HU000227978B1

(19) **HU**

(11) Lajstromszám: **227 978**

(13) **B1**

MAGYARORSZÁG
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 99 02012**
(22) A bejelentés napja: **1997. 02. 25.**

(40) A közzététel napja: **1999. 12. 28.**
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2012. 07. 30.**

(51) Int. Cl.: ***A61K 41/00*** *(2006.01)*
A61K 31/40 *(2006.01)*

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/CA 97/00134
(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 9733619

(30) Elsőbbségi adatok:
08/613,420 **1996. 03. 11.** **US**

(72) Feltaláló(k):
Levy, Julia, Vancouver, British Columbia (CA)
Strong, Andrew H., North Vancouver, British Columbia (CA)
Huber, Gustav, Zürich (CH)
Fsadni, Mario, Bülach (CH)

(73) Jogosult(ak):
QLT Inc, Vancouver, British Columbia (CA)
Novartis AG, Bázel (CH)

(74) Képviselő:
ifj. Szentpéteri Ádám, S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Porfirinszármazékok alkalmazása látásjavító gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya fotoaktív vegyületet tartalmazó készítmény alkalmazása humán alanyok látásélességének javítására szolgáló eljárásban felhasználható gyógyszer előállításánál, ahol az eljárás során az alany szemszövetét az említett alanynál egy fotoaktív vegyület által abszorbeált fénnyel sugározzuk be, ahol az említett fotoaktív vegyület egy zöld porfirin, vagy egy hematoporfirin-származék, és ahol a szemszövet említett besugárzását legalább egyszer megismételjük és az említett alanynak az okuláris célszövet minden egyes besugárzása előtt adunk a fotoaktív vegyületből.

99/P1V

B

66.586/SZE

NYOMDAPÉLDÁNY

MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

Porfirinszármazékok alkalmazása látásjavító gyógyszerkészítmények előállítására

Technikai terület

A találmány eljárást szolgáltat a szem látásélességének javítására, a szem fotodinamikai terápiájának (PDT) segítségével.

A találmány háttere

A látásélesség csökkenése általános probléma a kor előrehaladtával és bizonyos szembántalmak esetén. Különösen sok gondot okoz a szaruhártya, az ideghártya és az érhártya nemkívánatos neovaszkularizációja. Az érhártya neovaszkularizációja vérzéshez és fibrózishoz vezethet, amelynek következtében látáscsökkenés lép fel egy sor ismert szembetegségben, mint például a sárgafolt degenerációja, a szem histoplasmosis megbetegedése, a rövidlátás és gyulladásos megbetegedések. A korral járó sárgafolt-degeneráció (Age-related Macular Degeneration - AMD) a fő kiváltó oka az időskori vakságnak, és az érhártya neovaszkularizációja a felelős az ilyen betegségben szenvedő betegek komoly látáscsökkenésének 80%-áért. Habár a betegség természetes lefolyása során a neovaszkularizációs folyamat végül leáll és visszafejlődik, ez általában retina alatti fibrózis és látáscsökkenés árán következik be.

Az AMD jelenlegi kezelése a vérerek lézeres fotokoaguláció útján történő elzárásán alapul. Mindazonáltal, az ilyen kezelés a neovaszkularizált szövet hő által történő elpusztítását kívánja meg és ezáltal a retina teljes vastagságában, valamint az érhártya közepes és nagy ereiben fellépő károsodás kíséri. Továbbá, atrófiás heg és ezáltal szigetszerű látáskiesés marad vissza. Ezen felül a betegség kiújulása gyakori és a látást illető kilátások elég rosszak.

A fejlődö módszerek szelektívebb eljárásokat keresnek a vérerek elzárására, hogy az érhártya fölötti, idegérzékelő retinát megóvhassák. Az egyik ilyen eljárás a fotodinamikai terápia, amely azon alapul, hogy a fényre érzékennyé tett szöveteket alacsony intenzitású fénynek teszik ki, hogy így hozzanak létre romboló hatást. A betegnek fotoaktív vegyületet adnak be, amely az adott, elpusztítani kívánt szövetbe jut, majd fénnyel sugározzák be, amelyet a fotoaktív vegyület elnyel. Ennek következtében a környező szövet károsodik vagy elpusztul.

