



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 14 869 T2** 2006.03.09

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 161 245 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 14 869.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE00/00357**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 911 536.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/50040**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **31.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.12.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **13.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.03.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/557** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**9900672 25.02.1999 SE**

(73) Patentinhaber:  
**Synphora AB, Uppsala, SE**

(74) Vertreter:  
**Klunker, Schmitt-Nilson, Hirsch, 80797 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:  
**STJERNSCHANTZ, Johan, S-752 24 Uppsala, SE;  
RESUL, Bahram, S-754 49 Uppsala, SE**

(54) Bezeichnung: **METHODE UND ZUSAMMENSTELLUNG ZUR PROPHYLAXE DER NARBENBILDUNG BEI GLAU-  
KOMATÖSEN FILTRATIONSBLASEN UND DRAINAGEFISTELN**

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

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verhinderung von Narbenbildung in der während einer Glaukomoperation erzeugten Drainagefistel und subkonjunktivalen Blase.

### Hintergrund der Erfindung

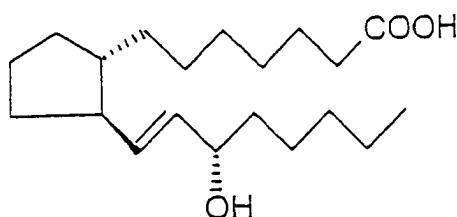
**[0002]** Ein Glaukom ist eine Augenstörung, die durch einen erhöhten intraokulären Druck, eine Aushöhlung der Sehnerven-Papille und einen allmählichen Verlust des Gesichtsfelds gekennzeichnet ist. Es ist allgemein bekannt, dass ein abnorm hoher intraokulärer Druck für das Auge schädlich ist, und es gibt klare Anzeichen dafür, dass bei einem Glaukom der intraokuläre Druck der wichtigste Faktor ist, der degenerative Veränderungen in der Netzhaut und in der Sehnerven-Papille verursacht. Der genaue pathophysiologische Mechanismus des Weitwinkelglaukoms ist jedoch noch unbekannt. Unbehandelt kann ein Glaukom zu Blindheit führen, wobei der Verlauf der Krankheit typischerweise langsam mit einem fortschreitenden Verlust der Sehkraft ist.

**[0003]** Der intraokuläre Druck wird durch die Produktions- und Abfluß-Rate von wässriger Flüssigkeit im vorderen Teil des Auges bestimmt. Die wässrige Flüssigkeit wird durch die ziliaren Prozesse hinter der Iris produziert. Sie fließt dann durch die Pupille in die vordere Kammer und tritt normalerweise durch das Balkennetzwerk und den Schlemm-Kanal aus dem Auge aus. Bei einem Weitwinkelglaukom ist jedoch der Widerstand gegen Ausfließen von wässriger Flüssigkeit erhöht, was den intraokulären Druck zum Ansteigen veranlaßt. Der intraokuläre Druck bei Menschen beträgt normalerweise um 12 bis 21 mmHg.

**[0004]** Bei höheren Drücken gibt es ein erhöhtes Risiko, dass das Auge geschädigt werden kann. Bei einer bestimmten Form des Glaukoms, nämlich dem Niederdruckglaukom, kann jedoch eine Schädigung bei intraokulären Drücken, die als innerhalb des normalen physiologischen Bereichs betrachtet werden, auftreten. Die entgegengesetzte Situation ist auch bekannt, d. h. einige Individuen können einen abnorm hohen intraokulären Druck ohne irgendwelche manifesten Mängel im Gesichtsfeld oder an der Sehnerven-Papille zeigen. Derartige Zustände werden üblicherweise als okuläre Hypertonie bezeichnet.

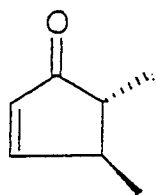
**[0005]** Ein Glaukom kann mittels Arzneimitteln, Laser oder mittels einer Operation behandelt werden. Üblicherweise wird eine Operation nur angewendet, wenn Behandlungen mit Arzneimitteln und Laser nicht länger ausreichend wirksam sind. Eine relativ neue ärztliche Behandlung von Glaukomen umfaßt die Verwendung von Prostaglandinen, die topisch am Auge angewendet werden und den intraokulären Druck verringern, indem sie das Ausfließen von wässriger Flüssigkeit steigern. Zwei derartige Glaukom-Arzneimittel auf Prostaglandin-Basis werden gegenwärtig in vielen Ländern vermarktet, d. h. Latanoprost (Xa-latan®) und Isopropylunoproston (Rescula®), und werden klinisch umfangreich verwendet. Die Verwendung von Prostaglandinen und Derivaten ist in mehreren Patenten und Patentanmeldungen beschrieben, z. B. in US 4 599 353 (Bito), US 4 952 581 (Bito), WO89/03384 (Stjerschantz und Resul), WO 96/09055 (Stjerschantz und Resul), EP 170258 (Cooper), EP 253094 (Goh) und EP 308135 (Ueno). Zusätzlich zu diesen Patenten und Patentanmeldungen wurde während der letzten Jahre eine große Anzahl neuer Patentanmeldungen eingereicht. Allen diesen Patenten und Patentanmeldungen gemeinsam ist, dass sie die Verwendung von Prostaglandinen zur Verringerung des intraokulären Drucks ohne Operation beschreiben.

**[0006]** Die Prostaglandine sind Fettsäuren, die üblicherweise von den Vorläufern Eicosatriensäure, Eicosatetraensäure und Eicosapentaensäure durch Stoffwechselschritte unter Beteiligung von Oxidation abgeleitet sind. Natürlich vorkommende Prostaglandine haben typischerweise die unten angegebene allgemeine Struktur:

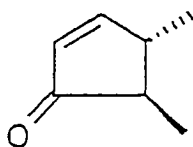


**[0007]** Die Prostaglandine tragen also einen Cyclopentan-Ring, an den zwei Kohlenstoffketten gebunden sind, wobei die obere Kette üblicherweise die alpha-Kette genannt wird und die untere Kette üblicherweise die omega-Kette genannt wird. Die Prostaglandine werden in Abhängigkeit von der Struktur und den Substituenten an dem Cyclopentan-Ring in die Untergruppen A, B, C, D, E, F, G, H, I und J eingeteilt. Die Prostaglandine, die bei der vorliegenden Erfindung von besonderem Interesse sind, gehören zu den Untergruppen A und J, und

ihre Cyclopentan-Ring-Konfiguration ist unten angegeben:



