aminosäuren wie Histamin; Polymere von Aminosäuren wie Poly-L-Lysin, $(\text{LysAla})_n$, $(\text{LysLeuAla})_n$, wobei n 1–30 oder vorzugsweise 1–10 oder besonders bevorzugt 2–7 ist, und dergleichen; deren Derivate und Texaphyrin-Metall-Komplexe. Der Begriff "angebunden an das Konjugat aus Texaphyrinkomplex und gerichtetem Molekül" bedeutet, dass die katalytischen Gruppen entweder direkt mit dem Texaphyrin-Metall-Komplex oder über einen Linker oder Kuppler unterschiedlicher Länge mit dem Texaphyrin-Metall-Komplex verbunden sind oder entweder mit oder ohne einen Linker oder Kuppler unterschiedlicher Länge mit dem Ligandenanteil eines Konjugats aus Texaphyrinkomplex und Ligand verbunden sind.

[0054] Ein bevorzugtes gerichtetes Molekül zum Kuppeln an Texaphyrin ist ein Lipoprotein niedriger Dichte (LDL). Humanes LDL ist ein physiologisches Serumprotein, das von Zellen durch die Aufnahme über Rezeptoren mit hoher Affinität metabolisiert wird. Neovaskularisation führt nachweislich zu einem Anstieg der Anzahl LDL-Rezeptoren; durch die Erhöhung der Partitionierung von Texaphyrin in die Lipoproteinphase von Blut gibt LDL Texaphyrin mit größter Wahrscheinlichkeit wirksamer im Zielgewebe frei. Ein Texaphyrin-LDL-Konjugat selektioniert Neovaskularisationen, da das Austreten des Konjugats erwartungsgemäß aufgrund der hohen Größe des Konjugats nur im neovaskulären Gefäßnetz auftritt. LDL kann gemäß dem Verfahren von Huel et al. (J. Clin. Invest., 34: 1345, 1995) isoliert und gereinigt werden.

[0055] Ein Kuppler kann als ein Linker beschrieben werden, das heißt das kovalente Produkt, das durch die Reaktion einer reaktiven Gruppe gebildet wird, welche zur kovalenten Bindung eines anderen Moleküls in einem Abstand zum Texaphyrinmakroring vorgesehen ist. Beispielhafte Linker oder Kuppler sind kovalente Bindungen von Amid, Amin, Disulfid, Thioether, Ether, Ester oder Phosphat.

[0056] In insbesondere bevorzugten Ausführungsformen sind Konjugate und angebundene Gruppen über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung, eine Kohlenstoff-Schwefel-Bindung oder eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung, besonders bevorzugt eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung oder eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung, kovalent an das Texaphyrin gebunden.

[0057] Bevorzugte funktionelle Gruppen sind: wenn R_6 und R_9 nicht Wasserstoff sind, dann sind R_5 und R_{10} Wasserstoff oder Methyl; und wenn R_5 und R_{10} nicht Wasserstoff sind, dann sind R_6 und R_9 Wasserstoff, Hydroxyl oder Halid, aber nicht Iodid. Andere bevorzugte funktionelle Gruppen für R_5 , R_{10} , R_{11} und R_{12} , wenn R_6 und R_9 Wasserstoff sind, sind ein kurzkettiges Alkyl oder ein kurzkettiges Hydroxyalkyl. Das kurzkettige Alkyl ist vorzugsweise Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl. Das kurzkettige Hydroxyalkyl besteht vorzugsweise aus 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Hydroxylgruppen, besonders bevorzugt 3-Hydroxypropyl. In einer gegenwärtig bevorzugten Ausführungsform sind R_1 $(CH_2)_2CH_2OH$, R_2 und R_3 CH_2CH_3 , R_4 CH_3 , R_7 und R_8 $O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2OCH_3$, R_5 , R_6 , und R_9 - R_{12} H und M ist Lu. Dieses Texaphyrin wird vorliegend als LuT2BET bezeichnet.

[0058] In anderen gegenwärtig bevorzugten Texaphyrinverbindungen sind R_1 - R_{12} wie in Tabelle A und B für die Texaphyrine A1-A108 definiert und M ist wie vorstehend definiert. Bei den vorstehend beschriebenen Texaphyrinen handelt es sich zwar um gegenwärtig bevorzugte Verbindungen für die erfindungsgemäße Verwendung, die Erfindung ist jedoch nicht darauf beschränkt und jedes photosensibilisierende Texaphyrin kann für PDT und jedes fluoreszierende Texaphyrin für die Angiographie geeignet sein.

TABELLE A

Repräsentative Substituenten für die erfindungsgemäßen Texaphyrinmakroringe A1-A108.
Die Substituenten für R₁-R₆ sind in TABELLE A und die für R₇-R₁₂ in TABELLE B angegeben.

TXP	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A1	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
A2	"	"	"	"	"	"
A3	"	"	"	"	"	"
A4	"	"	"	"	"	"
A5	"	"	"	"	"	"
A6	"	"	"	"	"	"
A7	"	"	"	"	"	"
A8	"	"	"	"	"	"
A9	"	"	"	"	"	"
A10	"	"	"	"	"	"
A11	"	"	"	"	"	"
A12	"	COOH	COOH	"	"	"
A13	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	COOCH ₂ CH ₃	COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
A14	CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	"	"	"
A15	CH ₂ CH ₂ ON(CH ₃)CH ₂ - (CHOH) ₄ CH ₂ OH	"	"	"	"	"

TABELLE A - FORTSETZUNG

TXP	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A16	CH ₂ CH ₃	"	"	"	"	"
A17	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	"	"	"	"	"
A18	"	"	"	"	"	"
A19	"	"	"	"	"	"
A20	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COOH	"	"	"
A21	"	"	CH ₂ CH ₂ CO- VEGF	"	"	"
A22	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	"	"	"
A23	"	"	"	"	"	"
A24	"	"	"	"	"	"
A25	"	"	"	"	"	"
A26	"	"	"	"	"	"
A27	"	COOH	COOH	"	"	"
A28	"	COOCH ₂ CH ₃	COOCH ₂ CH ₃	"	"	"
A29	CH ₂ CH ₂ CO-VEGF	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
A30	CH ₂ CH ₂ O-VEGF	"	"	"	"	"
A31	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	"	CH ₂ CH ₂ CO- VEGF	"	"	"
A32	"	"	"	"	"	"

TABELLE A - FORTSETZUNG

TXP	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A33	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COOH	"	"	"
A34	"	"	CH ₂ CH ₂ CO- VEGF	"	"	"
A35	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	"	"	"
A36	"	"	"	"	"	"
A37	"	"	"	"	"	"
A38	"	"	"	"	"	"
A39	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	COOH
A40	"	"	"	"	"	COOH
A41	"	"	"	"	"	CONHCH- (CH ₂ OH) ₂
A42	"	"	"	"	"	"
A43	"	"	"	"	"	H
A44	"	"	"	"	"	OCH ₃
A45	"	"	"	"	"	"
A46	"	"	"	"	"	"
A47	"	"	"	"	"	"
A48	"	"	"	"	"	"
A49	"	"	"	"	"	"

TABELLE A - FORTSETZUNG

TXP	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A50	"	"	"	"	"	CH ₃
A51	"	"	"	"	"	"
A52	"	"	"	"	"	"
A53	"	"	"	"	"	"
A54	"	"	"	"	CH ₃	H
A55	"	"	"	"	"	"
A56	"	"	"	"	"	"
A57	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
A58	"	"	"	"	"	"
A59	"	"	"	"	"	"
A60	"	"	"	"	"	"
A61	"	"	"	"	"	"
A62	"	"	"	"	"	"
A63	"	"	"	"	"	OH
A64	"	"	"	"	"	F
A65	"	"	"	"	CH ₂ (CH ₂) ₆ OH	H
A66	"	"	"	"	H	Br
A67	"	"	"	"	"	NO ₂
A68	"	"	"	"	"	COOH