A szem elváltozásainak fotodinamikai terápiájával az elmúlt pár évtizedben már próbálkoztak, különböző fotoaktív vegyületeket alkalmazva, mint például a porfirinszármazékok, többek között a hematoporfirin-származékok és a Photofrin porfimer nátrium-sója: az ún. „zöld porfirinek", mint a benzoporfirin-származékok (BPD-MA); valamint a ftalocianinok. Schmidt, U. *et al.* olyan kísérleteket írnak le, melyekben alacsony sűrűségű lipoproteinhez (LDL) kapcsolt BPD-t alkalmaznak nyulak szemébe ültetett Greene melanoma (egy nempigmentált tumor) kezelésére és a tumor pusztulását érik el (IOVS (1992) 33;1253 Abstract 2802). E közleményben szintén leírják az LDL-BPD-vel elért eredményeket a szaruhártya neovaszkularizációs modelljében kiváltott trom-

2685

bózis terén. A szaruhártya szövete elhatárolható a retina és az érhártya szöveti szerkezetétől.

Az érhártya neovaszkularizációjának LDL-BPD-t avgy liposzómás BPD-t alkalmazó kezeléséről tudósít az IOVS (1993) 34;1303; Schmidt-Erfurth, U. *et al.* (2956-os kivonat): Haimovici, R. *et al.* (2955-ös kivonat), Walsh, A.W. *et al.*, (2954-es kivonat) és Lin, S.C. *et al.*, (2953-as kivonat). Egy további közlemény Moulton, R.S. *et al.* cikke (2294-es kivonat), IOVS (1993) 34:1169.

Schmidt-Erfurth *et al. Investig. Ophthalmol. Visual Sci.* **37(3)**, abstract 580 (1996) szerint a látásélesség megóvható a koroidális neovaszkulatúra (CNV) egyszeri PDT kezelésével. A PDT kezelés hatására a látásélesség állandó maradt és fenntartható volt, javulás azonban nem állt be.

Coffey *et al.*, *Lasers in Surgery and Medicine* **3**, 167, abstract 231 (1983) dokumentum szerint a betegeknek fotoaktív vegyületként intravénásan hematoporfirin-származékokat adnak be és ezután alacsony intenzitású fénynek tették ki. A kezelés hatására a látásélesség állandó maradt és fenntartható volt, javulási tendencia azonban nem volt egyértelműen megfigyelhető, amint arra a Coffey et al. *Lasers Surg. Med.* (19849, 4:65-71, Abstract) cikk is utal.

Azt találtuk, hogy a szem elváltozásainak fotodinamikai terápiája a várakozást felülmúlva növeli a betegek látásélességét.

A találmány leírása

A találmány tárgya fotoaktív vegyületet tartalmazó készítmény alkalmazása humán alanyok látásélességének javítására szolgáló eljárásban felhasználható gyógyszer előállításánál, ahol az eljárás során az alany szemszövetét az említett alanynál egy fotoaktív vegyület által abszorbeált fénnyel sugározzuk be, ahol az említett fotoaktív vegyület egy zöld porfirin, vagy egy hematoporfirin-származék, és ahol a szemszövet említett besugárzását legalább egyszer megismételjük és az említett alanynak az okuláris célszövet minden egyes besugárzása előtt adunk a fotoaktív vegyületből.

a találmány szerinti alkalmazás különösen hatékony az érhártyát (koroidot) érintő neovaskularizáció esetén.

Az ábrák rövid leírása

Az 1. ábra a találmány szerinti eljárásokban alkalmas zöld porfirinek előnyös alakjait mutatja.

A 2. ábra a PDT-ban részesülő betegek látásélességének változását ábrázolja az idő függvényében.

A 3. ábra a javult látásélesség megtartását szolgáló megismételt PDT hatását mutatja az egyes betegek esetében.