PGA



PGJ

**[0008]** Die alpha-Kette ist eine aliphatische Kette mit sieben Kohlenstoffen mit Carboxy-Abschluß, während die omega-Kette eine aliphatische Kette mit acht Kohlenstoffen mit Methyl-Abschluß ist. Abhängig von der Anzahl an Doppelbindungen in diesen Ketten werden Indizes von 1 bis 3 vergeben. Bei Prostaglandinen mit Index 1, z. B.  $\text{PGA}_1$ , liegt die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffen 13 und 14 in der omega-Kette. Bei Prostaglandinen mit Index 2, z. B.  $\text{PGJ}_2$ , liegt eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffen 5 und 6 in der alpha-Kette, und bei Prostaglandinen mit Index 3 schließlich liegt eine dritte Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffen 17 und 18 in der Omega-Kette. Alle natürlich vorkommenden Prostaglandine tragen außerdem eine Hydroxyl-Gruppe am Kohlenstoff 15.

**[0009]** Für Glaukom-Operationen wurden viele verschiedene Techniken beschrieben. Alle Techniken zielen jedoch darauf ab, eine kleine Drainagefistel zu schaffen, dass die wässrige Flüssigkeit das Auge in der Nähe des Balkennetzwerks verläßt. So kann die wässrige Flüssigkeit das Balkennetzwerksgewebe am Schlemm-Kanal, der beim Weitwinkelglaukom üblicherweise verstopft ist, umgehen. Die Flüssigkeit wird in eine Filtrationsblase unterhalb der Konjunktiva außerhalb des Auges geleitet. Die am gängigsten ausgeführte Operationstechnik wird Trabekulektomie genannt und führt üblicherweise zu einer zufriedenstellenden Druckverringerung des Auges. Eine sehr übliche Komplikation ist jedoch die Bildung von Narbengewebe in der Filtrationsblase, was die Drainagekapazität des durch Operation erzeugten Filtrationssystems verringert. Die Narbenbildung liegt hauptsächlich an der Vermehrung und erhöhten Aktivität von Fibroblasten. Folglich beginnt der intraokuläre Druck mit der Zeit zu pathologischen Niveaus zurückzukehren. Üblicherweise tritt die Vernarbung mehrere Monate bis Jahre nach der Operation auf, und die Verwendung mitosehemmender Mittel wie 5-Fluoruracil und Mitomycin C während der Operation verbessert die Operationsergebnisse. Mitomycin C und 5-Fluoruracil sind jedoch sehr toxische Verbindungen mit schmaler therapeutischer Breite und schwierig klinisch zu verwenden. Späte Komplikationen wie konjunktivale Löcher können sich nach der Verwendung von z. B. Mitomycin C ergeben. Daher gibt es einen Bedarf an besseren und sichereren Arzneimitteln, die als eine Ergänzung des Operationsverfahrens zu verwenden sind, um die Vernarbung des durch die Operation erzeugten Filtrationssystems zu verhindern.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0010]** Die obigen Probleme, die mit der Glaukomoperation verbunden sind, werden nun durch die vorliegende Erfindung, wie sie in den angefügten Ansprüchen definiert ist, gelöst. Die Erfindung basiert auf der unerwarteten Entdeckung, dass Prostaglandine des Typs A und J hochgradig wirksam bei der Verhinderung von Narbenbildung, die typischerweise nach einer Glaukomoperation auftritt, sein können und dass die Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, und die beschriebenen Verfahren Vorteile gegenüber den bisher bekannten Zusammensetzungen und Verfahren haben.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0011]** Die vorliegende Erfindung wird unten unter Bezugnahme auf die angefügten Zeichnungen beschrieben, in denen

**[0012]** [Fig. 1](#) die chemischen Strukturen der getesteten Verbindungen, Prostaglandin  $\text{A}_1$ , Prostaglandin  $\text{A}_2$ , Prostaglandin  $\text{J}_2$  ( $\text{PGJ}_2$ ) und 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin  $\text{J}_2$  ( $^{15\Delta}\text{PGJ}_2$ ), zeigt;

**[0013]** [Fig. 2](#) die Extinktion bei 595 nm (Maß für die Zellenzahl) als eine Funktion der Konzentration (aufgetragen als negativer Logarithmus) der Testverbindungen  $\text{PGA}_1$  und  $\text{PGA}_2$  zeigt,

**[0014]** [Fig. 3](#) die Extinktion bei 595 nm (Maß für die Zellenzahl) als eine Funktion der Konzentration (aufgetragen als negativer Logarithmus) der Testverbindungen  $\text{PGJ}_2$  und 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin  $\text{J}_2$  ( $^{15\Delta}\text{PGJ}_2$ ) zeigt,

**[0015]** [Fig. 4](#) den intraokulären Druck in den operierten, mit Vehikulum behandelten Augen und in den Kontrollaugen von Kaninchen nach Trabekulektomie-Operation während vier Monaten zeigt, und

**[0016]** [Fig. 5](#) den intraokulären Druck in operierten, mit  $\text{PGA}_2$ -IE-behandelten Augen und in den Kontrollaugen von Kaninchen nach Trabekulektomie-Operation während vier Monaten zeigt.

#### Beschreibung

**[0017]** Von den Erfindern der vorliegenden Erfindung durchgeführte Experimente haben gezeigt, dass spezielle Prostaglandine eine deutliche mitosehemmende Wirkung auf menschliche Fibroblasten in Kultur haben. Tatsächlich scheinen diese Prostaglandine bei hohen Konzentrationen sogar zytotoxische Wirkungen auszuüben, wobei sie Fibroblasten abtöten. Folglich wird eine topische Behandlung des Auges mit solchen Prostaglandinen nach der Operation die Vernarbung der Filtrationsblase und anderer Teile des KammerSystems verhindern und auf diese Weise helfen, den intraokulären Druck auf einem gewünschten verringertem Niveau zu halten.

