(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 33 943 T2** 2006.06.01

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 894 009 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 33 943.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA97/00134**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 903 181.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/033619**
(86) PCT-Anmeldetag: **25.02.1997**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **18.09.1997**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.02.1999**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **10.08.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.06.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 41/00*** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)
A61P 27/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
613420 **11.03.1996** **US**

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

(73) Patentinhaber:
QLT Inc., Vancouver, British Columbia, CA; Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:
Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel, 80538 München

(72) Erfinder:
STRONG, Andrew, H., North Vancouver, British Columbia V7R3S7, CA; LEVY, Julia, Vancouver, British Columbia V6J 4ZA, CA; HUBER, Gustav, CH-8001 Zurich, CH; FSADNI, Mario, CH-8180 Buelach, CH

(54) Bezeichnung: **VERBESSERUNG DES SEHENS DURCH PHOTODYNAMISCHE THERAPIE DES AUGES**

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 Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verbesserung der Sehschärfe durch Unterziehen des Auges einer Photodynamischen Therapie (PDT).

[0002] Der Verlust der Sehschärfe stellt ein häufiges Problem in Verbindung mit dem Älterwerden und verschiedenen Erkrankungen des Auges dar. Besonders problematisch ist die Entstehung einer unerwünschten Gefäßneubildung (Neovaskularisation) in der Hornhaut, Netzhaut oder Aderhaut. Eine Gefäßneubildung in der Aderhaut führt zu Einblutung und Fibrose, was zum Verlust des Sehvermögens bei einer Anzahl erkannter Augenerkrankungen, einschließlich Makuladegeneration, Histoplasmosesyndrom des Auges, Kurzsichtigkeit und entzündlicher Erkrankungen, führt. Eine altersbedingte Makuladegeneration (AMD) stellt die Hauptursache einer neuen Blindheit bei älteren Menschen dar, und die Gefäßneubildung in der Aderhaut ist für 80% der schwergradigen Verluste der Sehschärfe bei Patienten mit dieser Krankheit verantwortlich. Obschon der natürliche Verlauf der Erkrankung ein schließlicher Ruhezustand und eine Rückentwicklung des Prozesses der Gefäßneubildung ist, tritt dies üblicherweise auf Kosten einer subretinalen Fibrose und eines Verlusts des Sehvermögens ein.

[0003] Die derzeitige Behandlung der AMD beruht auf einem Verschluss der Blutgefäße unter Anwendung einer Laserphotokoagulation. Allerdings erfordert diese Behandlung eine Wärmezerstörung des neovaskulären Gewebes und ist von einer Netzhautzerstörung in der vollen Dicke begleitet, ebenso wie von einer Schädigung mittlerer und großer Aderhautgefäße. Darüber hinaus bleibt dem Patienten eine atrophische Narbe und ein Gesichtsfeldausfall zurück. Darüber hinaus sind Rückfälle häufig und ist die Prognose für die Sehkraft schlecht.

[0004] Für die Entwicklungsstrategien hat man nach einem selektiveren Verschluss der Blutgefäße zur Konservierung der darüberliegenden neurosensorischen Netzhaut gesucht. Eine dieser Strategien ist die Photodynamische Therapie, die auf einer gering intensiven Lichtexposition der photosensibilisierten Gewebe zur Erzielung zerstörender Wirkungen beruht. Photoaktive Verbindungen werden verabreicht und dürfen ein bestimmtes unerwünschtes Gewebes erreichen, welches dann mit einem Licht bestrahlt wird, das durch die photoaktive Verbindung absorbiert wird. Dies führt zur Zerstörung oder Beeinträchtigung des umgebenden Gewebes.

[0005] Die Photodynamische Therapie von Erkrankungen des Auges ist während der letzten Jahrzehnte unter Verwendung verschiedener photoaktiver Verbindungen angestrebt worden, z.B. von Porphyrin-Derivaten wie Hämatoporphyrinderivat und Photofrin-Porfimernatrium; "grünen Porphyrinen" wie Benzoporphyrinderivat-(BPD)-Monosäure; und Phthalocyaninen. Schmidt, U. et al. beschrieben Experimente unter Verwendung von BPD, das mit niederdichtem Lipoprotein (LDL) gekoppelt ist, für die Behandlung des Greene-Melanoms (ein nicht-pigmenter Tumor), der in Kaninchenaugen eingepflanzt und in diesem Zusammenhang eine Nekrose bewirkt hat (IOVS (1992) 33: 1253 Zusammenfassung 2802). In dieser Zusammenfassung wird auch der Erfolg von LDL-BPD bei der Erzielung einer Thrombose in einem Hornhaut-Revaskularisationsmodell beschrieben. Das Hornhautgewebe ist von dem der Netzhaut und der Aderhaut verschieden.