A találmány kivitelezésének módjai

A találmány tárgyát képező általános megközelítésben egy, a látásélesség javítására rászoruló humán betegnek egy megfelelő fotoaktív vegyület elegendő mennyiségét adjuk be, hogy a szemben az adott vegyület effektív koncentrációját elérjük. Megfelelő hosszúságú idő elteltével, mely elegendő ahhoz, hogy a vegyület hatásos koncentrációja a szem adott területén kialakuljon, a szemnek ezt a területét fénnyel sugározzuk be, melyet a fotoaktív vegyület elnyel. A besugárzás hatására a vegyület gerjesztett állapotba kerül, ezáltal a közvetlen környezetében levő szövetekben pusztító hatást fejt ki. A végső eredmény a beteg látásélességének javulása.

Fotoaktív vegyületek

A találmány szerinti fotodinamikai terápiát egy sor fotoaktív vegyület bármelyikének alkalmazásával végre lehet hajtani. Például, a hematoporfirin számos származékát írták le, többek között a hematoporfirin *per se* származékát, mint például az 5,028,621: a 4,866,168: a 4,649,151 és az 5,438,071

számú USA Szabadalmakban szereplő származékokat, mely szabadalmakat hivatkozásként teljes terjedelmükben említünk. Továbbá, feoforbidok szerepelnek az 5,198,460: az 5,002,962 és az 5,093,349 számú USA szabadalmakban; bakterioklorinok az 5,171,741 és 5,173,504 számú USA szabadalmakban; a hematoporfirinek dimerjei és trimerjei a 4,968,715 és az 5,190,966 számú USA szabadalmakban. E szabadalmak tartalma szintén hivatkozásként szerepel e helyen. Továbbá, az 5,079,262 számú USA szabadalom a hematoporfirin egy előanyagát, az aminolevulinsavat (ALA) említi a fotoaktív vegyület forrásaként. Az 5,166,197 számú USA szabadalom ftalocianin fényérzékenyítők alkalmazását írja le a fotodinamikai terápiában. Valamennyi fent említett szabadalom tartalma szintén hivatkozásként szerepel e helyen. A további lehetséges fotoaktív vegyületek közé tartoznak a purpurinok, a merocianinok és a porficének. A találmány szerinti eljárás szerint különösen előnyös fotoaktív vegyületek a zöld porfirinek. Ezeket a porfirineket a 4,883,790; 4,920,143; 5,095,030; és 5,171,749 számú USA szabadalmak említik, mely szabadalmak teljes tartalma szintén hivatkozásként szerepel e helyen. Mivel e fotoaktív vegyületek a találmány szerint különösen előnyösek, jellegzetes képleteik az 1. ábrán találhatók.

Az 1. ábrára hivatkozva, előnyösen az R^1 és R^2 csoportot egymástól függetlenül a következő csoportok közül választhatjuk: 2-6 szénatomos karbalkoxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 6-10 szénatomos arilszulfonilcsoport, cianocsoport és -$CONR^5CO$-csoport, ahol az R^5 jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; valamennyi R^3 csoport egymástól függetlenül 2-6 szénatomos karboxil- vagy karboxialkilcsoport vagy ezek sója,

amidja, észtere vagy acilhidrazonja, illetve 1-6 szénatomos alkilcsoport; az R^4 jelentése $CH=CH_2$ vagy $CH(OR^4)CH_3$, ahol az R^4 jelentése H-atom vagy egy hidrofil szubsztituenssel tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport. Különösen előnyösek az ~~1-3 és 1-4 ábrákon látható~~ zöld porfirinek vagy azok keverékei.

Még előnyösebbek a találmány szerint azok az esetek, amikor a zöld porfirin az ~~1-3 vagy 1-4 ábrán látható~~ képlettel jellemezhető alakban van, illetve ezek keveréke, és ahol az R^1 és az R^2 mindegyike egymástól függetlenül 2-6 szénatomos karbalkoxil-csoport; az egyik R^3 egy 2-6 szénatomos karboxialkil-csoport és a másik R^3 egy 2-6 szénatomos karboxialkil-szubsztituens észtere; és az R^4 jelentése $CH=CH_2$ vagy $-CH(OH)CH_3$.

Még előnyösebbek azok az esetek, amikor a zöld porfirin az ~~1-3 ábrán látható~~ képlettel jellemezhető és ahol az R^1 és az R^2 jelentése metoxikarbonil-csoport; egy R^3 jelentése $-CH_2CH_2COOCH_3$ és a másik R^3 jelentése $-CH_2CH_2COOH$; és az R^4 jelentése $CH=CH_2$; azaz a BPD-MA.