**[0018]** Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung werden Prostaglandine des Typs A und J zur Glaukombehandlung nach einer Kammeroperation, insbesondere einer Trabekulektomie, verwendet, indem sie die Vermehrung von Fibroblasten in dem KammerSystem verhindern. Das Verfahren umfaßt das in Berührung bringen der Oberfläche des Auges einschließlich der Filtrationsblase mit einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung, die ein Prostaglandin des Subtyps A oder J enthält. Die Zusammensetzung enthält üblicherweise 0,1 – 500 µg, insbesondere 1 – 30 µg, des Wirkstoffs pro Anwendung. Die Zusammensetzung wird 1 – 3 mal täglich oder nur jeden zweiten Tag oder einmal pro Woche oder möglicherweise mit Unterbrechungen, z. B. einen Monat lang und danach einige Monate später wieder einen Monat lang, etc., topisch am Auge angewendet.

**[0019]** Das Prostaglandin-Derivat wird mit einem an sich bekannten, ophthalmologisch verträglichen Vehikulum gemischt. Zu Vehikeln, die zur Herstellung von Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, gehören wässrige Lösungen, z. B. physiologische Kochsalzlösung, Öllösungen, Cremes und Salben. Das Vehikulum kann außerdem ophthalmologisch verträgliche Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid, Einschlusskomplexe wie Cyclodextrine, grenzflächenaktive Mittel, z. B. Polysorbat 80, und Liposome enthalten. Polymere, beispielsweise Methylcellulose, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon und Hyaluronsäure können ebenfalls verwendet werden; diese können zur Erhöhung der Viskosität benutzt werden. Außerdem ist es auch möglich, lösliche oder unlösliche Arzneimiteileinsätze zu verwenden.

**[0020]** Eine Ausführungsform der Erfindung umfaßt ophthalmologische Zusammensetzungen zur Behandlung von Glaukomen nach Trabekulektomie zur Verhinderung der Vernarbung des Filtrationssystems, die eine wirksame Menge eines Prostaglandins des Typs A oder J und einen ophthalmologisch verträglichen Träger enthalten. Die wirksame Menge weist üblicherweise eine Dosis von etwa 0,1 – 500 µg in etwa 10 – 50 µl der Zusammensetzung auf.

**[0021]** Gemäß einer anderen Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung eines Prostaglandin-Analogen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Glaukombehandlung nach einer Fistelbildungsoperation zur Verhinderung von Narbenbildung in dem Filtrationssystem.

**[0022]** Es sollte betont werden, dass die vorliegende Erfindung nicht darauf abzielt, Weitwinkelglaukom durch Verwendung von Prostaglandinen des Typs A und J wegen der den intraokulären Druck verringernden Wirkung dieser Prostaglandine ohne Operation zu behandeln, eine Erfindung, die z. B. in dem US-Patent 4 883 819 (Bito) beschrieben ist, sondern einzig darauf, die Narbenbildung zu verhindern, die in der Filtrationsblase und Fistel, die durch eine Operation erzeugt wurden, auftritt.

#### Beispiele

**[0023]** Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht:

**[0024]** Die folgenden Prostaglandine, erworben von Cayman Chemicals Ann Arbor, Michigan, USA, und von Biomol Feinchemikalien GmbH, Hamburg, Deutschland, wurden in den Experimenten verwendet: Prostaglandin  $A_1$  ( $\text{PGA}_1$ ), Prostaglandin  $A_2$  ( $\text{PGA}_2$ ), Prostaglandin  $J_2$  ( $\text{PGJ}_2$ ) und 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin  $J_2$  ( $15\text{-}\Delta^{12,14}\text{-PGJ}_2$ ). Die chemischen Strukturen der Testverbindungen sind in [Fig. 1](#) dargestellt. Alle Testverbindungen wurden bei  $-20^\circ\text{C}$  aufbewahrt, und jeden zweiten Tag wurden frische Lösungen, die die geeigneten Konzentrationen der Testverbindungen enthielten, hergestellt. Die Testverbindungen wurden zu Beginn in

Ethanol gelöst und dann in dem Kulturmedium verdünnt.

**[0025]** Menschliche Fibroblasten wurden bei Durchgang 22 – 24 verwendet. Das Kulturmedium bestand aus DMEM mit 10% fetalem Kälberserum und 50 µg/ml Gentamycin. Etwa 10.000 Zellen wurden in jeder Mulde von 48 Mulden-Mikrotiterplatten angesetzt. Das Gesamtvolumen an Kulturmedium war etwa 250 µl/Mulde. Die Zellen wurden bei 37°C mit befeuchteter Luft mit 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Das Kulturmedium wurde jeden zweiten Tag gewechselt und gleichzeitig wurde neues, frisch hergestelltes Prostaglandin zu dem Medium zugegeben. Die Testverbindungen wurden bei mehreren Konzentrationen in dem Bereich von 10<sup>-6</sup> bis 10<sup>-3</sup> mol/l untersucht. Vorabstudien zeigten an, dass niedrigere Konzentrationen als 10<sup>-6</sup> M keine Wirkung hatten. Die Konzentrationen in den die Ergebnisse darstellenden Figuren sind als der negative Logarithmus ausgedrückt. Das Kulturmedium alleine diente als Kontrolle. Nach 5 – 7 Tagen Kultur wurde das Experiment durch Fixierung der Zellen in 1% Glutaraldehyd beendet. Die Zellen wurden dann mit 0,1% Kristallviolett gefärbt und das Färbemittel wurde mit 2,5% Natriumlaurylsulfat herausgespült. Die Extinktion der gefärbten Lösungen wurde spektrophotometrisch bestimmt. Jedes Experiment wurde mindestens doppelt durchgeführt.