[0006] Die Behandlung der Gefäßneubildung der Aderhaut unter Verwendung von LDL-BPD oder liposomalem BPD wurde berichtet in IOVS (1993) 34: 1303; Schmidt-Erfurth, U. et al. (Zusammenfassung 2956); Haimovici, R. et al. (Zusammenfassung 2955); Walsh, A. W. et al. (Zusammenfassung 2954). Lin, S. C. et al. (Zusammenfassung 2953). Eine weitere Veröffentlichung stellt Moulton, R. S. et al. (Zusammenfassung 2294), IOVS (1993) 34: 1169, dar.

[0007] Investigative Ophthalmology & Visual Science, 15. Februar 1996, Bd. 37 (3), Zusammenfassungen 580 und 1012, beschrieben jeweils die "Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization using benzoporphyrin derivative" und "Photodynamic therapy of choroidal neovascularization". WO 95/24930 beschreibt die Verwendung von grünen Porphyrinen in der Augendiagnose und -therapie.

[0008] Es ist nun festgestellt worden, dass eine photodynamische Behandlung von Augenerkrankungen die Sehschärfe des Patienten unerwarteterweise verbessert.

[0009] Die Erfindung stellt die Verwendung eines grünen Porphyrins, eines Hämatoporphyrin-Derivats, eines Chlorins, eines Phlorins oder eines Purpurins als einer photoaktiven Verbindung für die Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung, durch wiederholte photodynamische Therapie, der Sehschärfe in einem menschlichen Patienten bereit.

[0010] Die photodynamische Therapie ist besonders wirksam, wenn sie zur Verminderung einer unerwünschten Gefäßneubildung, insbesondere einer Gefäßneubildung in der Aderhaut, führt.

[0011] Die Therapie beinhaltet vorzugsweise die Bestrahlung des Auges des Patienten nach Ablauf einer ausreichend langen Zeit zur Lokalisierung im Auge einer zuvor verabreichten wirksamen Menge der photoaktiven Verbindung.

[0012] **Fig.** 1 zeigt bevorzugte Formen der bei den Verfahren der Erfindung nützlichen grünen Porphyrine.

[0013] Fig. 2 zeigt die Sehschärfereaktion einzelner Patienten, die einer PDT unterzogen worden, im Zeitverlauf.

[0014] Fig. 3 zeigt die Wirkung einer wiederholten PDT bei einzelnen Patienten auf die Beibehaltung einer verbesserten Sehschärfe.

[0015] Bei dem allgemeinen Ansatz, der den Gegenstand der Erfindung bildet, wird einem menschlichen Patienten, dessen Sehschärfe einer Verbesserung bedarf, eine geeignete photoaktive Verbindung in einer ausreichenden Menge verabreicht, um eine wirksame Konzentration der photoaktiven Verbindung im Auge zu erzielen. Nach einem geeigneten Zeitraum, um einer wirksamen Konzentration der Verbindung das Ansammeln in der gewünschten Region des Auges zu ermöglichen, wird diese Region mit einem Licht bestrahlt, das durch die photoaktive Verbindung absorbiert wird. Die Bestrahlung führt zur Anregung der Verbindung, welche wiederum zerstörende Wirkungen auf das unmittelbar umgebende Gewebe ausübt. Das endgültige Ergebnis besteht in einer Erhöhung der Sehschärfe des Patienten.

[0016] Die photodynamische Therapie gemäß der Erfindung kann unter Verwendung einer Anzahl von photoaktiven Verbindungen vorgenommen werden. So wurden beispielsweise verschiedene Derivate des Hämatoporphyrins beschrieben, einschließlich Verbesserungen am Hämatoporphyrin-Derivat als solchem, wie etwa die, beschrieben in US-Patent Nrn. 5.028.621; 4.866.168; 4.649.151 und 5.438.071. Darüber hinaus sind Pheophorbide beschrieben in US-Patent Nrn. 5.198.460; 5.002.962 und 5.093.349; Bakteriochlorine in US-Patent Nrn. 5.171.741 und 5.173.504; Dimere und Trimere von Hämatoporphyrinen in US-Patent Nrn. 4.968.715 und 5.190.966. Weiterhin ist in US-Patent Nr. 5.079.262 die Verwendung eines Vorläufers von Hämatoporphyrin, Aminolevulinsäure (ALA) als einer Quelle einer photoaktiven Verbindung beschrieben. Die Verwendung von Phthalocyanin-Photosensibilisatoren in der photodynamischen Therapie ist beschrieben in US-Patent Nr. 5.166.197. Zu weiteren möglichen photoaktiven Verbindungen zählen Chlorine, Phlorine, Purpurine, Merocyanine und Porphycene. Besonders bevorzugte photoaktive Verbindungen zur Verwendung beim Verfahren der Erfindung stellen grüne Porphyrine dar. Diese Porphyrine sind beschrieben in US-Patent Nrn. 4.883.790; 4.920.143; 5.095.030 und 5.171.749. Da diese photoaktiven Agenzien eine besonders bevorzugte Ausführungsform darstellen, sind typische Formeln für diese Verbindungen hierin in **Fig.** 1 dargestellt.