TABELLE A - FORTSETZUNG

TXP	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A69	"	"	"	"	"	CH ₃
A70	"	"	"	"	C ₆ H ₅	H
A71	"	COOH	COOH	"	CH ₂ CH ₃	"
A72	"	COOCH ₂ CH ₃	COOCH ₂ CH ₃	"	CH ₃	"
A73	CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	"	"	"
A74	CH ₂ CH ₂ ON(CH ₃)CH ₂ -(CHOH) ₄ CH ₂ OH	"	"	"	"	"
A75	CH ₂ CH ₃	"	"	"	CH ₂ (CH ₂) ₆ OH	"
A76	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃ oder CH ₂ CH ₃	H
A77	"	"	"	"	"	"
A78	"	"	"	"	"	"
A79	"	"	"	"	"	"
A80	"	"	"	"	"	"
A81	"	"	"	"	"	"
A82	"	"	"	"	"	"
A83	"	"	"	"	"	"
A84	"	"	"	"	"	"
A85	"	"	"	"	H	"
A86	"	"	"	"	"	"

TABELLE A - FORTSETZUNG

TXP	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A87	"	"	"	"	CH ₃ oder CH ₂ CH ₃	"
A88	"	"	"	"	"	"
A89	"	"	"	"	H	H
A90	"	"	"	"	"	"
A91	"	"	"	"	"	"
A92	"	"	"	"	"	"
A93	"	COOH	COOH	"	"	"
A94	"	COOCH ₂ CH ₃	COOCH ₂ CH ₃	"	"	"
A95	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CO- VEGF	"	"	"
A96	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COOH	"	"	"
A97	"	"	CH ₂ CH ₂ CO- VEGF	"	"	"
A98	CH ₂ CH ₃	"	"	"	"	"
A99	"	"	"	"	"	"
A100	"	"	"	"	"	"
A101	"	"	"	"	"	"
A102	"	"	"	"	"	"
A103	"	"	"	"	"	"

TABELLE A - FORTSETZUNG

TXP	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A104	"	"	"	"	"	"
A105	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	"	"	"	"	"
A106	"	"	"	"	"	"
A107	"	"	"	"	"	"
A108	"	"	"	"	"	"

TABELLE B

Repräsentative Substituenten für die erfindungsgemäßen Texaphyrinmakroringe A1-A108.
Die Substituenten für R_1 - R_6 sind in TABELLE A und die für R_7 - R_{12} in TABELLE B angegeben.

TXP	R_7	R_8	R_9	R_{10}	R_{11}	R_{12}
A1	$O(CH_2)_3OH$	$O(CH_2)_3OH$	H	H	H	H
A2	$O(CH_2CH_2O)_3CH_3$	$O(CH_2CH_2O)_3CH_3$	"	"	"	"
A3	$O(CH_2)_nCON-Linker-VEGF, n=1-10$	"	"	"	"	"
A4	$O(CH_2)_nCON-Linker-VEGF, n=1-10$	H	"	"	"	"
A5	$OCH_2CO-VEGF$	"	"	"	"	"
A6	$O(CH_2CH_2O)_3CH_3$	"	"	"	"	"
A7	$OCH_2CON-Linker-VEGF$	$O(CH_2CH_2O)_3CH_3$	"	"	"	"
A8	$OCH_2CO-VEGF$	"	"	"	"	"
A9	$O(CH_2CH_2O)_{100}CH_3$	"	"	"	"	"
A10	$OCH_2CON(CH_2CH_2OH)_2$	H	"	"	"	"
A11	$CH_2CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH$	"	"	"	"	"
A12	"	"	"	"	"	"
A13	$CH_2CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH$	H	H	H	H	H
A14	"	"	"	"	"	"

TABELLE B - FORTSETZUNG

TXP	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
A15	OCH ₃	OCH ₃	"	"	"	"
A16	OCH ₂ CO ₂ -VEGF	H	"	"	"	"
A17	O(CH ₂) _n COOH, n=1-10	"	"	"	"	"
A18	(CH ₂) _n -CON-Linker-VEGF, n=1-10	"	"	"	"	"
A19	YCOCH ₂ -Linker-VEGF, Y=NH ₂ O	"	"	"	"	"
A20	O(CH ₂) ₂ CH ₂ OH	O(CH ₂) ₂ CH ₂ OH	"	"	"	"
A21	"	"	"	"	"	"
A22	OCH ₂ COOH	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"
A23	O(CH ₂) _n CO-VEGF, n=1-10	H	"	"	"	"
A24	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) _n -Linker-VEGF, n=1-10	"	"	"	"
A25	OCH ₃	OCH ₂ CO-VEGF	"	"	"	"
A26	"	CH ₂ CO-VEGF	"	"	"	"
A27	"	"	"	"	"	"
A28	OCH ₃	CH ₂ CO-VEGF	H	H	H	H
A29	"	OCH ₃	"	"	"	"
A30	"	"	"	"	"	"
A31	H	O(CH ₂) _n COOH, n=1-10	"	"	"	"
A32	"	(CH ₂) _n -CON-Linker-VEGF,	"	"	"	"

TABELLE B - FORTSETZUNG

TXP	R₇	R₈	R₉	R₁₀	R₁₁	R₁₂
		n=1-10				
A33	OCH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ -CH ₃	"	"	"	"
A34	"	"	"	"	"	"
A35	H	O(CH ₂) _n CO-VEGF, n=1-10	"	"	"	"
A36	OCH ₃	"	"	"	"	"
A37	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"	"
A38	"	O(CH ₂ CH ₂ O) _n -VEGF, n=1-10	"	"	"	"
A39	O(CH ₂) ₃ OH	O(CH ₂) ₃ OH	O(CH ₂) ₃ OH	H	H	H
A40	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	COOH	"	"	"
A41	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₃ OH	"	"	"
A42	"	"	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ - CH ₃	"	"	"
A43	"	O(CH ₂) ₃ COOH	"	"	"	"
A44	H	OCH ₂ COOH	OCH ₃	"	"	"
A45	"	OCH ₂ COOH	"	"	"	"
A46	"	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"
A47	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"	"
A48	"	OCH ₂ CO-VEGF	"	"	"	"
A49	"	OCH ₂ COOH	"	"	"	"

TABELLE B - FORTSETZUNG

TXP	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
A50	"	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ - CH ₃	"	"	"
A51	"	OCH ₂ COOH	"	"	"	"
A52	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) ₁₀₀ CH ₃	OCH ₃	"	"	"
A53	H	OCH ₂ CO-VEGF	"	"	"	"
A54	O(CH ₂) ₃ OH	O(CH ₂) ₃ OH	H	CH ₃	"	"
A55	H	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"
A56	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"	"
A57	H	OCH ₂ CO-VEGF	H	CH ₃	"	"
A58	"	OCH ₂ CO-VEGF	"	"	"	"
A59	"	OCH ₂ CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	"	"	"	"
A60	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) ₁₀₀ CH ₃	"	"	"	"
A61	"	OCH ₂ CO-VEGF	"	"	"	"
A62	H	CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ - (CHOH) ₄ CH ₂ OH	"	"	"	"
A63	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	OH	"	"	"
A64	"	"	F	"	"	"
A65	"	"	H	CH ₂ (CH ₂) ₆ OH	"	"
A66	"	"	Br	H	"	"

TABELLE B - FORTSETZUNG

TXP	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
A67	"	"	NO ₂	"	"	"
A68	"	"	COOH	"	"	"
A69	"	"	CH ₃	"	"	"
A70	"	"	H	C ₆ H ₅	"	"
A71	"	"	"	CH ₂ CH ₃	"	"
A72	"	"	"	CH ₃	"	"
A73	"	"	"	"	"	"
A74	OCH ₃	OCH ₃	"	"	"	"
A75	H	OCH ₂ CO-VEGF	"	CH ₂ (CH ₂) ₆ ⁻ OH	"	"
A76	O (CH ₂) ₃ OH	O (CH ₂) ₃ OH	H	CH ₃ oder CH ₂ CH ₃	CH ₃ oder CH ₂ CH ₃	CH ₃ oder CH ₂ CH ₃
A77	O (CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O (CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"
A78	O (CH ₂) ₃ OH	O (CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"
A79	H	O (CH ₂) _n CO-VEGF, n=1,2,3	"	"	"	"
A80	H	O (CH ₂) _n CO-VEGF, n=1,2,3	"	"	"	"
A81	H	O (CH ₂) ₃ OH	"	"	"	"
A82	O (CH ₂) ₃ OH	O (CH ₂) _n CO-VEGF, n=1,2,3	"	"	"	"