**[0026]** Die Ergebnisse, der Experimente sind in den [Fig. 2 – Fig. 3](#) dargestellt. Es ist zu sehen, dass alle Testverbindungen, PGA<sub>1</sub>, PGA<sub>2</sub>, PGJ<sub>2</sub> sowie 15-Deoxy-Δ<sup>12,14</sup>-PGJ<sub>2</sub>, die Zellenanzahl der Kulturen wirkungsvoll verringerten, wie durch die Abnahme an Kristallviolett-Extinktion gezeigt ist. Die Kontrollmulden (ohne Prostaglandin) zeigten Extinktionen ähnlich der niedrigsten getesteten Konzentration der Testverbindungen (in den Figuren nicht gezeigt). Obwohl alle Testverbindungen dieselbe absolute Wirksamkeit bei der Verringerung der Zellenanzahl zeigten, schien PGA<sub>2</sub> die wirksamste zu sein und zeigte einen EC<sub>50</sub>-Wert von etwa -5,5 logarithmischen Einheiten entsprechend etwa 3 × 10<sup>-6</sup> mol/l. Der entsprechende Wert von PGJ<sub>2</sub> war etwa -4,75 logarithmische Einheiten entsprechend etwa 2 × 10<sup>-5</sup> mol/l, während die Werte der beiden anderen Prostaglandin-Analogen deutlich höher waren.

**[0027]** Konzentrationen in dem Bereich von 10<sup>-5</sup> – 10<sup>-4</sup> mol/l können in der Filtrationsblase unter der Konjunktiva in vivo erreicht werden, und da diese Konzentrationen in vitro eine deutliche Wirkung hatten, ist es sehr wahrscheinlich, dass selbst niedrigere Konzentrationen der Testverbindungen eine vorteilhafte antiproliferative Wirkung auf die Fibroblasten in der Filtrationsblase ausüben würden. So scheinen Prostaglandine mit der allgemeinen Struktur von Cyclopentenon wie PGA's und PGJ's eine deutliche antiproliferative und tatsächlich zytotoxische Wirkung in Abhängigkeit von der Konzentration zu haben, und diese Eigenschaft dieser Prostaglandine kann klinisch verwendet werden, um die Vernarbung der Filtrationsblase nach einer Glaukomoperation zu verhindern.

**[0028]** Während des Prioritätsjahres wurden zwei Reihen von in vivo-Experimenten an Kaninchen durchgeführt. In der ersten Reihe von Experimenten wurde demonstriert, dass der intraokuläre Druck nach modifizierter Trabekulektomie-Operation während topischer Behandlung mit PGA<sub>2</sub>-Isopropylester (PGA<sub>2</sub>-IE)-Augentropfen auf einem verringertem Niveau gehalten wird, und in der zweiten Reihe von Experimenten wurde gezeigt, dass Cyclopentenon-Prostaglandine zusätzlich zu der antiproliferativen Wirkung auch eine deutliche entzündungshemmende Wirkung am Auge haben, was nach einer Glaukomoperation vorteilhaft ist.

Erhaltung des intraokulären Drucks auf einem verringertem Niveau nach Glaukomoperation durch Cyclopentenon-Prostaglandin-Behandlung

**[0029]** Zehn erwachsene weiße Neuseeland-Kaninchen wurden einer modifizierten einseitigen Trabekulektomie-Operation unterzogen und wurden nach einem klinischen Protokoll etwa einen Monat lang postoperativ mit Corticosteroiden und Mydriatica behandelt. Beginnend an demselben Tag, an dem die Operation durchgeführt wurde, wurde das operierte Auge bei fünf Tieren zusätzlich vier Monate lang zweimal täglich mit PGA<sub>2</sub>-IE-Augentropfen (10 µg/Dosis) behandelt, während bei den anderen fünf Tieren das operierte Auge für dieselbe Zeitdauer nur mit Vehikulum behandelt wurde. Der intraokuläre Druck wurde während der gesamten Behandlungsdauer mindestens jede zweite Woche gemessen. Die Ergebnisse sind in den [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) angegeben und demonstrieren, dass der intraokuläre Druck des operierten Auges bei allen Tieren während der Behandlungsdauer auf einem niedrigeren Niveau gehalten wurde als in dem kontralateralen (nicht operierten) Kontrollauge. Im Lauf der Zeit jedoch gab es eine klare Tendenz in Richtung einer besseren Aufrechterhaltung des intraokulären Drucks auf einem verringerten Niveau nach der Operation bei den mit PGA<sub>2</sub>-IE behandelten Tieren als bei den Vehikulum-Kontrolltieren. Aus [Fig. 4](#) ist offensichtlich, dass der Unterschied im intraokulären Druck zwischen den mit Vehikulum behandelten operierten und den Kontrollaugen im Laufe der Zeit stetig abnahm, was ziemlich entgegengesetzt zu dem Unterschied im intraokulären Druck zwischen den mit PGA<sub>2</sub>-IE behandelten operierten und den Kontrollaugen in [Fig. 5](#) ist. So scheint es, dass sich selbst während dieser kurzen Behandlungsdauer (4 Monate) ein Unterschied im Niveau der Verringerung des intraokulä-

ren Drucks zwischen den mit PGA<sub>2</sub>-IE behandelten und den mit Vehikulum behandelten operierten Augen manifestiert, und am Ende der Behandlungsdauer war der Unterschied in der Verringerung des intraokulären Drucks statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 1). Es ist auch offensichtlich, dass die PGA<sub>2</sub>-IE-Behandlung keine nachteiligen Wirkungen am Auge hatte, da es während der Behandlungsdauer keine Anzeichen einer lokalen Entzündung oder eines erhöhten intraokulären Drucks gab, die der Verwendung des Prostaglandin-Analogen zugeschrieben werden könnten.

Tabelle 1. Intraokulärer Druck am Ende der viermonatigen Behandlungsdauer nach der Operation. Die operierten Augen erhielten PGA<sub>2</sub>-IE oder Vehikulum, die Kontrollaugen erhielten keine Behandlung

Behandlungsgruppe	n	operiertes Auge (mmHg)	Kontrollauge (mmHg)	Unterschied (mmHg)
PGA <sub>2</sub> -IE	5	17,2±2,9	21,0±2,4	3,8±1,0*
Vehikulum	5	19,8±1,5	20,8±1,6	1,0±0,3