[0017] Bezugnehmend auf **Fig.** 1 werden bei bevorzugten Ausführungsformen jedes von R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carbalkoxyl (2-6C), Alkyl (1-6C), Arylsulfonyl (6-10C), Cyano und -$CONR^5CO$, worin R^5 Aryl (6-10C) oder Alkyl (1-6C) ist; jedes R^3 ist unabhängig Carboxyl, Carboxalkyl (2-6C) oder ein Salz, Amid, Ester oder Acylhydrazon davon oder ist Alkyl (1-6); R^4 ist $CH=CH_2$ oder -$CH(OR^{4'})CH_3$, worin $R^{4'}$ H ist oder Alkyl (1-6C), wahlweise substituiert mit einem hydrophilen Substituenten. Besonders bevorzugt sind auch grüne Porphyrine der in **Fig.** 1–Fig. 3 oder 1–4 gezeigten Formeln oder Gemische davon.

[0018] Bevorzugtere Ausführungsformen sind solche, bei denen das grüne Porphyrin von der in **Fig.** 1–Fig. 3 oder 1–4 gezeigten Formel oder ein Gemisch davon ist und worin jedes von R^1 und R^2 unabhängig Carbalkoxy (2-6C) ist; ein R^3 Carboxyalkyl (2-6C) ist und das andere R^3 ein Ester eines Carboxyalkyl-(2-6C)-Substituenten ist; und R^4 $CH=CH_2$ oder -$CH(OH)CH_3$ ist.

[0019] Noch bevorzugter sind Ausführungsformen, worin das grüne Porphyrin der in **Fig.** 1–Fig. 3 gezeigten Formel ist und worin R^1 und R^2 Methoxycarbonyl sind; ein R^3 -$CH_2CH_2COOCH_3$ ist und das andere R^3 CH_2CH_2COOH ist; und R^4 $CH=CH_2$ ist; d.h. BPD-MA.

[0020] Jegliche der oben beschriebenen photoaktiven Verbindungen kann beim Verfahren der Erfindung verwendet werden, doch können natürlich auch Gemische aus zwei oder mehreren photoaktiven Verbindungen verwendet werden; die Wirksamkeit der Behandlung hängt jedoch von der Absorption des Lichts durch die photoaktive Verbindung ab, so dass, wenn Gemische verwendet werden, Komponenten mit ähnlichen Absorpti-

onsmaxima bevorzugt sind.

[0021] Das photoaktive Agens wird so formuliert, dass eine wirksame Konzentration dem Ziel-Augengewebe zugeführt wird. Das photoaktive Agens kann an einen spezifischen Bindungsliganden gekoppelt werden, der an eine spezifische Oberflächenkomponente des Ziel-Augengewebes binden kann, oder, sofern erwünscht, durch Formulierung mit einem Träger, der höhere Konzentrationen an das Zielgewebe transportiert.

[0022] Die Beschaffenheit der Formulierung wird zum Teil von der Verabreichungsform und von der Natur des ausgewählten photoaktiven Agens abhängen. Jeglicher pharmazeutisch verträgliche Exzipient, oder eine Kombination davon, der für die spezielle photoaktive Verbindung geeignet ist, kann verwendet werden. So kann die photoaktive Verbindung als eine wässrige Zusammensetzung oder als eine transmukosale oder transdermale Zusammensetzung oder in einer oralen Formulierung verabreicht werden. Die Formulierung kann auch Liposome enthalten. Liposomale Zusammensetzungen sind besonders bevorzugt, insbesondere dort, wo das photoaktive Agens ein grüner Porphyrin ist. Es wird davon ausgegangen, dass liposomale Formulierungen das grüne Porphyrin selektiv an die niederdichte Lipoprotein-Komponente des Plasmas transportieren, welche wiederum als ein Träger für einen wirksameren Transport des aktiven Inhaltsstoffs an die gewünschte Stelle dient. Erhöhte Zahlen der LDL-Rezeptoren wurden als mit der Gefäßneubildung assoziiert gezeigt, wobei durch eine erhöhte Verteilung des grünen Porphyrins in der Lipoproteinphase des Blutes es wirksamer an die Gefäßneubildung herantransportiert zu werden scheint.