TABELLE B - FORTSETZUNG

TXP	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
A83	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂) _n CO-VEGF, n=1-10	"	"	"	"
A84	"	O(CH ₂) _n CO-VEGF, n=1,2,3	"	"	"	"
A85	"	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"
A86	"	"	"	"	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH
A87	"	"	"	CH ₃ oder CH ₂ CH ₃	"	"
A88	"	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"
A89	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ -CH ₂ -	O(CH ₂ CH ₂ O) ₁₂₀ CH ₃ -VEGF	"	"	"	"
A90	H	VEGF	"	"	"	"
A91	OCH ₂ CO-VEGF	OCH ₂ CO-VEGF	"	"	"	"
A92	CH ₂ CO-VEGF	CH ₂ CO-VEGF	"	"	"	"
A93	"	"	"	"	"	"
A94	"	"	"	"	"	"
A95	H	YCOCH ₂ -Linker-VEGF Y=NH ₂ O	"	"	"	"
A96	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) ₅ -VEGF	"	"	"	"
A97	"	"	"	"	"	"

TABELLE B - FORTSETZUNG

TXP	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
A98	H	O(CH ₂) ₃ CO-VEGF	"	"	"	"
A99	"	"	"	"	"	"
A100	OCH ₃	"	"	"	"	"
A101	O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	"	"	"	"	"
A102	"	O(CH ₂ CH ₂ O) _n -VEGF, n=1-10	"	"	"	"
A103	"	O(CH ₂ CH ₂ O) _n -VEGF, n=6	"	"	"	"
A104	"	O(CH ₂ CH ₂ O) _n -VEGF, n=3	"	"	"	"
A105	"	"	"	"	"	"
A106	OCH ₃	O(CH ₂ CH ₂ O) _n -VEGF, n=1-10	"	"	"	"
A107	H	"	"	"	"	"
A108	O(CH ₂ CH ₂ O) _x CH ₃ , x=1-10	"	"	"	"	"

[0059] Wichtig ist, dass Texaphyrine mit bestimmten Substituenten synthetisiert werden können, so dass ein Lipid-Wasser-Verteilungskoeffizient erreicht wird, der für den Einsatz im Auge optimal ist, das heißt es wird eine ausreichende Wasserlöslichkeit für die Aufnahme in vaskuläre Gewebe und zur einfachen Handhabung er-

reicht. "Wasserlöslich" bedeutet eine Löslichkeit von bis zu ungefähr 1 mM oder mehr in wässrigen Flüssigkeiten. US-Patentschriften, PCT-Veröffentlichungen und anhängige Anmeldungen betreffend Texaphyrine, deren Herstellungs- und Verwendungsverfahren sind vorliegend angeführt und durch Bezugnahme eingeschlossen. Sapphyrin-Verbindungen sind in den US-Patentschriften Nr. 5,041,078; 5,159,065; 5,120,411; 5,302,714 und 5,457,195 veröffentlicht; jedes dieser Patente ist vorliegend durch Bezugnahme eingeschlossen.

[0060] Ein Fachmann für organische Synthese kann angesichts der vorliegenden Beschreibung und der Beschreibungen der Patente, Anmeldungen und Veröffentlichungen, die vorliegend durch Bezugnahme eingeschlossen sind, die fragliche grundlegende Synthesechemie zur Herstellung von Texaphyrinen mit verschiedenen Substituenten ausweiten und verfeinern. So können beispielsweise polyhydroxylierte Gruppen mit Polyether-Bindungen, Saccharidsubstituenten, wobei das Saccharid über eine acetalähnliche glycosidische Bindung angebunden ist, ein Oligosaccharid oder ein Polysaccharid auf ähnliche Weise an ein Texaphyrin gebunden werden. Ein zweifach carboxyliertes Texaphyrin, wobei die Carboxylgruppen über aromatische Ether oder funktionalisierte Alkylsubstituenten an den Texaphyrinkern gebunden sind, kann in verschiedene veresterte Produkte umgewandelt werden, wobei die Esterbindungen zur Anbindung weiterer hydroxylhaltiger Substituenten genutzt werden. Polyhydroxylierte Texaphyrinderivate können unter Verwendung sekundärer Amidbindungen synthetisiert werden. Die Saccharidanteile können über Amidbindungen angebunden werden. Polyhydroxylierte Texaphyrinderivate mit verzweigt-kettigen Polyhydroxyl (Polyol)-Untereinheiten können über aromatische Ether- oder Esterbindungen an den Texaphyrinkern angebunden werden.

[0061] Die Behandlung carboxylierter Texaphyrine mit Thionylchlorid oder p-Nitrophenolacetat kann aktivierte Acylarten hervorbringen, die zur Anbindung an monoklonale Antikörper oder andere interessante Biomoleküle geeignet sind. Zur Durchführung der Konjugation können übliche In-situ-Kopplungsverfahren (beispielsweise 1,1'-Carbonyldiimidazol) verwendet werden.

[0062] Texaphyrine sind für die vorstehend beschriebenen Verwendungen als pharmazeutische Zubereitungen vorgesehen. Eine pharmazeutische Zubereitung eines Texaphyrins kann alleine oder in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Trägern entweder in einer einzigen Bolusdosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden. Bevorzugte pharmazeutische Träger umfassen sterile wässrige Lösungen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die durch Kombinieren eines erfindungsgemäßen Texaphyrins mit den pharmazeutisch verträglichen Trägern ausgebildet werden, werden anschließend einfach in einer Vielzahl von Dosierformen verabreicht. Die Verabreichung kann intravenös, intramuskulär, subkutan, ophthalmisch, retrobulbär, juxtabulbär oder topisch erfolgen, wobei die intravenöse, topische, ophthalmische oder retrobulbäre Verabreichung bevorzugt und die intravenöse Verabreichung besonders bevorzugt ist.

[0063] Es können Lösungen von Texaphyrin in wässrigem Propylenglycol oder in sterilen wässrigen Lösungen verwendet werden. Derartige wässrige Lösungen sollten, falls erforderlich, auf geeignete Weise gepuffert sein, und das flüssige Verdünnungsmittel sollte zuerst mit ausreichend Salz oder Glucose isotonisch gemacht werden. In diesem Zusammenhang sind dem Fachmann Angesichts der vorliegenden Beschreibung sterile, wässrige Medien, die zum Einsatz kommen können, bekannt. Für das Auftragen auf Oberflächenbereiche in der Augenregion sind topische Cremes, Emulsionen, Lösungen und dergleichen denkbar.

[0064] Pharmazeutische Formen umfassen sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen sowie sterile Puder zur Vor-Ort-Herstellung steriler, injizierbarer Lösungen und Dispersionen. Die Form ist vorzugsweise steril, in dem Umfang flüssig, dass die einfache Handhabung in Verbindung mit einer Kanüle möglich ist, unter Herstellungs- und Aufbewahrungsbedingungen stabil und vor der verunreinigenden Wirkung von Mikroorganismen wie Bakterien und Pilzen geschützt. Der Träger kann ein Lösungsmittel- oder Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, Ethanol, Polyol (zum Beispiel Glycerol, Propylenglycol und flüssiges Polyethylenglycol und dergleichen) und geeignete Mischungen davon enthält. Die korrekte Fluidität kann beispielsweise durch den Einsatz eines Gleitmittels wie Lecithin, durch die Aufrechterhaltung der erforderlichen Strahlungsgröße im Falle einer Dispersion und durch Einsatz von oberflächenaktiven Mitteln bewahrt werden. Die Verhinderung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und antifungale Mittel, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure, Thimerosal und dergleichen, erreicht werden. In vielen Fällen ist der Zusatz von isotonischen Mitteln, beispielsweise Zuckern, wie Mannitol oder Dextrose, oder Natriumchlorid, bevorzugt. Ein besonders bevorzugtes isotonisches Mittel ist eine Mannitollösung mit einer Konzentration von ungefähr 2–8% und insbesondere bevorzugt einer Konzentration von ungefähr 5%. Eine verlängerte Absorption der injizierbaren Zusammensetzungen kann durch die Verwendung von Mitteln in den Zusammensetzungen erreicht werden, die eine Absorption verzögern, beispielsweise Aluminiummonostearat und Gelatine.