\*)  $p < 0,05$  bei Vergleich mit der Vehikulum-Gruppe

#### Entzündungshemmende Wirkung von Cyclopentenon-Prostaglandinen am Auge

**[0030]** Zehn erwachsene weiße Neuseeland-Kaninchen wurden an einem Auge einer extrakapsulären Linsenentfernung unterzogen, um die Wirkung von PGA<sub>2</sub>-IE auf postoperative Entzündung zu untersuchen. Die Linsenentfernung wurde als ein Modell verwendet, da diesem Vorgang immer gewisse entzündliche Veränderungen folgen. Bei jedem Tier wurde das kontralaterale Auge als ein unbehandeltes Kontrollauge verwendet. Die operierten Augen erhielten etwa einen Monat lang eine postoperative Routinebehandlung mit Corticosteroiden und Mydriatica. Ab dem Tag nach der Operation und für insgesamt vier Monate wurden fünf der Tiere am operierten Auge zweimal täglich mit PGA<sub>2</sub>-IE-Augentropfen behandelt (10 µg/Dosis), während das kontralaterale (nicht operierte) Kontrollauge keine Behandlung erhielt. Die anderen fünf Tiere wurden für die gleiche Zeitdauer zweimal täglich nur mit dem Vehikulum behandelt. Überraschenderweise wurde gefunden, dass während der viermonatigen Behandlungsdauer nur eines der Tiere, die PGA<sub>2</sub>-IE erhielten, Anzeichen einer deutlichen Entzündung zeigte, während die meisten der Tiere in der Vehikulum-Gruppe wiederholt Anzeichen von intraokulärer Entzündung zeigten. Die Anzeichen für Entzündung umfaßten Pupillenverengung, Irishyperämie, Rötung und Fibrinansammlung in der vorderen Kammer, und diesen Tieren mußte eine zusätzliche entzündungshemmende Arzneimittelverabreichung gegeben werden. So hatte PGA<sub>2</sub>-IE eine bemerkenswerte entzündungshemmende Wirkung am Auge. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2. Anzahl an Tieren, die zwei und vier Monate nach der Operation eine Entzündung des operierten Auges zeigten.

Behandlungsgruppe	Behandlungszeit nach der Operation			
	2 Monate		4 Monate	
	normal	entzündet	normal	entzündet
Vehikulum	0	5	1	4
PGA <sub>2</sub> -IE	3	2*	4	1

\*) eines nur leicht entzündet

**[0031]** Da bekannt ist, dass eine Entzündung, die auch in der Filtrationsblase nach einer Trabekulektomie-Operation auftritt, Fibroblasten-Vermehrung und Vernarbung einleitet, ist eine verringerte Entzündung vorteilhaft dafür, die Filtrationsblase funktionstüchtig zu halten.

**[0032]** Dementsprechend können Prostaglandine der Subtypen A und J verwendet werden, um eine Narbenbildung der Filtrationsblase und Drainagefistel nach einer Glaukomoperation zu verhindern. Bei der Erläuterung haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung vier verschiedene Cyclopentenon-Prostaglandine verwendet, aber es können auch andere Analogen der Cyclopentenon-Prostaglandine A und J eingesetzt werden. Solche Analogen umfassen z. B. 16,16-Dimethyl-PGA<sub>1</sub>,  $\Delta^7$ -PGA<sub>1</sub> und 16,16-Dimethyl-PGA<sub>2</sub> sowie PGJ<sub>1</sub>,

$\Delta^{12}\text{PGJ}_1$  und  $\Delta^{12}\text{PGJ}_2$ . Es gibt auch andere Typen von Derivaten von Prostaglandin A und J, die aus der Literatur bekannt sind und die offensichtliche Kandidaten dafür sind, gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet zu werden. Eine solche Gruppe stellen Derivate dar, die eine mit einem aromatischen oder nicht-aromatischen Ring substituierte omega-Kette haben, wie sie in der PCT-Anmeldung SE89/00475 offenbart sind. Auch an der alpha-Kette modifizierte Prostaglandine des Typs A und J können verwendet werden. Die alpha-Kette kann gerade oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein, mit oder ohne Carbonsäure-, Ester-, Amid-, Alkohol- oder Ether-Baueinheiten. Die Kette kann auch einen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring enthalten.

**[0033]** Zusätzlich zu dem obigen haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung kürzlich gefunden, dass Prostaglandine, die einen Hydroxyl-Substituenten am Kohlenstoff 18 – 20 tragen, keine oder wenig reizende Wirkung zeigen. Derartige Abwandlungen von Cyclopentenon-Prostaglandinen können bei den Substanzen gemäß der vorliegenden Erfindung ebenfalls verwendet werden.

**[0034]** PGA und PGJ oder ihre Analogen können zu lipophileren Substanzen und/oder stabileren Substanzen abgewandelt werden, z. B. durch Umwandlung der Säure-Baueinheit in Alkohol, Ether, Amid oder Ester. Derartige Ester, die klinisch verwendet werden können, umfassen z. B. Alkylester mit 1 – 10 Kohlenstoffatomen und insbesondere kurze Alkylester, z. B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und zyklische Ester wie Benzyl.

**[0035]** Die Prostaglandin-Verbindungen und ihre Ester oder Derivate sollten in einem geeigneten ophthalmologisch verträglichen Vehikulum verwendet werden. Zu solchen Vehikeln gehören, wie vorher beschrieben, wässrige Lösungen und Öllösungen sowie Cremes und Salben. Das Vehikulum kann löslich machende Substanzen und Stabilisatoren wie Cyclodextrine, Mizellensysteme, Nanopartikel, Polymere und verschiedene Systeme mit langsamer Freisetzung enthalten. Die Vehikel können Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidin, Thiomersal, Parabenzoesäure und andere Verbindungen mit zufriedenstellender antimikrobieller Aktivität enthalten oder nicht.

**[0036]** Folglich sollte das Prostaglandin vom Typ A oder J für eine unterschiedliche Zeitdauer topisch am Auge verwendet werden, um nach einer Glaukomoperation eine Narbenbildung in der Filtrationsblase und Drainagefistel zu verhindern. Eine solche Behandlung kann kontinuierlich oder mit Unterbrechungen sein, und es kann auch notwendig sein, die Arzneimittelverabreichung nur für eine relativ kurze Zeitdauer unmittelbar nach der Operation zu verwenden. Die Erfindung wurde zwar im Hinblick auf ihre bevorzugten Ausführungsformen, die die beste gegenwärtig den Erfindern bekannte Art darstellen, beschrieben, aber es versteht sich, dass verschiedene Veränderungen und Abwandlungen, wie sie für einen Durchschnittsfachmann auf diesem Gebiet offensichtlich sind, durchgeführt werden können, ohne vom Umfang der Erfindung, wie sie in den hier angefügten Ansprüchen dargelegt ist, abzuweichen.