[0023] Wie zuvor erwähnt, ist das Verfahren der Erfindung dort besonders wirksam, wo der Verlust an Sehschärfe bei dem Patienten mit einer unerwünschten Gefäßneubildung verbunden ist. Grüne Porphyrine, und insbesondere BPD-MA, interagieren stark mit solchen Lipoproteinen. LDL selbst kann als ein Träger verwendet werden, doch ist LDL wesentlich teurer und weniger praktisch als eine liposomale Formulierung. LDL, oder vorzugsweise Liposome, stellen daher die bevorzugten Träger für die grünen Porphyrine dar, da grüne Porphyrine mit Lipoproteinen stark interagieren und sich leicht in Liposome verpacken lassen. Zusammensetzungen der grünen Porphyrine unter Einbeziehung von Lipokomplexen, einschließlich Liposomen, sind beschrieben in US-Patent Nr. 5.214.036 und im US-Patent der laufenden Nr. 07/832,542, eingereicht am 05. Februar 1992. Liposomale BPD-MA für die intravenöse Verabreichung kann auch von QLT PhotoTherapeutics Inc., Vancouver, British Columbia, bezogen werden.

[0024] Die photoaktive Verbindung kann in einer von einer breiten Vielfalt von Weisen verabreicht werden, zum Beispiel oral, parenteral oder rektal, oder die Verbindung kann direkt in das Auge eingebracht werden. Die parenterale Verabreichung, zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder subkutan, ist bevorzugt. Die intravenöse Injektion ist besonders bevorzugt.

[0025] Die Dosis der photoaktiven Verbindung kann in Abhängigkeit von der Verabreichungsform, der Formulierung, von der sie getragen wird, zum Beispiel in Form von Liposomen, oder davon, ob sie an einen Ziel-spezifischen Liganden gekoppelt ist, wie etwa einen Antikörper oder ein immunologisch aktives Fragment, breit variieren. Wie allgemein anerkannt ist, besteht ein Zusammenhang zwischen der Art von photoaktivem Agens, der Formulierung, der Verabreichungsform und der Dosierungsmenge. Die Einstellung dieser Parameter, um einer bestimmten Kombination zu entsprechen, ist möglich.

[0026] Zwar erfordern verschiedene photoaktive Verbindungen unterschiedliche Dosierungsbereiche, doch liegen bei Verwendung von grünen Porphyrinen typische Dosierungen im Bereich von 0,1–50 mg/M^2 (des Körperoberflächenbereichs), vorzugsweise von 1–10 mg/M^2, und sogar noch bevorzugter von etwa 2–8 mg/M^2.

[0027] Die für eine wirksame, selektive photodynamische Therapie bei der Erfindung verwendeten verschiedenen Parameter stehen miteinander in Zusammenhang. Daher sollte die Dosis auch in Bezug auf weitere Parameter, zum Beispiel die Fluenz, Bestrahlungsstärke, Anwendungsdauer des bei der photodynamischen Therapie verwendeten Lichts und dem Zeitintervall zwischen der Verabreichung der Dosis und der therapeutischen Bestrahlung eingestellt werden. Alle dieses Parameter sollten eingestellt werden, um eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe ohne signifikante Schädigung des Augengewebes zu erzielen.

[0028] Um es in anderen Worten auszudrücken, neigt mit einer Reduzierung der Dosis der photoaktiven Verbindung die Fluenz, die zum Verschließen von neovaskulärem Aderhautgewebe erforderlich ist, zur Zunahme.

[0029] Nach Verabreichung der photoaktiven Verbindung wird das Ziel-Augengewebe bei der Wellenlänge, die durch das ausgewählte Agens absorbiert wird, bestrahlt. Die oben beschriebenen Spektren für die photoaktiven Verbindungen sind im Fachgebiet bekannt; die Bestimmung des Spektrums für irgendeine bestimmte

photoaktive Verbindung ist Routinesache. Für grüne Porphyrine liegt jedoch der gewünschte Wellenlängenbereich allgemein zwischen 550 und 695 nm. Eine Wellenlänge in diesem Bereich ist für eine erhöhte Eindringung in Körpergewebe besonders bevorzugt.

[0030] Als Folge der Bestrahlung tritt die photoaktive Verbindung in ihrem angeregten Zustand mit anderen Verbindungen in Wechselwirkung und bildet reaktive Intermediate, wie etwa Singulett-Sauerstoff, der eine Zerstörung der zellulären Strukturen bewirken kann. Zu möglichen zellulären Zielen zählen die Zellmembran, Mitochondrien, lysosomale Membranen und der Kern. Nachweise aus Tumor- und Neovaskularisationsmodellen zeigen, dass ein Verschluss der Gefäße ein Hauptmechanismus der Photodynamischen Therapie ist, welcher durch Schädigung der Endothelzellen bei anschließender Blutplättchenadhäsion, Degranulation und Thrombusbildung erfolgt.