[0065] Sterile Lösungen werden durch Einbringen der erforderlichen Menge Texaphyrin in ein geeignetes Lösungsmittel zusammen mit, je nach Bedarf, unterschiedlichen vorstehend angegebenen weiteren Bestandteilen mit anschließender gefilterter Sterilisierung hergestellt. Im All-gemeinen werden Dispersionen durch Einbringen der verschiedenen sterilisierten aktiven Bestandteile in ein steriles Vehikel hergestellt, das das grundlegende Dispersionsmedium und die erforderlichen weiteren Bestandteile gemäß den vorstehenden Angaben enthält. Im Falle von sterilen Pulvern zur Herstellung von sterilen injizierbaren Lösungen sind die bevorzugten

Herstellungsverfahren Techniken zum Vakuumtrocknen und Gefriertrocknen, mit denen ein Pulver des aktiven Bestandteils sowie jedes weiteren gewünschten Bestandteils aus einer zuvor steril filtrierten Lösung davon erzeugt wird.

[0066] "Pharmazeutisch verträglicher Träger", wie vorliegend benutzt, umfasst jedes einzelne Lösungsmittel, Dispersionsmedium, Gleitmittel, Permeationsverbesserungsmittel, antibakterielle und antifungale Mittel, isotonische Mittel und die Absorption verzögernde Mittel und dergleichen. Die Verwendung solcher Medien und Mittel für pharmazeutisch aktive Substanzen ist dem Fachmann gut bekannt. Abgesehen von einer Unverträglichkeit eines herkömmlichen Mediums oder Mittels mit dem aktiven Bestandteil ist dessen Verwendung in therapeutischen Zusammensetzungen denkbar. Es können auch zusätzliche aktive Bestandteile in die Zusammensetzungen eingebracht werden.

[0067] Das Texaphyrin, das in erfindungsgemäßen angiographischen oder photodynamischen Verfahren verwendet wird, wird in einer pharmazeutisch wirksamen Menge verabreicht. "Pharmazeutisch wirksam" bedeutet eine Dosis, die in der Angiographie ein Bild erzeugt oder, nach Aussetzen von Licht einer geeigneten Wellenlänge, eine wesentliche Behandlung eines abnormen Gefäßnetzes bewirkt. Die spezifische Dosis schwankt und ist von dem jeweils gewählten Texaphyrin, dem zu befolgenden Dosierschema, der Bestrahlungsdauer, der zeitlichen Bemessung der Verabreichung, dem zu behandelnden Gewebe bzw. der zu behandelnden Krankheit, der Empfindlichkeit des Detektors, der zur Bildgebung verwendeten Filter und dem eigentlichen Abgabesystem, in dem es aufbewahrt wird, abhängig. Eine solche Dosis kann durch bekannte oder vorliegend beschriebene Verfahren ohne unangemessene Versuche bestimmt werden.

[0068] Die Parameter für eine erfindungsgemäße erfolgreiche Angiographie und eine wirksame Behandlung sind miteinander verknüpft. Aus diesem Grund wird die Dosis an andere Parameter angepasst, beispielsweise Strahlungsfluss, Bestrahlungsstärke, die Dauer der Bestrahlung während der photodynamischen Therapie und den Zeitunterschied zwischen der Verabreichung der Dosis und der therapeutischen Bestrahlung. Derartige Parameter sollten so angepasst werden, dass eine erhebliche Schädigung des abnormen vaskulären Gewebes ohne signifikante Schädigung des umgebenden Gewebes erreicht wird und andererseits die Beobachtung der Blutgefäße des Auges ohne erhebliche Schädigung des umgebenden Gewebes ermöglicht wird. Die verwendete Texaphyrindosis liegt in der Regel im Bereich von ungefähr 0,001 $\mu\text{mol/kg}$ bis ungefähr 15 $\mu\text{mol/kg/Behandlung}$ und vorzugsweise von ungefähr 0,01 bis 5 $\mu\text{mol/kg/Behandlung}$. Die untere Dosiergrenze ist vom verwendeten Detektionssystem abhängig und kann mit verbesserten Detektionsverfahren gesenkt werden. Weiterhin kann sich der zur Behandlung von neovaskulärem Gewebe erforderliche Strahlungsfluss mit einem Senken der Texaphyrindosis ändern.

[0069] Nach Verabreichung des photosensibilisierenden Texaphyrins wird das zu behandelnde Gewebe im Auge mit einer Wellenlänge bestrahlt, die ähnlich der Extinktion von Texaphyrin ist, gewöhnlich entweder ungefähr 400–500 nm oder ungefähr 700–800 nm. In den gegenwärtigen photodynamischen Therapieverfahren kann die Lichtquelle ein Laser sein, eine Leuchtdiode oder gefiltertes Licht von beispielsweise einer Xenon-Leuchte; das Licht kann im Wellenlängenbereich von ungefähr 400–900 nm liegen, vorzugsweise ungefähr 400–500 nm oder "100–800 nm, besonders bevorzugt ungefähr 450–500 nm oder ungefähr 710–760 nm oder insbesondere bevorzugt ungefähr 450–500 nm oder ungefähr 725–740 nm, und das Licht kann topisch, endoskopisch oder interstitiell (beispielsweise mittels einer Glasfasersonde) abgegeben werden. Vorzugsweise wird das Licht von einem Spaltlampensystem abgegeben. Eine Wellenlänge in diesem Bereich ist insbesondere bevorzugt, da Blut und retinales Pigmentepithel (RPE) bei längeren Wellenlängen relativ durchlässig sind und die Behandlung somit zu weniger Gewebeschädigungen und besserer Lichtdurchdringung führt. Der Strahlungsfluss und die Bestrahlungsstärke während der Strahlentherapie können je nach Gewebeart, Tiefe des Zielgewebes und der Menge darüber befindlicher Fluide oder Blut schwanken.

[0070] Aufgrund der Bestrahlung geht Texaphyrin im Triplett-Zustand wahrscheinlich eine Wechselwirkung mit Sauerstoff und anderen Verbindungen ein, wodurch reaktive Zwischenprodukte wie Sauerstoff-Radikale entstehen, die Zellstrukturen zerstören können. Zu möglichen zellulären Zielen gehören die Zellmembran, Mitochondrien, lysosomale Membranen, das Melanosom, das endoplasmatische Retikulum, der Golgi-Apparat und der Zellkern. Ein Verschluss des Gefäßnetzes wird als einer der Hauptmechanismen der photodynamischen Therapie beschrieben, der aus der Schädigung endothelialer Zellen mit anschließender Blutplättchenadhäsion, Degranulierung und Thrombusbildung besteht.

[0071] Der optimale Zeitraum zwischen Texaphyringabe und Lichtbehandlung ist unterschiedlich und hängt von der Art der Verabreichung, der Form der Verabreichung und der Art des Zielgewebes ab. Ein Zeitraum von Sekunden bis ungefähr 5 h sollte beispielsweise für Gefäßnetze im Auge angemessen sein. Die Dauer der Lichtbestrahlung nach der Verabreichung des Texaphyrins kann als eine Möglichkeit, die Selektivität der Behandlung zu optimieren und damit die Schädigung von anderen Strukturen als den Zielgeweben zu minimieren, von Bedeutung sein. Beim Menschen wird angenommen, dass das Texaphyrin retinale und choroidale Gefäßnetze Sekunden nach der Verabreichung erreicht. Texaphyrin hat, abhängig vom Texaphyrin, der Zusammensetzung, der Dosis, der Infusionsrate sowie der Art des Gefäßes und der Gefäßgröße in der Regel eine Persistenz von Minuten bis Stunden.