### Patentansprüche

1. Verwendung einer Zusammensetzung, die ein Prostaglandin des Subtyps A oder J enthält, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verhinderung von Narbenbildung in der Filtrationsblase und der Drainagefistel nach an einem menschlichen Auge durchgeführter Glaukomoperation.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin PGA oder ein Derivat davon ist.

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin  $\text{PGA}_2$  oder ein Derivat davon ist.

4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $\text{PGA}_2$  ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin PGJ oder ein Derivat davon ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin  $\text{PGJ}_2$  oder ein Derivat davon ist.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $\text{PGJ}_2$  ist.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin ein Ester, insbesondere ein Isopropylester, des fraglichen Prostaglandins ist.

9. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin eines der Prostaglandine  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGA}_2$ , 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $\text{PGA}_2$ ,  $\text{PGJ}_2$ , 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ - $\text{PGJ}_2$ , 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $\text{PGJ}_2$  oder ein Derivat davon ist.

10. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin ein Ester eines der Prostaglandine  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGA}_2$ , 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $\text{PGA}_2$ ,  $\text{PGJ}_2$ , 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ - $\text{PGJ}_2$  und 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $\text{PGJ}_2$  ist.

11. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostaglandin ein Isopropylester eines der Prostaglandine  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGA}_2$ , 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $\text{PGA}_2$ ,  $\text{PGJ}_2$ , 5-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ - $\text{PGJ}_2$  und 17-Phenyl-18,19,20-trinor  $\text{PGJ}_2$  ist.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame und physiologisch annehmbare Menge eines Prostaglandins im Gemisch mit einem Vehikulum, das zur topischen Verabreichung geeignet ist, aufweist.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung so formuliert ist, dass sie bei topischer Verabreichung am Auge pro Anwendung eine Menge im Intervall von 0,1 bis 500  $\mu\text{g}$  des Wirkstoffs, bevorzugt 1 – 30  $\mu\text{g}$  des Wirkstoffs pro Anwendung, zuführt.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung als ein Einsatz mit langsamer Arzneimittelfreisetzung formuliert ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen



Anhängende Zeichnungen

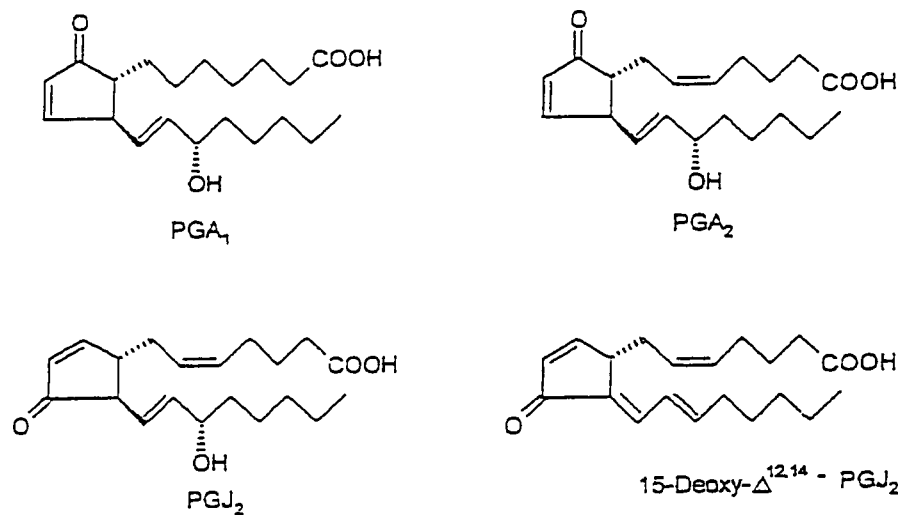
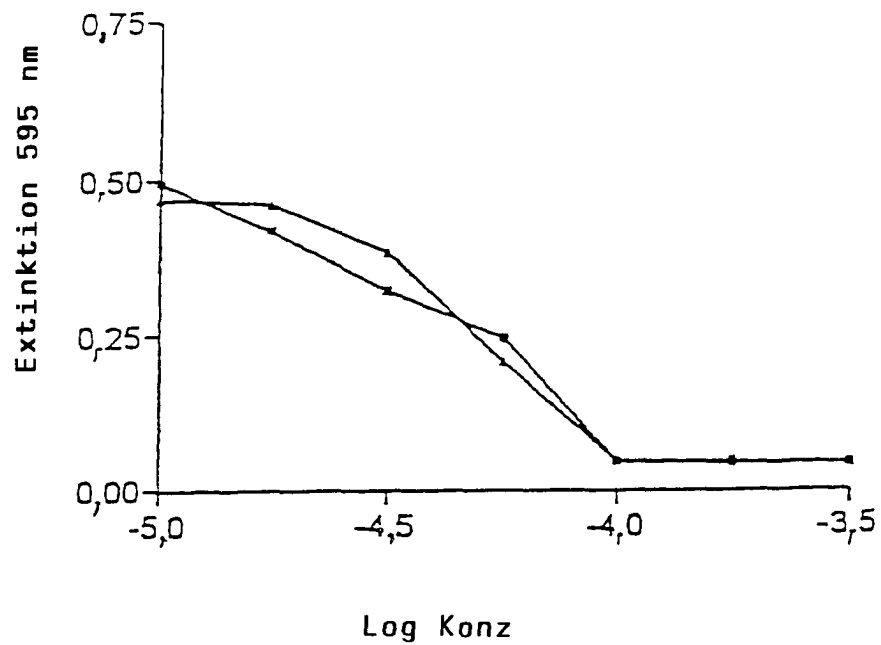