A fent említett fotoaktív vegyületek bármelyike használható a találmány szerinti eljárásban, természetesen két vagy több fotoaktív vegyület keveréke szintén alkalmas; mindazonáltal, a kezelés hatékonysága a fotoaktív vegyület által elnyelt féntől függ, tehát ha keveréket használunk, a komponenseknek közeli elnyelési maximummal kell rendelkezniük.

Kiszerelés

A fotoaktív vegyületet úgy formulázzuk, hogy a célzott látószövetben hatásos koncentrációban legyen jelen. A fotoaktív vegyület egy specifikus

ligandumhoz lehet kapcsolva, amely a célzott látószövet egy specifikus felszini komponenséhez kötődik, vagy, ha kívánatos, egy olyan hordozóhoz lehet kötve, amely nagyobb koncentrációkat juttat a célszövetbe.

A készítmény természete egyrészt függ a betegbe juttatás módjától, valamint a kiválasztott fotoaktiv vegyület természetétől. Bármely gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyag, vagy azok kombinációja használható, mely megfelel az adott fotoaktiv vegyülethez. Így a fotoaktiv vegyület bejuttatható vizes összetétel formájában, mint nyálkahártyán vagy bőrön keresztül bejuttatható összetétel, vagy orális készítmény formájában. A készítmények liposzómákat is tartalmazhatnak. A liposzómát tartalmazó összetételek különösen akkor előnyösek, ha a fotoaktiv vegyület a zöld porfirin. A liposzómás készítményekről azt tartják, hogy a zöld porfirint szelektíven a plazma LDL-komponenséhez szállítják, amely ugyanakkor a hatóanyagot még hatékonyabban szállítja a kívánt helyre. Számos LDL-receptorról bizonyosodott be, hogy kapcsolatban áll a neovaszkularizációval, és a vér lipoprotein-fázisába jutó zöld porfirin mennyiségének növelésével, úgy tűnik, hatékonyabban jut a hatóanyag a neovaszkularizációhoz.

Amint korábban említettük, a találmány szerinti módszer különösen ott hatásos, ahol a beteg látásvesztése nemkívánatos neovaszkularizációhoz kapcsolódik. A zöld porfirinek, és különösen a BPD-MA erősen kapcsolatba lép az ilyen lipoproteinekkel. Az LDL maga is használható hordozóként, de az LDL lényegesen drágább és kevésbé praktikus, mint a liposzómás készítmények. Az LDL, vagy előnyösen a liposzómák, ily módon előnyös hordozók a zöld porfirin számára, mivel a zöld porfirin erős kölcsönhatásba lép a lipoproteinekkel

és könnyen becsomagolható liposzómákba. A zöld porfirinek lipokomplexeket tartalmazó összetételei, beleértve a liposzómákat is, szerepelnek az 5,214,036 számú USA Szabadalomban, valamint a 07/832,542 számú, 1992. Február 5-én benyújtott USA szabadalmi kérelemben, melyek tartalmát hivatkozásként szintén megemlítjük. Intravénásan alkalmazható liposzomális BPD-MA vásárolható is a következő címen: QLT PhotoTherapeutics Inc., Vancouver, British Columbia.

A beadás módja és az adagolás

A fotoaktív vegyületet egy sor különböző módon beadhatjuk, például orálisan, parenterálisan vagy rektálisan, illetve a vegyületet közvetlenül a szembe is juttathatjuk. Előnyös a parenterális alkalmazás, mint például a vénába, izomba vagy bőr alá történő beadás. Különösen előnyös a vénába történő beadás.

A fotoaktív vegyület dózisa széles határok között változhat, a beadás módjától, a kiszerelés fajtájától (például liposzómás készítmény) vagy attól függően, hogy a vegyület hozzá van-e kapcsolva egy célspecifikus ligandumhoz, mint például egy antitest vagy egy immunológiailag aktív fragmens. Általánosan az állapítható meg, hogy kapcsolat van a fotoaktív anyag, a kiszerelés, a beadás módja és a dózisszint között. Ezen paraméterek változtatásával érhetők el a különböző kombinációk.