[0072] Weiterhin kann Texaphyrin zur Beobachtung des Zustands von Blutgefäßen als alleiniges Mittel oder zusammen mit anderen Farbstoffen wie Fluorescein oder Indocyanin-Grün benutzt werden, um den Fortschritt der Zerstörung von abnormem vaskulärem Gewebe zu verfolgen. In einem angiographischen System wird eine ausreichende Menge Texaphyrin verabreicht, um bei Erregung durch Licht, vorzugsweise Licht mit einer Wellenlänge im Bereich von ungefähr 400–900 nm, vorzugsweise ungefähr 400–500 nm oder 700–800 nm, besonders bevorzugt ungefähr 450–500 nm oder ungefähr 710–760 nm oder insbesondere bevorzugt ungefähr 450–500 nm oder: ungefähr 725–740 nm, eine beobachtbare Fluoreszenzemission zu erzeugen. Bilder werden durch Beleuchten des Auges mit Licht im Bereich der Erregungswellenlänge und Erfassen der Menge fluoreszierenden Lichts, das mit der Emissionswellenlänge von ungefähr 700–800 nm, vorzugsweise ungefähr 730–760 nm, emittiert wird, erfasst. Ein solches Gerät, das Licht im Bereich 430–760 nm sowohl aussendet als auch empfängt, ist die Kamera TOPCON™ 50VT im Ophthalmic Imaging System (Ophthalmic Imaging System Inc., 221 Lathrop Way, Suite 1, Sacramento CA, USA). Im Allgemeinen erfolgt die Darstellung mit einem Laser-Scan-Mikroskop, die Aktivierungswellenlänge der Fluoreszenzbestimmung ist die des Lasers. Die bildgebende Darstellung mit Hilfe von Licht mit einer Wellenlänge in der Nähe des Infrarot-Bereichs eliminiert Autofluoreszenz und ermöglicht ein wirksames Durchdringen von Gewebe, insbesondere von hämorrhagischem Gewebe und Pigmentgewebe.

[0073] Zum Sammeln des emittierten, fluoreszierenden Lichts, zur Digitalisierung der Daten und zum Speichern zur späteren Darstellung auf einem Bildschirm, als Ausdruck auf Papier oder in Verbindung mit einem anderen bildgebenden System wird eine Kamera verwendet. Wenn zusätzliche Farbstoffe wie Fluorescein in Kombination mit Texaphyrin eingesetzt werden, kann ein Filmausgabegerät verwendet werden, es wird jedoch eine CCD-Kamera bevorzugt, da diese Emissionen höherer Wellenlängen erfassen kann. Auf diese Weise können ausgefeiltere Informationen über das Muster und das Ausmaß der vaskulären Strukturen in unterschiedlichen okulären Gewebeschichten erhalten werden, was den Nachweis von "Leaks" ermöglicht, die charakteristisch für neue oder entzündete Blutgefäße sind. Außerdem wird die Verwendung einer Kamera bevorzugt, mit der die Erregungsstrahlung erzeugt werden kann, wobei durch passende Filter nur Licht im Bereich der gewünschten Erregungswellenlänge abgegeben wird, und die dann emittiertes, fluoreszierendes Licht mit einem Empfangsgerät erfasst, wobei mittels passender Filter nur Licht im Bereich der gewünschten Emissionswellenlänge erfasst wird.

[0074] Im folgenden Beispiel werden bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung geschildert. Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass die Techniken, die in den nachfolgenden Beispielen beschrieben sind, Techniken darstellen, die von den Erfindern im Hinblick darauf entwickelt wurden, dass sie bei der praktischen Umsetzung der Erfindung erfolgreich sind, weswegen sie als bevorzugte Ausführungsweisen bei der Umsetzung betrachtet werden können. Angesichts der vorliegenden Beschreibung ist es für den Fachmann offensichtlich, dass zahlreiche Abwandlungen der speziellen beschriebenen Ausführungsformen möglich sind, wobei das gleiche oder ein ähnliches Ergebnis erzielt wird, ohne vom Geist und Schutzzumfang der Erfindung abzuweichen.

BEISPIEL

Texaphyrine für die Angiographie und die photodynamische Therapie vaskulärer Augenläsionen

[0075] Das vorliegende Beispiel enthält die Ergebnisse von Studien mit dem vorliegend beschriebenen Lu(III)T2BET für eine digitale Fluoreszenzangiographie des Auges und die photodynamische Therapie von vaskulären Augenläsionen. LuT2BET besitzt bei 470 und 732 nm ($\epsilon = 32.000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bei 732 nm) breite Absorptionsbänder, hat eine hohe Fluoreszenz und zeigt ein intensives Emissionsprofil mit Zentrum bei 750 nm, siehe **Fig. 1**. Der Wellenlängenbereich 700–800 nm ist für diagnostische Zwecke bedeutend, da hier die Emissionssignale nicht durch die Autofluoreszenz endogener Chromophore ($< 700 \text{ nm}$) gestört werden.

[0076] Eine Fluoreszenzangiographie zum Vergleich von LuT2BET, Fluorescein und ICG wurde mit normalen NZW-Kaninchen durchgeführt. Normale Kaninchen ($n = 4$) erhielten nach intramuskulärer Sedation und Pupillendilatation eine intravenöse Injektion 1–10 $\mu\text{mol/kg}$ LuT2BET. Anschließend wurde sofort und bis zu zwei Stunden nach der Verabreichung von Texaphyrin, Fluorescein oder ICG eine umfassende Fundoskopie durchgeführt. Die Fluorescein- und die ICG-Angiographie sowie eine zusätzliche H&E-Histologie ergaben keine Hinweise auf normale Gewebeschädigungen, womit nachgewiesen ist, dass die Fluoreszenzangiographie mit Lutetium Texaphyrin sicher ist. In weiteren Studien wurden bei Albino-Kaninchen (NZW) mit Hilfe der Photokoagulation vaskuläre Läsionen, einschließlich Neovaskularisation, induziert. An diesen induzierten Läsionen wurde PDT mit LuT2BET durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass vaskuläre Verschlüsse, Bereiche mit geringerer Durchblutung und Bereiche mit Neovaskularisation identifiziert werden können, womit nachgewiesen ist, dass Texaphyrin ein wirksames Mittel in der Fluoreszenzangiographie ist. Die Ergebnisse zeigen auch, dass die induzierten vaskulären Läsionen durch PDT mit Texaphyrin geschlossen werden, womit nachgewiesen ist, dass Texaphyrin ein wirksames Mittel für die PDT abnormer Gefäßnetze im Auge ist. Somit sollte die selektive

Akkumulation von Lu(III)T2BET in Bereichen mit Neovaskularisation die Diagnose und die photodynamische Therapie von altersbedingter Makuladegeneration und anderen Störungen aufgrund von abnormen Gefäßnetzen erleichtern.

[0077] Farbstoffe. Lutetium Texaphyrin, Lu(III)T2BET, wurde in 5% Mannitol mit einer Konzentration von 2 mM gelöst. Mit Indocyanin-Grün (ICG, Cardio-Green®, Becton Dickinson and Company, Cockeysville, MD, USA) und Fluorescein (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA) wurden in Konzentrationen von 0,31 mg/kg bzw. 7,5 mg/kg Fluoreszenzangiographien durchgeführt. Alle Gaben erfolgten durch die Vene im Ohr.

[0078] Tiere. Die Studien wurden gemäß der Resolution zur Verwendung von Tieren in der Forschung der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) geplant und durchgeführt. Männliche New Zealand White Kaninchen mit einem Gewicht von 3 bis 4 kg wurden von R & R Rabbitry (Stanwood, WA, USA) erworben. Die Kaninchen erhielten während der gesamten Studie regelmäßig Purina Laboratory Rabbit Chow und Wasser ad Libitum. Jedes untersuchte Kaninchen wurde mit einer Mischung aus Ketamin (8,4 mg/kg) und Rompun (1,2 mg/kg), die über die Vene im Ohr verabreicht wurde, narkotisiert. Die Pupillen wurden mit Tropicamid (MYDRIACYL® 1%, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA) und 0,5% Proparacain (ALCAINE®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA) dilatiert, zur topischen Anästhesie wurde 10% Phenylephrin (AK-DILATE™, Akorn, Inc., Abita Springs, LA, USA) verwendet. Es wurden keine Maßnahmen zum Schutz der Tiere vor Umgebungslicht getroffen.