Fig. 1

PGA<sub>1</sub>



PGA<sub>2</sub>

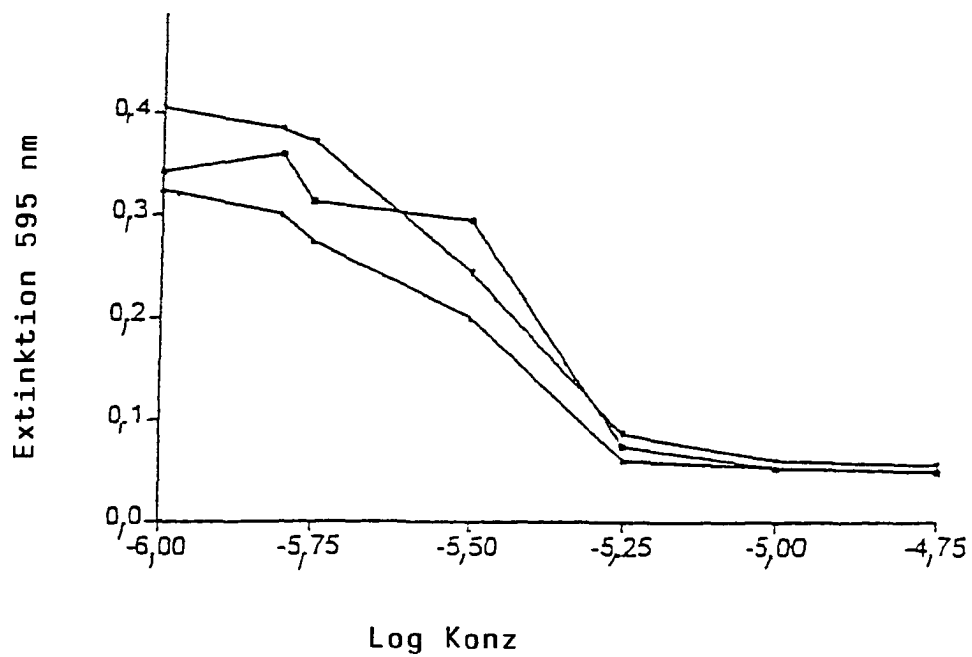
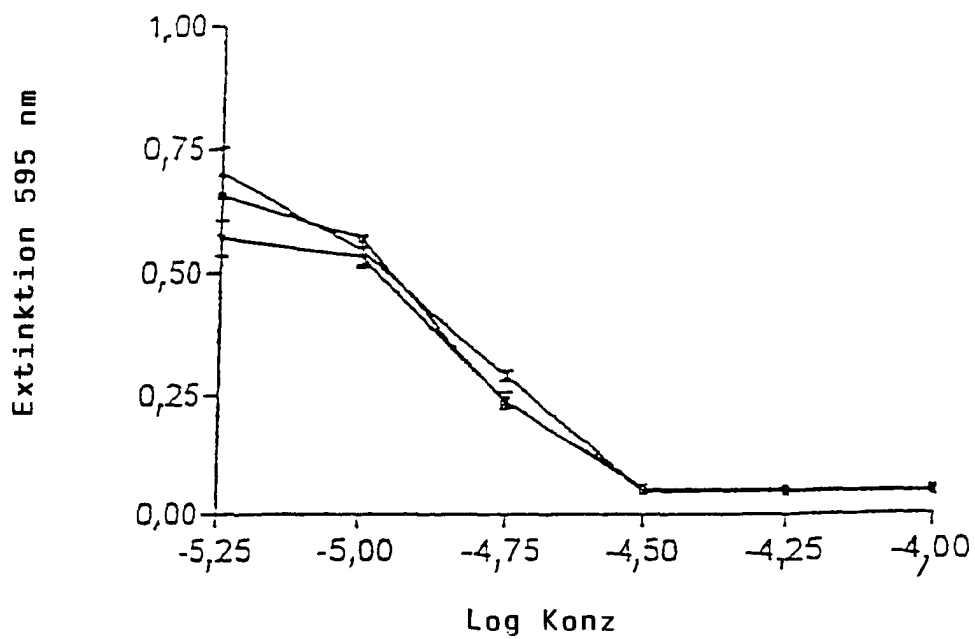