Míg a különböző fotoaktív anyagokat különböző dózistartományokban használhatjuk, ha zöld porfirineket alkalmazunk, a tipikus dózis a 0.1-50 mg/m^2

(testfelszín) tartományba esik, előnyösen körülbelül 1-10 mg/m^2, még előnyösebben körülbelül 2 és 8 mg/m^2 között.

A hatékony, szelektív fotodinamikai terápia különböző paraméterei egymással kapcsolódnak. Ezért, a dózist más paraméterek figyelembevételével kell kialakítani, mint például a fotodinamikai terápiában alkalmazott fény fénysűrűsége, felületi teljesítménye és időtartama, valamint a gyógyszer adott dózisának bejuttatása és a terápiás besugárzás között eltelt idő hossza. Mindezeket a paramétereket úgy kell beállítani, hogy a látásélesség szignifikáns javulását idézzék elő a szem szövetének jelentősebb károsodása nélkül.

Más kifejezéssel, a fotoaktív vegyület dózisának csökkentésével az érhártya neovaszkularizált szövetének elzárásához szükséges fénysűrűség növekszik.

Fénykezelés

Miután a fotoaktív anyagot bejuttattuk a betegbe, a megcélzott szemszövetet besugározzuk a kiválasztott anyag által elnyelt hullámhosszúságú fénnyel. A fent leírt fotoaktív vegyületek spektruma ismeretes a tudományban és bármely adott fotoaktív anyag spektrumának meghatározása kézenfekvő. A zöld porfirinek esetében a kívánatos hullámhossz-tartomány általában körülbelül 550 és 695 nm között van. Az ebbe a tartományba eső hullámhossz különösen előnyös a testszövetekbe történő nagymértékű behatolás elérésére.

A besugárzás hatására a fotoaktív vegyület gerjesztett állapotba kerül és feltételezhetően más vegyületekkel reagálva reaktív intermediereket hoz létre, mint például az oxigéngyök, mely a sejtszerkezetben rombolást végez. A le-

hetséges sejtbeli célpontok között lehetnek a sejtmembrán, a mitokondriumok, a lizoszomális membránok és a sejtmag. A tumoros és neovaszkuláris modellekből kapott bizonyítékok szerint a fotodinamikai terápia fő mechanizmusa az érrendszer elzárása, mely az endotél sejtek károsításával történik, amit a vérlemezkék rátapadása, degranulálódása és trombus kialakulása követ.

A besugárzó kezelés alatti fénysürüség széles határok között változhat, a szövet típusától, a célszövet mélységétől és a fölötte levő folyadék vagy vér mennyiségétől függően, de előnyösen körülbelül 5-200 Joule/cm^2 között van. A besugárzott felületi teljesítmény jellegzetesen körülbelül 150 és 900 mW/cm^2 között lehet, elönyösen körülbelül 150 és 600 mW/cm^2 között. Nagyobb teljesítmény is választható, ennek az az előnye, hogy lerövidíti a kezelési időt.

A fotoaktiv anyag bevételétől a besugárzás megkezdéséig eltelt idö szintén széles határok között változhat a beadás módjától, a beadás formájától és a megcélzott specifikus látószövettől függően. A fotoaktiv hatóanyag beadásától eltelt idő jellegzetesen körülbelül 1 perc és körülbelül 2 óra között, előnyösen 5 és 30 perc között, még előnyösen 10 és 25 perc között változik. A fénybesugárzás időtartama az elérni kívánt fénysürüségtől függ; 600mW/cm^2 felületi teljesitmény mellett 50 J/cm^2 fénysűrűség eléréséhez 90 másodpercig kell besugározni; 150 J/cm^2 pedig 270 másodpercig tartó besugárzást kíván.

A kezelés kiértékelése

A klinikai vizsgálat és a szemfenékről készített fénykép általában nem mutat színváltozást közvetlenül a fotodinamikai terápiát követően, habár a retina enyhe kifehéredése néhány esetben megfigyelhető körülbelül 24 óra eltel-

tével. Az érhártya neovaszkualrizációjának elzáródása előnyösen szövettanilag az endotél sejtekben bekövetkező károsodásokon keresztül figyelhető meg. A citoplazmában található vakuolumok és a neovaszkuláris szövet pusztulásával járó normálistól eltérő sejtmagok megfigyelése és detektálása szintén kiértékelhető.