[0079] Fotografie. Fundus-Fotografien und Fluoreszenzangiogramme wurden mit der Kamera TOPCON™ 50VT aufgenommen, die an das Ophthalmic Imaging System (Ophthalmic Imaging System Inc., Sacramento, CA, USA) angeschlossen war. Die bildgebende Darstellung mit Lu-TeX wurde mit herkömmlichen Erregungs- und Interferenzfiltern durchgeführt. Die Erregung von ICG erfolgte bei 790–805 nm, die Fluoreszenzbestimmung bei 835 nm. Im Fluorescein-Protokoll wurde eine Erregung mit 465–490 nm, die Emission bei 520–530 nm angegeben. Zur Aktivierung der Farbstoffe wurde eine Xenon-Leuchte benutzt.

[0080] Induzierung der Neovaskularisation. Mit Hilfe eines Argon-Farbstoff-Lasers (Coherent Inc., Palo Alto, CA, USA) wurden in der rechten Makulanethaut von sieben Kaninchen Photokoagulationsverbrennungen hervorgerufen. Mit Licht von 577 nm und einer Spotgröße von 50 µm wurden durchschnittlich fünf Läsionen induziert, wobei die Energie so hoch war (typisch 450 mW), dass eine Blutung in die Retina verursacht wurde. Die Augen wurden sofort nach der Photokoagulation fotografiert 11–15 Tage nach der Photokoagulation wurden Fluorescein- und ICG-Angiogramme erstellt. Neovaskuläre Läsionen zeigten sofort nach der Injektion Hyperfluoreszenz gefolgt von austretender Flüssigkeit. Bei zwei Tieren wurde ein Gitter aus zehn Läsionen im Markstrahl induziert (Spotgröße 200 µm, 0,2 Sekunden mit einer Energie von 300 mW). Bei vier Kontrolltieren ohne induzierte Läsionen wurden Fluoreszenzangiogramme mit den jeweiligen Farbstoffen erstellt.

[0081] PDT-Protokoll. Die Tiere erhielten Lu(III)T2BET, 30 Minuten nach der Injektion wurde Laser-Licht von 488 nm, Spotgröße 1000 µm, mittels eines Spaltlampensystems auf jede Läsion gerichtet. Während der gesamten Prozedur, von vor der PDT bis nach der PDT, wurde eine Fluorescein-Angiographie durchgeführt.

[0082] Plasmaanalyse. Den Kaninchen wurde über die Vene im Ohr 1 µmol Lu(III)T2BET/kg injiziert und 15 min, 30 min, 3 h und 5 h nach der Verabreichung Blutproben genommen. Als Antikoagulationsmittel wurde EDTA benutzt. Die Plasmaproben (25 µl) wurden mit jeweils 10 mM Triton X100 (3 ml) vermischt und einer Fluoreszenzanalyse unterworfen. Die Fluoreszenzspektren wurden mit einem Instrument SLM 48000S ermittelt, die Erregung lag bei 450–480 nm, Emissionen wurden im Bereich 700–800 nm überwacht. Die In-vivo-Bindung von Lu(III)T2BET an Plasmaproteine und Lipoproteine von Kaninchen wurde mittels einer KBr Dichtegradienten-Ultrazentrifugation zur Fraktionierung der Protein-/Lipoproteinmischung mit anschließender Fluoreszenzspektroskopie zur Bestimmung der relativen Verteilung von Lu(III)T2EtET in Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL), Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und schweren Proteinen ermittelt.

[0083] Histologische Beurteilung. Die Augen wurden unter voll-narkose entfernt und in 10% gepuffertem Formalin fixiert. Die Kaninchen wurden anschließend durch eine Überdosis Pentobarbital (100 mg/kg) schmerzlos getötet. Die Gewebe wurden in Paraffin eingebettet und aufeinander folgende Schnitte, die alle 5 mm ab Augennittelpunkt genommen wurden, mit Hematoxylin und Eosin (H&E) zur Beurteilung unter dem Lichtmikroskop gefärbt.

[0084] **Fig. 2** zeigt ein LuT2BET-Angiogramm des rechten Auges eines NZW-Kaninchens sofort nach einer Injektion von 4 µmol/kg Lutetium Texaphyrin. Ungefähr zwei Wochen vor der Studie wurde im unteren äußeren Quadranten des Auges (dunkle Fläche ungefähr bei 4 Uhr) eine laserinduzierte Läsion verursacht, kurz vor dem Angiogramm wurde ein Netzhautgefäß im Markstrahl temporal zum blinden Fleck durch die fokale Anwendung von Licht eines Farbstoffpumpe-Argonlasers mit 577 nm verschlossen. Die Erregung betrug 500 nm (Bandbreite 50 nm) und der Filter für das Fluoreszenzbild war auf 750 nm abgestimmt (Bandbreite 10 nm).

[0085] In **Fig. 3** ist das LuT2BET-Angiogramm des Spätstadiums dargestellt. Im oberen linken Teil des Angiogramms ist ein verschlossenes retinales Gefäß und die gefärbte Gefäßwand zu erkennen, um einen relativ avaskulären Bereich im unteren rechten Teil des Angiogramms eine Neovaskularisation (die Läsion im unteren äußeren Quadranten aus **Fig. 2**).

[0086] Fluorescein-Angiogramme des Früh- und Spätstadiums sind in **Fig. 4** und **Fig. 5** dargestellt. Die ge-

schädigten und induzierten neovaskulären Läsionen zeigten sofort nach der Fluorescein-Injektion Hyperfluoreszenz gefolgt von erheblichem Flüssigkeitsaustritt (**Fig. 5**).

[0087] **Fig. 6** zeigt das ICG-Angiogramm der laserinduzierten neovaskulären Läsion (untere äußere Läsion, dieselbe Region wie in **Fig. 3**). Mit ICG ist eine amorphe Region zu erkennen, die mit LuT2BET bildgebend dargestellten Gefäße sind nicht erkennbar.

[0088] **Fig. 7** und **Fig. 8** zeigen Fluorescein-Angiogramme eines Kaninchenauges mit einer induzierten Läsion vor und nach der PDT mit LuT2BET.

[0089] Die LuT2BET-Konzentration in Kaninchenplasma nach einer intravenösen Injektion von 1 µmol/kg betrug nach 15 min 2,68 µg/ml, nach 30 min 1,79 µg/ml, nach 3 h 0,18 µg/ml und nach 5 h 0,12 µg/ml. Die relative In-vivo-Bindung von LuT2BET an Bestandteile des Plasmaproteins wurde mit Hilfe einer Dichtegradienten-Ultrazentrifugation beurteilt. Dabei war mehr Sensibilisator mit der HDL-Fraktion assoziiert (49%), im Vergleich dazu 40,5% mit schweren Proteinen und 10,5% mit dem LDL-Anteil.

[0090] Die Angiogramme mit ICG, Fluorescein und Lu(III)T2BET zeigten unterschiedliche Fluoreszenzmuster. Das retinale und choroidale Gefäßnetz des Kaninchens war in der LuT2BET-Angiographie deutlich zu erkennen. LuT2BET verdeutlichte experimentell induzierte retinale und choroidale Gefäßläsionen, wobei diese unterschiedliche Feinheiten des Färbungsmusters zeigten als mit Fluorescein oder ICG, was der verwendeten anderen Wellenlänge und wahrscheinlich auch der unterschiedlichen Bindungscharakteristik von LuT2BET entspricht. Fluorescein, ein kleines Molekül ohne Bindung an Plasmaelemente, war diffus in der gesamten Läsion vertreten, wobei es in der ischämischen/vernarbten Zone zu zentralen Verzerrungen kam. Indocyanin-Grün, das hauptsächlich an Albumin bindet, hat ein anderes Fluoreszenzmuster als Lu(III)T2BET. Lu(III)T2BET, das hauptsächlich an Lipoproteine und in gewissem Ausmaß an Albumin bindet, bewahrte mehr angiographische Information der restlichen vaskulären Anatomie. Diese drei Mittel zeigen unterschiedliche Merkmale ophthalmischer Krankheiten. Histologische Analysen ergaben keine Hinweise auf retinale Toxizität nach dem Fotografieren.