Fig. 2



$15\Delta$ -PGJ<sub>2</sub>

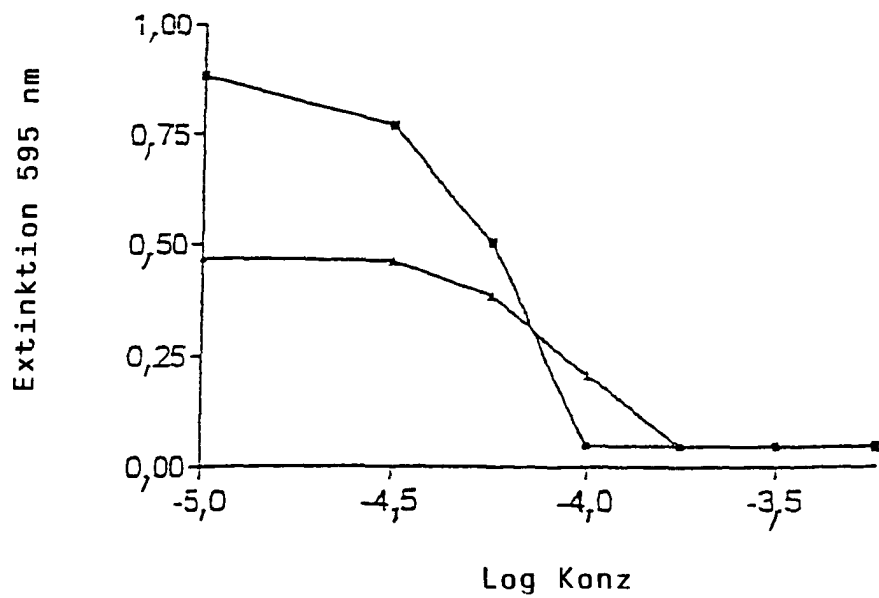
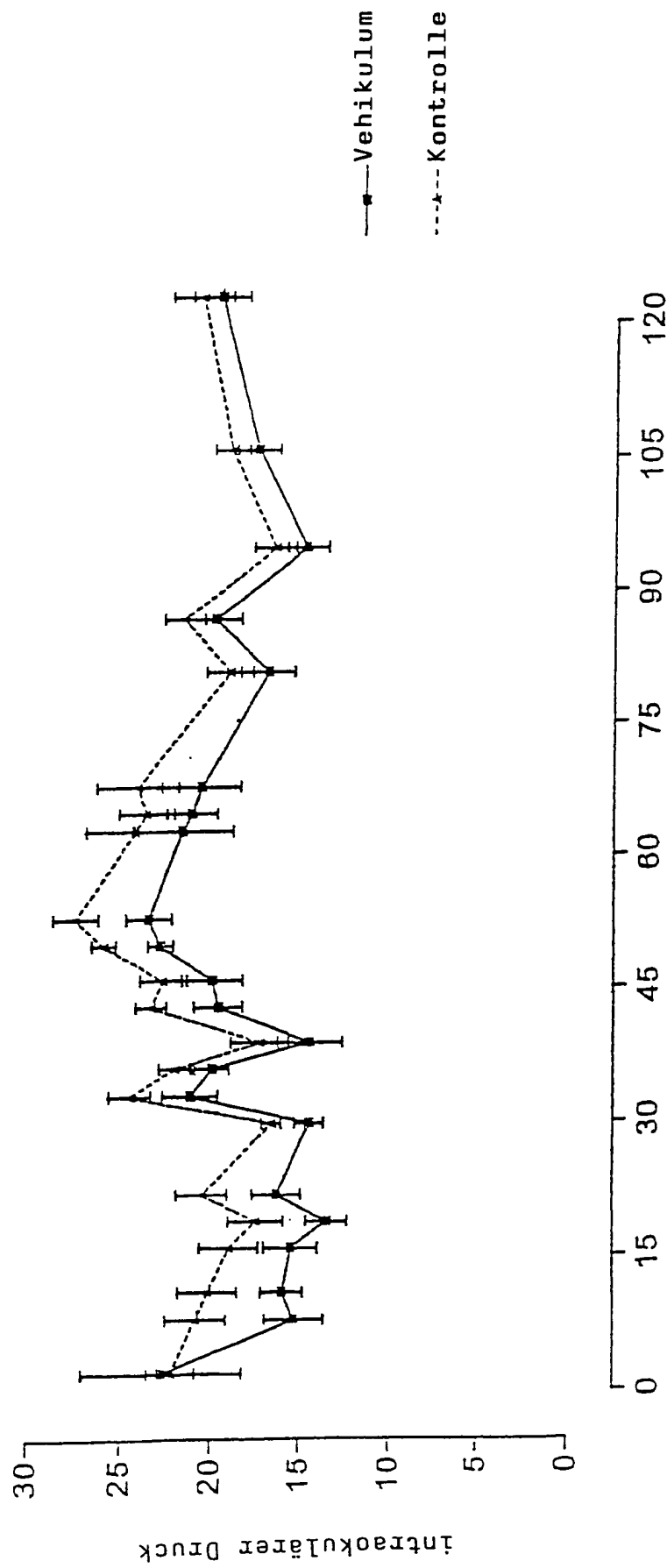
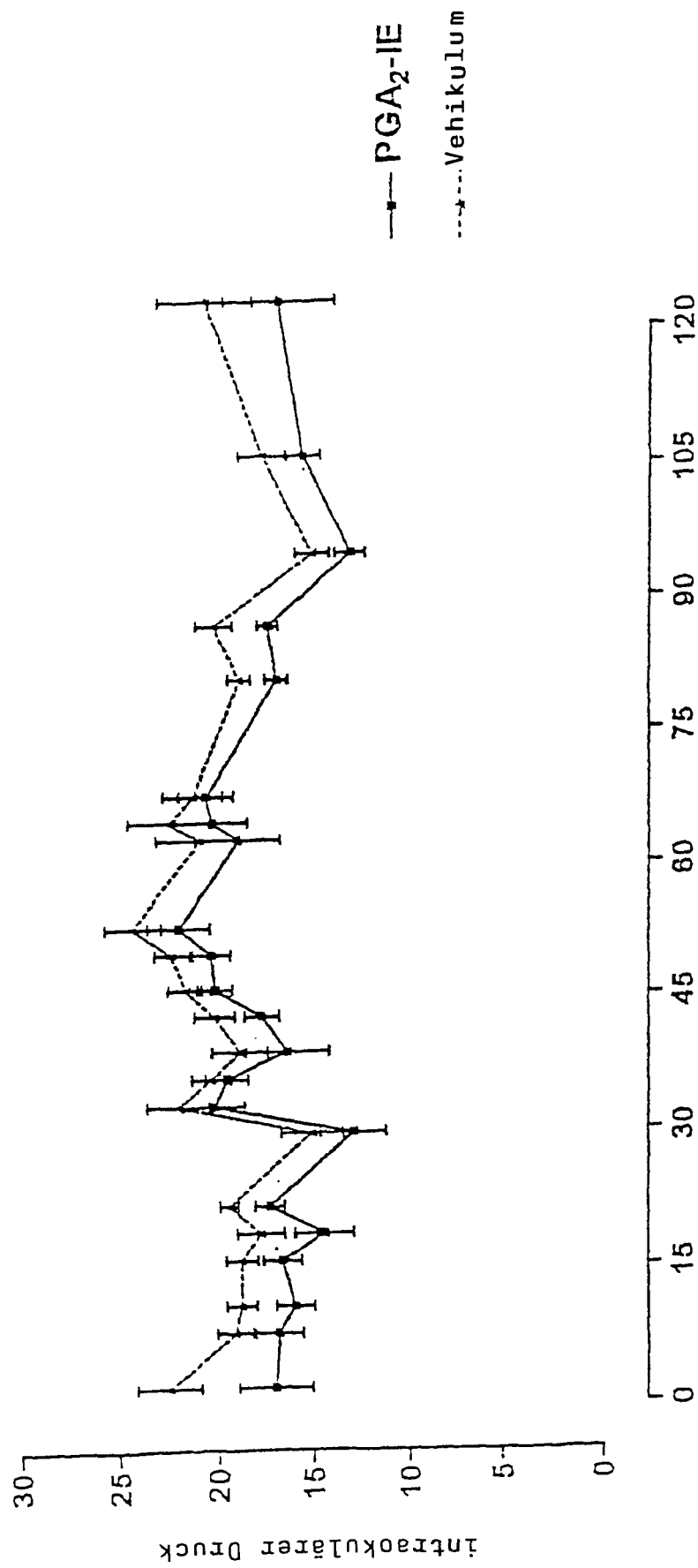


Fig. 3



Behandlungstage nach der Operation

Fig. 4



Behandlungstage nach der Operation

Fig. 5