Általánosan, a fotodinamikai terápia neovaszkularizációt csökkentő hatása a kezelést követően megadott időközökben elvégzett standard, fluoreszceines érfestés módszerével követhető nyomon.

A találmány szempontjából kiemelkedő jelentőséggel bír a látásélesség meghatározása. Ez standard módon, hagyományos látásvizsgáló táblákkal történik, amelyekben a látásélességet bizonyos méretű betük megkülönböztetésével mérjük, általában egy megadott méretben öt betüvel. A látásélesség mérésére szolgáló mértékek a tudományban jól ismeretesek és a találmány szerint a látásélesség meghatározására használhatók.

A következő példákat a védelmi kör bárminemű korlátozása nélkül, szemléltetés céljából említjük meg.

1. példa

Különböző PDT-k összehasonlítása

A betegeket, akiket alkalmasnak tartunk a korral járó sárgafoltdegeneráció (AMD) kísérleti kezelésére, három csoportba osztjuk. Az 1. csoport, melybe 22 beteg tartozik, olyan kezelési rendet követ, melyben a betegek 6 mg/m^2 (testfelszín) BPD-MA-t kapnak a kereskedelemben kapható liposzomális intravénás készítményből, melyet a QLT PhotoTherapeutics,

Vancouver, BC cégtől vásárolunk. A beadás intravénásan történik. 30 perccel az infúzió megkezdése után a betegek 600 mW/cm^2 besugárzási teljesítményű, és 50 J/cm^2, 75 J/cm^2, 100 J/cm^2, 105 J/cm^2, vagy 150 J/cm^2 össz-fénysűrűségű fénybesugárzást kapnak, melyet egy (920. Számú, Coherent Medical Laser, Palo Alto, CA) koherens argon-lézerrel hozunk létre (Ohkuma, H. *et al. Arch. Ophthalmol.* (1983) 101:1102-1110; Ryan, S.J., *Arch. Ophthalmol.* (1982) 100:1804-1809).

A második, 15 betegből álló csoport szintén 6 mg/m^2 liposzómás BPD-MA-t kap intravénásan, az 1. csoporthoz hasonlóan, de az 1. csoportnál leírt besugárzás az infúzió kezdetét követően 20 perc elteltével kezdődik.

A 3. csoportba tartozó 15 beteg az 1. csoporthoz hasonló rendben kapja a kezelést, azzal a különbséggel, hogy a BPD-MA beadott mennyisége 12 mg/m^2.

A betegek kezelést követő állapotának kiértékelése céljából fluoreszceines érfestéses vizsgálatot végzünk 1 héttel, 4 héttel és 12 héttel a kezelést követően. A standard látásvizsgáló táblákkal történő látásvizsgálatot a kezelést követően 3 hónappal végezzük. A látásélesség változását mindegyik csoportra átlagoljuk, függetlenül a kapott fénymennyiség össz-fénysűrűségétől. 3 hónap elteltével az 1. csoportba tartozó betegeknél a látásélesség +0.10-del történő javulása tapasztalható (1.0 egységgel történő javulás a hagyományos látásvizsgáló táblán egy sorral történő javulást jelent). A 2. csoportba tartozó betegek látásélessége +0.53-dal javult, míg a 3. csoportba tartozó betegek látásélessége átlagosan 0.40-del romlott.

Összehasonlításképpen, 184 betegnél, akik standard fotokoagulációs kezelést kaptak (a *Clinical Sciences* (1991) 109:1220-1231-ben a Makuláris Fotokoagulációs Vizsgálati Csoport által leírt módszerrel végezve), 3 hónappal a kezelést követően a látásélesség 3.0-gel romlott. Ez rosszabb eredmény, mintha a betegek egyáltalán nem kaptak volna kezelést, mint egy 179 betegből álló csoportnál, ahol az AMD-ben szenvedő betegek látásélessége ugyanennyi idő elteltével csak 2.0-gel romlott.

