

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 47/48, 41/00, 51/08, 49/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/32133 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Oktober 1996 (17.10.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/00644 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. April 1996 (12.04.96) (30) Prioritätsdaten: 195 14 088.5 13. April 1995 (13.04.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SINN, Hannsjörg [DE/DE]; Ahornweg 10, D-69118 Wiesloch (DE). SCHRENK, Hans- Hermann [DE/DE]; Mittelgasse, D-67278 Zeiskamm (DE). MAIER-BORST, Wolfgang [DE/DE]; Schlüsselweg 9, D- 69221 Dossenheim (DE). STEHLE, Gerd [DE/DE]; Kasseler Strasse 8, D-68305 Mannheim (DE). (74) Anwalt: HUBER, Bernard; Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: CONJUGATE FOR TREATING INFLAMMATORY, INFECTIOUS AND/OR SKIN DISEASES (54) Bezeichnung: KONJUGAT ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDUNGS-, INFektions- UND/ODER HAUTERKRANKUN- GEN (57) Abstract <p>A conjugate composed of an active substance and a native protein that is not recognised as a foreign protein by the body is used to prepare a medicament for treating and/or diagnosing inflammatory, infectious and/or skin diseases.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Konjugats aus einem Wirkstoff und einem nicht als körperfremd angesehenen, nativen Protein zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Diagnose von Entzündungs-, Infektions- und/oder Hauterkrankungen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

5

10

Konjugat zur Behandlung von Entzündungs-, Infektions- und/oder Hauterkrankungen

15

Die Erfindung betrifft ein Konjugat aus einem Wirkstoff und einem nicht als körperfremd angesehenen, nativen Protein zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Diagnose von Entzündungs-, Infektions- und/oder Hauterkrankungen.

20

Bisher werden zur Behandlung von Entzündungs-, Infektions- und Hauterkrankungen Arzneimittel verwendet, die in hohen Dosen, z.T. sogar mehrmals täglich, verabreicht werden. Desweiteren reichern sich diese Arzneimittel in vielen Geweben an. Somit stellen sie eine große Belastung für den Körper dar.

25

Aus DE-A-41 22 210 ist ein Konjugat aus einer tumoraktiven Verbindung und einem nicht als körperfremd angesehenen, nativen Protein bekannt. Dieses Konjugat wird zur Behandlung von Tumorerkrankungen verwendet.

30

Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, daß ein solches Konjugat auch zur Behandlung und/oder Diagnose von Entzündungs-, Infektions- und/oder Hauterkrankungen geeignet ist, ohne daß die Nachteile der bisher hierfür verwendeten Arzneimittel auftreten.

35

Erfindungsgemäß wird somit ein vorstehendes Konjugat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Diagnose von Entzündungs-, Infektions- und/oder Hauterkrankungen, wie Psoriasis, verwendet.

Der Ausdruck "Wirkstoff" umfaßt Verbindungen jeglicher Art, die zur Behandlung und/oder Diagnose von Entzündungs-, Infektions- und/oder Hauterkrankungen verwendet werden können. Beispiele solcher Verbindungen sind photoaktive Verbindungen und Chemotherapeutika. Beispiele photoaktiver Verbindungen sind Porphine, wie o-, n- und/oder p-Tetracarboxyphenylporphin, Chlorine, Bakteriochlorine, Phthalocyanine und Derivate davon. Die photoaktiven Verbindungen können ggf. ein Metall und/oder ein Metallion aufweisen. Beispiele von Chemotherapeutika sind Zytostatika und Antibiotika. Vertreter dieser sind z.B. Doxorubicin, Daunorubicin, Tetracycline, Antrachinon-2-carbonsäure, Carminsäure, Platinkomplexe und Methotrexat (MTX).

Vorstehende Verbindungen können nachweisbar markiert sein. Dies kann z.B. über eine radioaktive Substanz, wie Jod, erfolgen. Günstig ist es auch, wenn vorstehende Verbindungen eine Säurefunktion, z.B. eine Carboxylgruppe, aufweisen. Damit wird ihre Anbindung an das "Protein" erleichtert.

In einem erfindungsgemäß verwendeten Konjugat können eine oder mehrere vorstehender Verbindungen vorliegen. Bei mehreren, können diese gleich oder verschieden voneinander sein.

Der Ausdruck "Protein" umfaßt Proteine jeglicher Art, die sich eignen, an sie gebundene, vorstehende Verbindungen in Zellen oder Geweben anzureichern, die von vorstehenden Erkrankungen befallen sind. Beispiele solcher Proteine sind jene Proteine mit einem Molekulargewicht von bis zu 90 000 Dalton, wie Albumin, insbesondere humanes Serumalbumin (HSA), und Transferrin.

Erfindungsgemäß verwendete Konjugate können nach üblichen Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise kann die Herstellung nach dem in DE-A-41 22 210 beschriebenen Verfahren erfolgen.

Erfindungsgemäß verwendete Konjugate zeichnen sich dadurch aus, daß sie sich in Zellen und Geweben anreichern, die von entzündlichen Prozessen befallen

sind. Zur Behandlung solcher Prozesse reichen daher geringe Dosen dieser Konjugate aus, was die Belastung für den Körper minimiert. Somit eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Konjugate bestens zur Behandlung und/oder Diagnose von Entzündungs-, Infektions- und/oder Hauterkrankungen.

5

Kurze Beschreibung der Zeichnungen.

Fig. 1: zeigt den szintigraphischen Nachweis der Aufnahme von radioaktiv markiertem MTX-HSA in einer Entzündung.

10

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung:

Beispiel: Aufnahme von radioaktiv markiertem MTX-HSA in einer Entzündung am Bein einer Ratte.

15

In üblicher Weise wurde in einem Bein einer Ratte durch Injektion von Sephadexkügelchen eine Entzündung erzeugt. Anschließend wurde der Ratte das erfindungsgemäße, radioaktiv markierte Konjugat MTX-HSA, verabreicht. MTX-HSA wurde im entzündeten Bein, dem nicht entzündeten Bein (als Kontrolle) sowie der Herz- und der Leberregion szintigraphisch bestimmt.

20

Wie aus Figur 1 zu sehen ist, reichert sich das erfindungsgemäße Konjugat MTX-HSA im entzündeten Bein an.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung eines Konjugats aus einem Wirkstoff und einem nicht als körperfremd angesehenen, nativen Protein zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Diagnose von Entzündungs-, Infektions- und/oder Hauterkrankungen.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff eine photoaktive Verbindung oder ein Chemotherapeutikum ist.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das Chemotherapeutikum ein Zytostatikum oder ein Antibiotikum ist.
- 15 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei mehrere Wirkstoffe vorliegen.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Protein Albumin ist.

FIGUR 1: Szintigraphischer Nachweis der Aufnahme von radioaktiv markiertem MTX-HSA in einer Entzündung