[0031] Die Fluenz während der Bestrahlungsbehandlung kann in Abhängigkeit von der Gewebeart, der Tiefe des Zielgewebes und der Menge an darüberliegender Flüssigkeit oder Blut breit variieren, doch variiert vorzugsweise von 50–200 Joules/cm^2.

[0032] Die Bestrahlung variiert typischerweise von 150–900 mW/cm^2, wobei der Bereich zwischen 150–600 mW/cm^2 bevorzugt ist. Die Anwendung höherer Bestrahlungen kann in Bezug auf Effektivität und den Vorteil verkürzter Behandlungsdauern gewählt werden.

[0033] Die optimale Zeit nach Verabreichung des photoaktiven Agens bis zur Lichtbehandlung kann ebenfalls in Abhängigkeit von dem Verabreichungsweg, der Verabreichungsform und dem spezifisch angezielten Augengewebe breit variiert werden. Typische Zeiten nach Verabreichung des photoaktiven Agens liegen im Bereich von 1 Minute bis 2 Stunden, bevorzugt 5–30 Minuten, und bevorzugter 10–25 Minuten.

[0034] Die Dauer der Lichtbestrahlung hängt von der gewünschten Fluenz ab; für eine Bestrahlung von 600 mW/cm^2 erfordert eine Fluenz von 50 J/cm^2 90 Sekunden der Bestrahlung; 150 J/cm^2 erfordern 270 Sekunden der Bestrahlung.

[0035] Die klinische Untersuchung und die Fundusphotographie ergeben typischerweise keine Farbveränderung unmittelbar nach der photodynamischen Therapie, obschon in einigen Fällen nach etwa 24 Stunden eine milde Netzhautbleichung auftritt. Der Verschluss der Gefäßneubildung der Aderhaut wird vorzugsweise durch Beobachtung der Schädigung der Endothelzellen histologisch bestätigt. Auch Untersuchungen zum Nachweis von vakuoliertem Zytoplasma und abnormalen Nuklei in Verbindung mit der Zerstörung des neovaskulären Gewebes können ebenfalls ausgewertet werden.

[0036] Generell können die Auswertungen der Effekte der photodynamischen Therapie in Bezug auf eine verminderte Gefäßneubildung unter Anwendung standardmäßiger Fluoresceinangiographie-Techniken nach bestimmten Zeitabschnitten nach der Behandlung vorgenommen werden.

[0037] Von überragender Bedeutung bezüglich der vorliegenden Erfindung ist die Auswertung der Sehschärfe. Dies erfolgt mittels im Fachgebiet standardmäßiger Methoden und herkömmlicher "Augentafeln", mittels derer die Sehschärfe anhand der Unterscheidungsfähigkeit von Buchstaben einer bestimmten Größe bei üblicherweise fünf Buchstaben in einer Zeile in einer gegebenen Größe ausgewertet wird. Die Messungen der Sehschärfe sind im Fachgebiet bekannt, und standardmäßige Methoden werden zur Auswertung der Sehschärfe gemäß der vorliegenden Erfindung angewendet.

[0038] Das folgende Beispiel soll die Erfindung veranschaulichen.

Vergleich der verschiedenen PDT-Schemen

[0039] Gruppen von Patienten, die als für die experimentelle Behandlung von altersbezogener Makuladegeneration (AMD) qualifiziert diagnostiziert worden waren, wurden in drei Gruppen eingeteilt.

[0040] Gruppe A, bestehend aus 22 Patienten, wurde mit einem Schema behandelt, bei dem ihnen 6 mg/M^2 (des Körperoberflächenbereichs) an BPD-MA in der kommerziell verfügbaren liposomalen intravenösen Zusammensetzung, die erhältlich ist von QLT PhotoTherapeutics, Vancouver, BC, verabreicht wurden. Die Verabreichung erfolgte intravenös. Dreißig Minuten nach Beginn der Infusion erhielten diese Patienten eine Bestrahlung mit 600 mW/cm^2 und einer Gesamtfluenz von etwa 50 J/cm^2, 75 J/cm^2, 100 J/cm^2, 105 J/cm^2 oder 150 J/cm^2 an Licht von einem kohärenten Argon-Farbstofflaser Nr. 920, Coherent Medical Laser, Palo Alto, CA

(Ohkuma, H. et al. Arch. Ophthalmol (1983) 101: 1102–1110; Ryan, S. J., Arch. Ophthalmol. (1982) 100: 1804–1809).