Így az derül ki, hogy a 2. csoportban végzett kezelési rend, ahol a betegek 6 mg/m^2, liposzomális formában levő BPD-t kapnak és a besugárzás 20 perccel később kezdődik, bizonyul a leghatékonyabbnak a három vizsgált protokoll közül.

2. példa

A látásélesség javulásának időfüggése

Tizenhat betegen elvégezzük az 1. példában leírt 2. csoportra vonatkozó kezelési rendet és mérjük a látásélességet a kezelést követően 1 héttel, 4 héttel, valamint 3 hónappal. Egy héttel a kezelés után ezen betegek látásélességének átlagos javulása +2.13; 4 héttel a kezelés után +1.25 és 3 hónappal a kezelés után +0.53 egység.

Ezek az eredmények legalább részben korrelációt mutatnak az érhártya neovaszkularizációjának (CNV) elzárásával. A 2. csoport kezelési rendjét követő 16 beteg közül 10-nál a fluoreszceines érfestés tanúsága szerint a CNV több mint 50%-a elzáródott a kezelést követően 4 héttel, s ennek megfelelően ezeknél a betegeknél a látásélesség javulása átlagosan +1.6 egység. A fenn-

maradó 6 beteg esetében, akiknél a CNV elzáródása 4 hét után kisebb mint 50%, a látásélesség javulása átlagosan csak +0.7.

A 15 beteg közül, akiken az 1. példában leírt 3. csoportra vonatkozó kezelési rendet végezzük el, 7-nél figyelhető meg a CNV 50%-nál nagyobb mértékű elzáródása, és +1.4-es átlagos látásélesség-javulás. A 15-ből 3 betegnél a CNV elzáródás kisebb mint 50% és átlagosan -0.3-es látásélesség-romlás figyelhető meg. A 15 beteg közül 5-nél a CNV klasszikus kiújulása és -1.6-es látásélesség-romlás figyelhető meg.

Másrészről, az 1. példa 1. csoportjára vonatkozó kezelési rendet követve, a 21 beteg közül 9-nél a CNV elzáródása 50%-nál nagyobb mértékű, ugyanakkor a látásélesség -0.2-del romlik. A 21 betegből 9-nél a CNV elzáródás kisebb 50%-nál, de a látásélesség átlagosan +0.9-del javul. A 21 kezelt beteg közül 3-nál a CNV klasszikus kiújulása figyelhető meg és a látásélesség nem változik.

3 hónap elteltével az eredmények az 1. Táblázatban láthatók, ahol megjelöljük a látásélességben bekövetkező változásokat.

1. Táblázat

	1. csoport	2. csoport	3. csoport
Klasszikus CNV ≥50%-a elzáródott	+0.7 (3/20)	+3 (4/13)	- (0/12)
Klasszikus CNV <50%-a elzáródott	+0.14 (7/20)	0 (3/13)	+1.75 (4/12)
Klasszikus CNV kiújulás	-0.1 (10/20)	-0.3 (6/13)	-1.4 (8/12)

Amint látható, bizonyos mértékü, de korántsem teljes korreláció figyelhető meg a CNV elzáródása és a látásélesség javulása között. A találmány szerinti módszer ezért rögtön alkalmazható a nemkívánatos neovaszkularizációval rendelkező betegeknél, különösen az érhártya esetében. A javallatok közé tartozhatnak a sárgafolt-degeneráció, a szem histoplasmás megbetegedése, a rövidlátás és gyulladásos megbetegedések.

A 2. ábra mutatja a 2. csoport kezelési rendjét követő betegek látásélesség-változásának időbeli lefolyását ábrázoló görbét. Valamennyi betegnél javulás figyelhető meg, bár néhány esetben ez a javulás csökken a kezelés utáni idő elteltével.

3. példa

Az iteratív kezelés hatása

A betegeket az 1. példa 1. csoportjának kezelési rendje szerint kezeljük, majd az első kezelést követően 2 és 6 hét elteltével a betegeket újra kezelésnek vetjük alá. A kezelés megismétlése növeli a látásélesség javulását. Az eredményeket a 3. ábrán összegezzük.