[0091] **Fig. 7** und **Fig. 8** zeigen Fluorescein-Angiogramme eines Kaninchenauges mit einer induzierten Läsion vor und nach der PDT mit LuT2BET. 30 Minuten nach der Injektion mit LuT2BET wurde Laser-Licht von 488 nm, Spotgröße 1000 µm, mittels eines Spaltlampensystems auf die Läsion gerichtet. Vor der PDT zeigte eine Fluoreszenzangiographie mit Fluorescein eine gewisse Hyperfluoreszenz im Frühstadium, was im Laufe der Zeit zu Flüssigkeitsaustritten führte (siehe **Fig. 7**). Nach der PDT zeigte das Fluorescein-Angiogramm Hyperfluoreszenz im Gefäß (**Fig. 8**), ein Anzeichen für eine geringere Durchblutung und damit für das Schließen des Gefäßes. Außerhalb des mittels PDT behandelten Gefäßes war die Fluoreszenz, die durch austretende Flüssigkeit hervorgerufen wurde, begrenzt (Vergleich von **Fig. 7** und **Fig. 8**).

[0092] Diese Studien bestätigen, dass Lu(III)T2BET als Kontrastmittel für die Augenangiographie, insbesondere für die Darstellung von retinalen und choroidalen Gefäßsystemen, und als ein photosensibilisierendes Mittel für die photodynamische Therapie vaskulärer Läsionen des Auges geeignet ist. Lu(III)T2BET zeigte das Füllen retinaler und choroidaler Gefäßnetze, Akkumulation und Fluoreszenz in Bereichen mit abnormen Gefäßnetzen wie einer laserinduzierten choroidalen Neovaskularisation der Choroidea und einer okklusiven Vasculopathie der Retina.

[0093] Nach PDT mit LuT2BET wurde ein Schließen der induzierten Läsionen beobachtet. Es wurden keine Schäden an umgebenden Gefäßen oder Geweben beobachtet. Außerdem wurden keine Schäden in normalen Kontrollchoroidea oder Kontrollgeweben der Retina beobachtet. Die PDT zeigt somit Selektivität, ein Vorteil gegenüber anderen Techniken wie beispielsweise der Laser-Photokoagulation.

[0094] Aufgrund von Unterschieden bei Löslichkeit, Partitionskoeffizient, Molekulargewicht, Proteinbindung und anderen Variablen liefert die Lu(III)T2BET-Angiographie andere Informationen als die, die mit den zwei am häufigsten verwendeten Kontrastmitteln, Na-Fluorescein und Indocyanin-Grün, erzielt werden. Außerdem hat Lu(III)T2BET eine relativ wirksamere Energiekopplungsfähigkeit als diese beiden Mittel. Lu(III)T2BET kann mit Vorteil nach einer Einfach- oder Mehrfachgabe sequenziell sowohl für die Angiographie als auch für PDT verwendet werden.

[0095] Die vorliegend beschriebenen und beanspruchten Verwendungen und Verfahren können angesichts der vorliegenden Beschreibung ohne unangemessene Versuche durchgeführt werden. Die erfindungsgemäßen Verwendungen und Verfahren sind zwar unter Bezugnahme auf bevorzugte Ausführungsformen beschrieben, für den Fachmann ist es jedoch offensichtlich, dass die vorliegend beschriebenen Verwendungen und Verfahren und die Schritte oder die Folge der Verfahrensschritte abgewandelt werden können, ohne dabei vom Konzept, dem Geist und dem Schutzzumfang der Erfindung abzuweichen. Genauer gesagt ist es offensichtlich, dass bestimmte Mittel, die sowohl chemisch als auch physiologisch verwandt sind, die vorliegend beschriebenen Mittel ersetzen können, wobei dieselben oder ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Alle diese ähnlichen, für den Fachmann offensichtlichen Substituenten und Abwandlungen fallen in den Geist, den Schutzzumfang und das Konzept der Erfindung gemäß den nachfolgenden Ansprüchen.

Patentansprüche

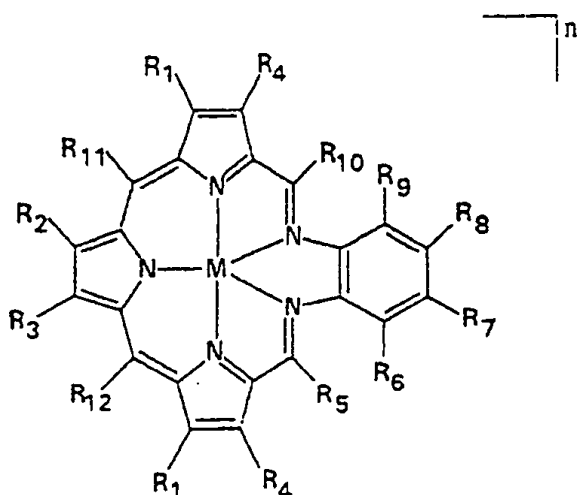
1. Verwendung eines photosensibilisierenden Texaphyrins bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Augenzustands eines Patienten, wobei der Augenzustand durch ein abnormes Gefäßnetz charakterisiert ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das photosensibilisierende Texaphyrin fluoreszierend ist und dass die Behandlung weiter zusammen mit der Beobachtung des Augenzustands des Patienten durch Beobachtung der Fluoreszenz des Texaphyrins erfolgt.

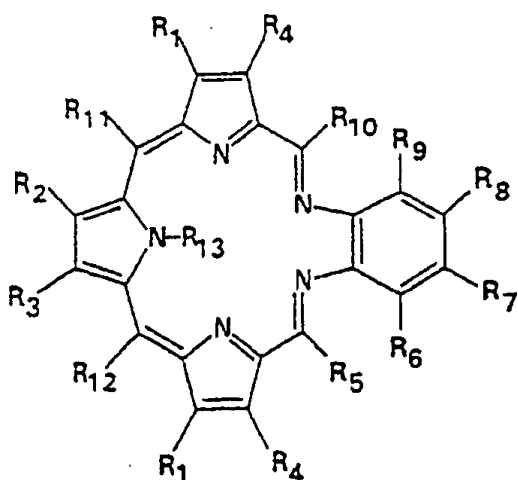
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Augenzustand ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Makuladegeneration, Glaukom, Neovaskularisation des Discus nervi optici oder der Retina, Pannus, Pterygium, choroidalen neovaskulären Gefäßnetzen, okulärem Histoplasiose-Syndrom, Myopie, entzündlichen Augenkrankheiten, Chororetinopathia centralis serosa, subretinaler neovaskulärer Membran oder durch Neoplasma induzierten neovaskulären Gefäßnetzen.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Augenzustand Makuladegeneration ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das photosensibilisierende Texaphyrin die Struktur I:



oder die Struktur II aufweist:



II

M ein diamagnetisches Metallkation ist;

R_1 - R_4 , R_7 und R_8 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halid, Hydroxyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Haloalkyl, Nitro, Formyl, Acyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Hydroxyalkenyl, Hydroxyalkinyl, Saccharid, Carboxyl, Carboxyalkyl, Carboxyamid, Carboxyamidalkyl, Amino, Aminoalkyl, ein gerichtetes Molekül, eine katalytische Gruppe oder ein Kuppler, wobei der an ein gerichtetes Molekül oder eine katalytische Gruppe gekoppelt ist;

R_6 und R_9 werden unabhängig voneinander aus den Gruppen bestehend aus R_1 - R_4 , R_7 und R_8 ausgewählt, mit der Einschränkung dass das Halid nicht Iodid ist und dass das Haloalkyl nicht Iodalkyl ist;

R_5 und R_{10} - R_{12} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Hydroxyalkenyl, Hydroxyalkinyl, Carboxyalkyl, Carboxyamid, Carboxyamidalkyl, Amino, Aminoalkyl, oder ein Kuppler, der an ein Saccharid, an ein gerichtetes Molekül oder eine katalytische Gruppe gekoppelt ist;

R_{13} ist Alkyl, Alkenyl, Oxyalkyl oder Hydroxyalkyl mit bis zu ungefähr Kohlenstoffatomen und einer Rotationsflexibilität um das erste gebundene Kohlenstoffatom herum; und

n ist eine ganze Zahl kleiner als oder gleich 5.