[0041] Eine zweite Gruppe von 15 Patienten, Gruppe B, erhielt ebenfalls 6 mg/M^2 BPD-MA in der liposomalen Formulierung intravenös wie in Gruppe A, doch begann die Bestrahlung, die wie für Gruppe A beschrieben vorgenommen wurde, 20 Minuten nach Beginn der Infusion.

[0042] Die 15 Patienten in Gruppe C wurden einem Schema unterzogen, das identisch zu dem in Gruppe A war, mit der Ausnahme, dass das BPD-MA bei 12 mg/m^2 verabreicht wurde.

[0043] Um die Patienten nach der Behandlung auszuwerten, wurde die Fluoresceinangiographie 1 Woche, 4 Wochen und 12 Wochen nach der Behandlung vorgenommen. Sehschärfetests unter Verwendung von standardmäßigen Augentafeln wurden 3 Monate nach der Behandlung vorgenommen. Die Veränderung in der Sehschärfe wurde für jede Gruppe unabhängig von der Gesamtfluenz an verabreichtem Licht gemittelt.

[0044] Nach 3 Monaten zeigten die dem Schema A unterzogenen Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe von +0,10 (eine Verbesserung von 1,0 würde eine Verbesserung von einer Zeile auf den herkömmlichen Augentafeln anzeigen). Die dem Schema B unterzogenen Patienten zeigten eine Verbesserung der Sehschärfe von +0,53; bei den Patienten auf Schema C nahm die Sehschärfe im Mittel um –0,40 ab.

[0045] Im Vergleich zeigten 184 Patienten, die unter Anwendung einer standardmäßigen Photokoagulationsbehandlung behandelt wurden, wie beschrieben durch eine Macular Photocoagulation Study Group in Clinical Sciences (1991) 109: 1220–1231, eine Abnahme der Sehschärfe 3 Monate nach der Behandlung von –3,0. Dies war schlechter als die Folgen einer ausbleibenden Behandlung, bei der eine Gruppe von 179 Patienten, die an AMD litten, einen Verlust der Sehschärfe über diesen Zeitraum von –2,0 zeigten.

[0046] Dies ergab, dass das Schema B, bei dem 6 mg/M^2 an BPD in einer liposomalen Formulierung verabreicht wurden und die Bestrahlung 20 Minuten später begann, das Beste dieser drei getesteten Protokolle war.

Zeitlicher Verlauf der Verbesserung der Sehschärfe

[0047] Sechzehn Patienten in dieser Studie wurden dem oben beschriebenen Schema B unterzogen und auf ihre Sehschärfe nach 1 Woche und nach 4 Wochen, als auch nach 3 Monaten, ausgewertet. Eine Woche nach der Behandlung wiesen diese Patienten eine mittlere Verbesserung der Sehschärfe von +2,13 auf; 4 Wochen nach der Behandlung betrug der Mittelwert +1,25 und nach 3 Monaten +0,53.

[0048] Diese Ergebnisse schienen zumindest teilweise mit dem Erfolg beim Verschließen der Gefäßneubildung in der Aderhaut (CNV) zu korrelieren. Bei diesen Patienten in Schema B zeigten 10 der mittels Fluoresceinangiographie getesteten 16 Patienten eine zu mehr als 50% geschlossene CNV nach 4 Wochen bei einer entsprechenden Verbesserung der Sehschärfe von +1,6. Die verbliebenen 6 Patienten, die weniger als 50 Verschluss der CNV nach 4 Wochen zeigten, wiesen eine verbesserte Sehschärfe von +0,7 auf.

[0049] Von den 15 dem Schema C aus Beispiel 1 unterzogenen Patienten zeigten 7 mehr als 50% Verschluss der CNC und eine verbesserte Sehschärfe von +1,4. Drei der 15 zeigten weniger als 50% Verschluss der CNV und wiesen einen Verlust der Sehschärfe von –0,3 auf. Fünf der 15 zeigten das klassische Wiederauftreten der CNV und wiesen einen Verlust der Sehschärfe von –1,6 auf.

[0050] Andererseits zeigten nach 4 Wochen der Behandlung mit Schema A 9 von 21 Patienten eine CNV mit mehr als 50% Verschluss, doch eine Abnahme der Sehschärfe von –0,2. Neun der 21 zeigten einen Verschluss der CNV von weniger als 50% und eine verbesserte Sehschärfe von +0,9. Drei der 21 behandelten Patienten zeigten ein klassisches Wiederauftreten der CNV und wiesen keine Veränderung der Sehschärfe auf.