Amint az a 3. ábráról látszik, például a 901. számú betegnél, aki 20/126-os alapértékről indul, 2 hét elteltével a látásélesség +2-es növekedése jelentkezik; két héttel a második kezelés után a javulás +5 az alapértékhez képest. A 906-os betegnél az első kezelést követően 2 héttel +2-es látásélesség-javulás figyelhető meg; ez a második kezelést követően 1 héttel +3-ra növekszik. Bár néhány beteg esetében enyhe visszaesés tapasztalható, általában a kezelés megismétlése megtartja vagy növeli a látásélesség elért javulását.

66. 586/SZE

SBGK
Szabadalmi
Ügyvivői Iroda

Szabadalmi igénypontok

1. Fotoaktív vegyületet tartalmazó készítmény alkalmazása humán alanyok látásélességének javítására szolgáló eljárásban felhasználható gyógyszer előállításánál, ahol az eljárás során az alany szemszövetét az említett alanynál egy fotoaktív vegyület által abszorbeált fénnyel sugározzuk be, ahol az említett fotoaktív vegyület egy zöld porfirin, vagy egy hematoporfirin-származék, azzal jellemezve, hogy a szemszövet említett besugárzását legalább egyszer megismételjük és az említett alanynak az okuláris célszövet minden egyes besugárzása előtt adunk a fotoaktív vegyületből.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a besugárzást az említett fotoaktív vegyületet tartalmazó készítmény beadását követően 5-30 perccel kezdjük meg.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az említett alany szemében nem kívánt neovaszkulatúra található.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a neovaszkulatúra koroidális neovaszklatúra.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a fotoaktív anyag a zöld porfirin.

6. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a zöld porfirin (1A) vagy (1B) általános képletű vegyület, amelyben

R^1 és R^2 jelentése egyaránt egymástól függetlenül 2-6 szénatomos karbalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos arilszulfonil-, ciano- vagy -$CONR^5CO$- általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a -$CONR^5CO$- általános képletű csoport R^1-et és R^2-t kapcsolja össze;

mindegyik R^3 egymástól függetlenül karboxi- vagy 2-6 szénatomos karboxialkil-csoport, vagy azok sója, amidja, észtere vagy acilhidrazonja, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése $-CH=CH_2$ vagy $-CH(OR^{4'})CH_3$ általános képletű csoport, ahol az $R^{4'}$ jelentése H vagy egy hidrofil szubsztituenssel tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport.

7. A 6. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a zöld porfirin (IA) vagy (IB) általános képletű vegyület, amelyben

R^1 és R^2 jelentése egyaránt 2-6 szénatomos karbalkoxi-csoport;

az egyik R^3 jelentése 2-6 szénatomos karboxialkil csoport, a másik R^3 jelentése egy 2-6 szénatomos karboxialkil-csoport észtere; és

R^4 jelentése $-CH=CH_2$ vagy $-CH(OH)CH_3$ csoport.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a zöld porfirin (IA) általános képletű vegyület, amelyben

R^1 és R^2 jelentése metoxikarbonil-csoport;

az egyik R^3 jelentése $-CH_2CH_2COOCH_3$, a másik R^3 jelentése $-CH_2CH_2COOH$;

és R^4 jelentése $-CH=CH_2$-csoport, azaz a vegyület a BPD-MA.

9. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a fotoaktív vegyületet egy liposzó-ma-készítmény formájú kompozíció tartalmazza.

10. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az említett alany a korral járó sárgafolt-degenerációban (AMD) szenved.

11. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az említett alany a sárgafolt-degeneráció, a szem hisztoplazmás szindrómája, a rövidlátás és gyulladásos megbetegedések közül valamelyik betegségben szenved.

12. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott besugárzás intenzitása 600 mW/cm^2 körüli, amellyel az említett fény teljes behatása 50-150 J/cm^2.

13. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a besugárzást az említett fotoaktív vegyületet tartalmazó készítmény beadását követően 5 perccel kezdjük meg.

14. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a fény lézerből származik.

15. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az ismételt besugárzást a szem első besugárzása után 2 héttel végezzük.

16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a szem első besugárzása után 6 héttel egy további, ismételt besugárzást is végzünk.

A meghatalmazott

[illegible] Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099