6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das photosensibilisierende Texaphyrin aus der Gruppe bestehend aus den Texaphyrienen A1-A108 aus Tabelle A und B ausgewählt ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das photosensibilisierende Texaphyrin an ein diamagnetisches Metallkation gebunden ist und dass das diamagnetische Metallkation Lu(III), La(III), In(III), Zn(II) oder Cd(II) ist.

8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das photosensibilisierende Texaphyrin an ein diamagnetisches Metallkation gebunden ist und dass das diamagnetische Metallkation Lu(III) ist.

9. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mit Licht mit einer Wellenlänge im Bereich von ungefähr 700 bis 800 Nanometer erfolgt.

10. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mit Licht mit einer Wellenlänge im Bereich von ungefähr 725 bis 740 Nanometer erfolgt.

11. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung des Weiteren ein paramagnetisches Texaphyrin aufweist.

12. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das photosensibilisierende Texaphyrin LuT2BET ist.

13. Verwendung eines nachweisbaren Texaphyrins bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Beobachtung eines Gefäßnetzes im Auge eines Patienten.

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das nachweisbare Texaphyrin fluoresziert und dass die Beobachtung mittels Fluoreszenz erfolgt.

15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das fluoreszierende Texaphyrin einen Metallkomplex mit Y(III), Lu(III) oder Gd(III) bildet.

16. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Erregungslicht zur Induzierung der Fluoreszenz eine Wellenlänge von ungefähr 400–500 nm hat.

17. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Erregungslicht zur Induzierung der Fluoreszenz eine Wellenlänge von ungefähr 700–800 nm hat.

18. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das nachweisbare Texaphyrin mit einem paramagnetischen Kation komplexiert ist und dass die Beobachtung durch Kernspintomographie erfolgt.

19. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Beobachtung mittels Röntgenbildern erfolgt.

20. Verwendung eines photosensibilisierenden fluoreszierenden Texaphyrins bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Beobachtung und Behandlung eines Augenzustands eines Patienten.

ten, wobei der Augenzustand durch ein abnormes Gefäßnetz charakterisiert ist, mit einem einzigen Mittel.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Texaphyrin in Form eines Bolus zur schnellen Infusion vorliegt.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

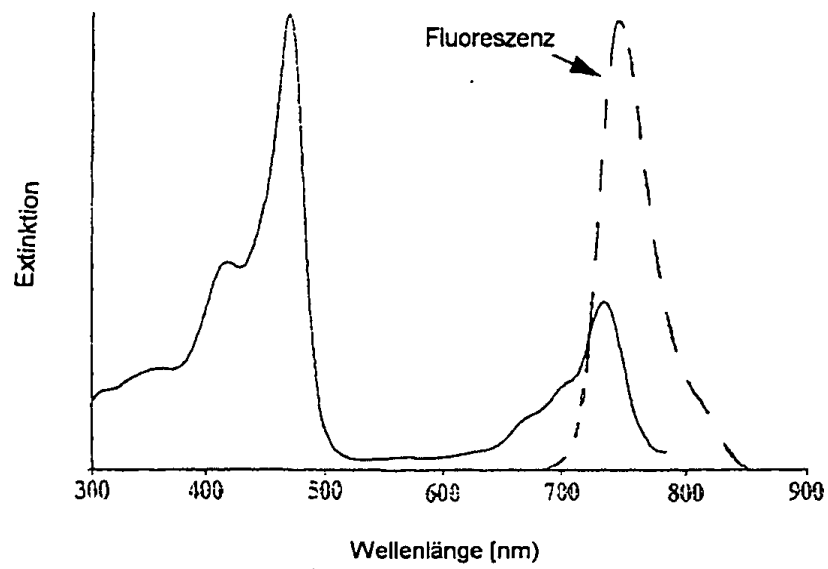


FIG. 1



FIG. 2

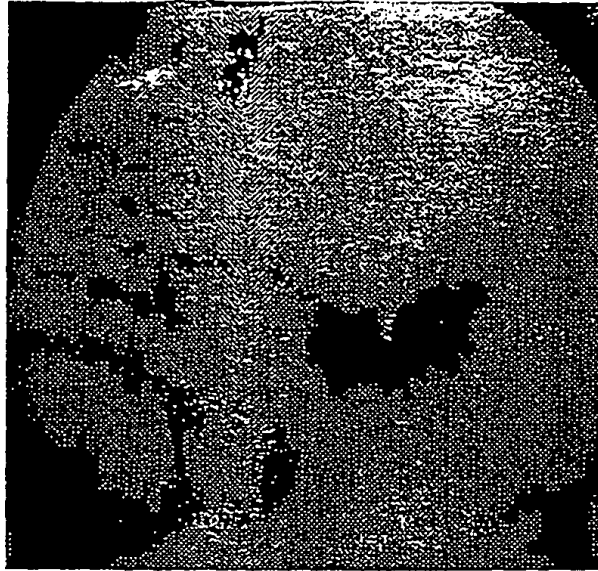


FIG. 3

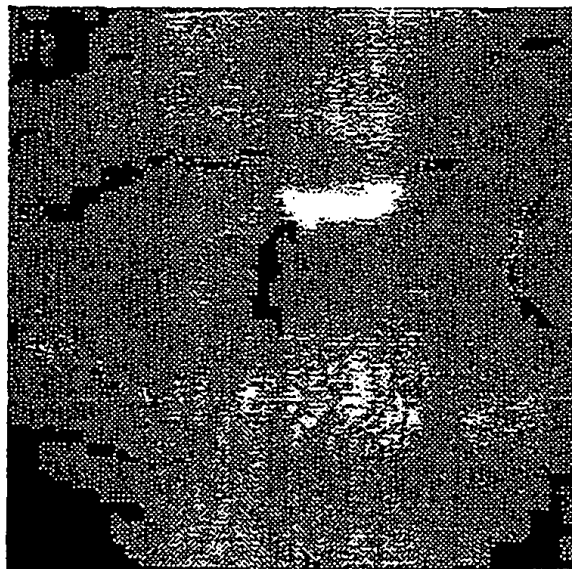


FIG. 4



FIG. 5

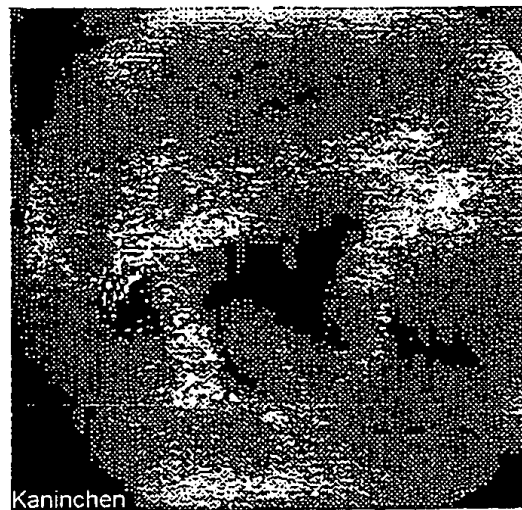


FIG. 6



FIG. 7

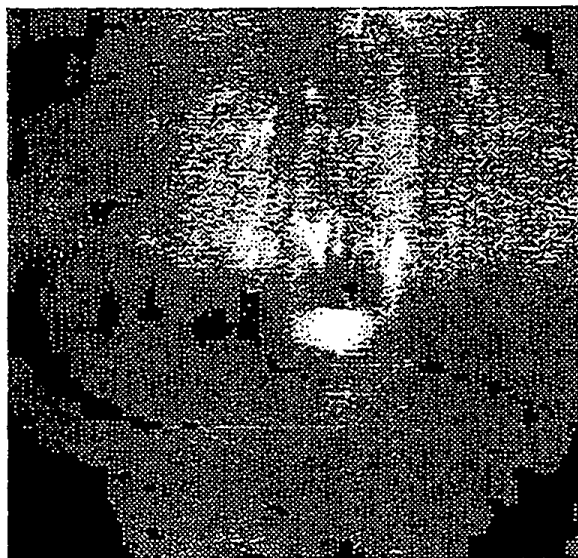


FIG. 8