[0051] Nach 3 Monaten sind die Ergebnisse wie in Tabelle 1 gezeigt, wobei die beobachtete Veränderung der Sehschärfe vermerkt ist.

Tabelle 1			
	Schema A	Schema B	Schema C
Klassische CNV ≥ 50 % geschlossen	+0,7 (3/20)	+3 (4/13)	- (0/12)
Klassische CNV < 50 % geschlossen	+0,14 (7/20)	0 (3/13)	+1,75 (4/12)
Klassisches Wiederauftreten der CNV	-0,1 (10/20)	-0,3 (6/13)	-1,4 (8/12)

[0052] Folglich scheint eine gewisse, doch keinesfalls eine perfekte Korrelation zwischen dem CMV-Verschluss und der Verbesserung der Sehschärfe vorzuliegen. Das Verfahren der Erfindung kann daher vorzüglich auf Patienten angewendet werden, die eine unerwünschte Gefäßneubildung, insbesondere in der Aderhaut, zeigen. Daher würde zu geeigneten Indikationen eine Makuladegeneration, das Histoplasmosesyndrom des Auges, Kurzsichtigkeit und entzündliche Erkrankungen zählen.

[0053] Fig. 2 zeigt eine graphische Darstellung des Zeitverlaufs der Veränderung der Sehschärfe einzelner, dem Schema B unterzogener Patienten. Alle Patienten zeigten eine Verbesserung, obschon in einigen Fällen die Verbesserung nach der Behandlung mit der Zeit abnahm.

Beispiel

Wirkung der iterativen Behandlung

[0054] Einzelne Patienten wurden mit Schema B wie oben beschrieben behandelt und dann nochmals 2 und 6 Wochen nach der Anfangsbehandlung behandelt. Eine Wiederholung der Behandlung schien den Grad der verbesserten Sehschärfe zu erhöhen. Die Ergebnisse sind in Fig. 3 zusammengefasst.

[0055] Wie in Fig. 3 gezeigt, zeigte zum Beispiel Patient Nr. 901, ausgehend von einer Grundlinie von 20/126, eine Verbesserung von +2 der Sehschärfe nach 2 Wochen; zwei Wochen nach einer zweiten Behandlung lag die Verbesserung bei +5 gegenüber der Grundlinie. Bei Patient 906 betrug die Verbesserung nach der ersten Behandlung nach 2 Wochen +2; dies verbesserte sich auf +3 eine Woche nach einer zweiten Behandlung. Zwar zeigten einige Patienten leichte Rückfälle, doch erhielt eine Wiederholung des Schemas im Allgemeinen die Verbesserung der Sehschärfe bei oder erhöhte sie.

Patentansprüche

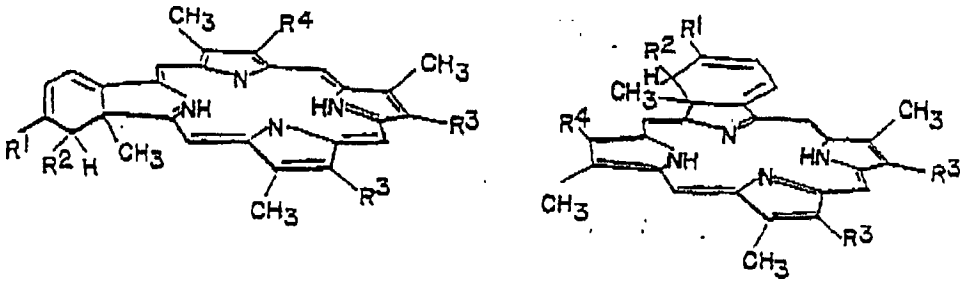
1. Verwendung eines grünen Porphyrins, eines Hämatoporphyrin-Derivats, eines Chlorins, eines Phlorins oder eines Purpurins als einer photoaktiven Verbindung für die Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung, durch wiederholte photodynamische Therapie, der Sehschärfe bei einem menschlichen Patienten.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Auge der Patienten eine unerwünschte Gefäßneubildung aufweist.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Gefäßneubildung eine Gefäßneubildung in der Aderhaut ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die photoaktive Verbindung ein grüner Porphyrin ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei der grüne Porphyrin von einer der folgenden Formeln ist:



worin jedes von R^1 und R^2 unabhängig Carbalkoxyl (2-6C), Alkyl (1-6C), Arylsulfonyl (6-10C), Cyano oder $-CONR^3CO$ ist, wobei R^5 Aryl (6-10C) oder Alkyl (1-6C) ist;
jedes R^3 unabhängig Carboxyl, Carboxyalkyl (2-6C) oder ein Salz, Amid, Ester oder Acylhydrazon daon ist, oder Alkyl (1-6C) ist;
R^4 $CH=CH_2$ oder $-CH(OR^4)CH_3$ ist, worin R^4 H oder Alkyl (1-6C), wahlweise substituiert mit einem hydrophilen Substituenten, ist.

6. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Medikament die photoaktive Verbindung in Komplexierung mit einem Lipoprotein von geringer Dichte enthält.

7. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Medikament als ein liposomales Präparat formuliert ist.

8. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei der menschliche Patient als mit altersabhängiger Makuladegeneration (AMD), einer anderen Makuladegeneration, Histoplasmose-Syndrom der Augen, Kurzsichtigkeit oder entzündlichen Erkrankungen diagnostiziert wurde.

9. Verwendung eines grünen Porphyrins, eines Hämatoprophyrin-Derivats, eines Chlorins, eines Phlorins oder eines Purpurins als einer photoaktiven Verbindung für die Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung der Sehschärfe bei einem menschlichen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, durch wiederholte photodynamische Therapie unter Beteiligung einer Bestrahlung des Auges des Patienten mit Strahlen, die mindestens eine durch die photoaktive Verbindung absorbierte Wellenlänge umfassen, wobei die Bestrahlung durchgeführt wird, nachdem ausreichend Zeit zur Lokalisation im Auge einer zuvor verabreichten wirksamen Menge der photoaktiven Verbindung verstrichen ist.

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die photodynamische Therapie 2 Wochen nach der Anfangsbehandlung zu wiederholen ist, wobei die photoaktive Verbindung BPD-MA ist und das Medikament als ein liposomales Präparat formuliert ist.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die photodynamische Therapie 6 Wochen nach der Anfangsbehandlung zu wiederholen ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

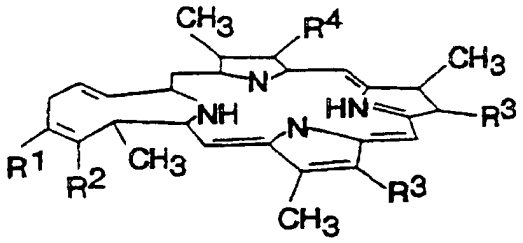


FIG. 1A

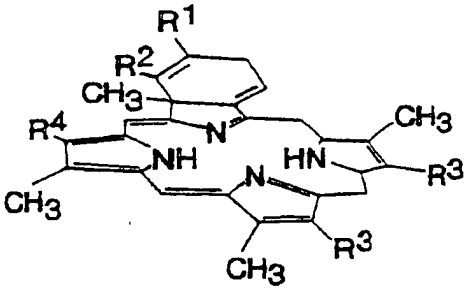


FIG. 1B

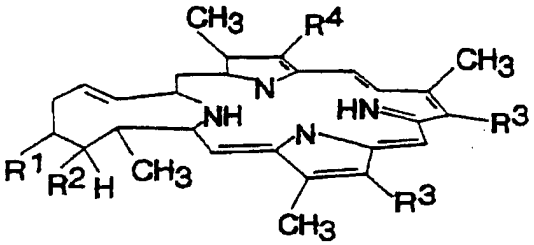


FIG. 1C

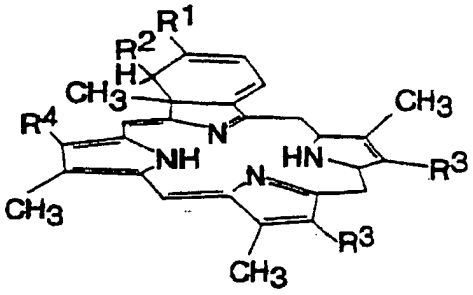


FIG. 1D

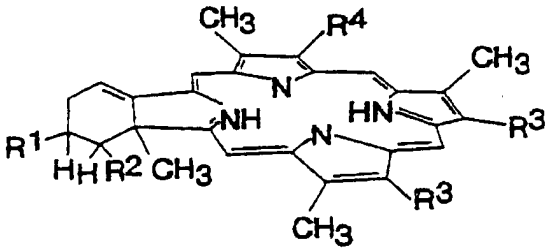


FIG. 1E

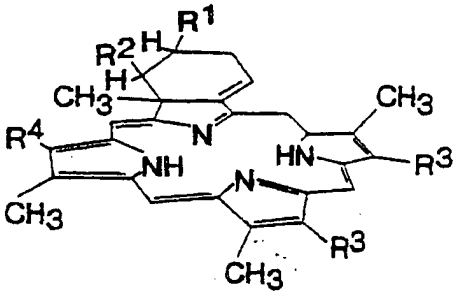


FIG. 1F

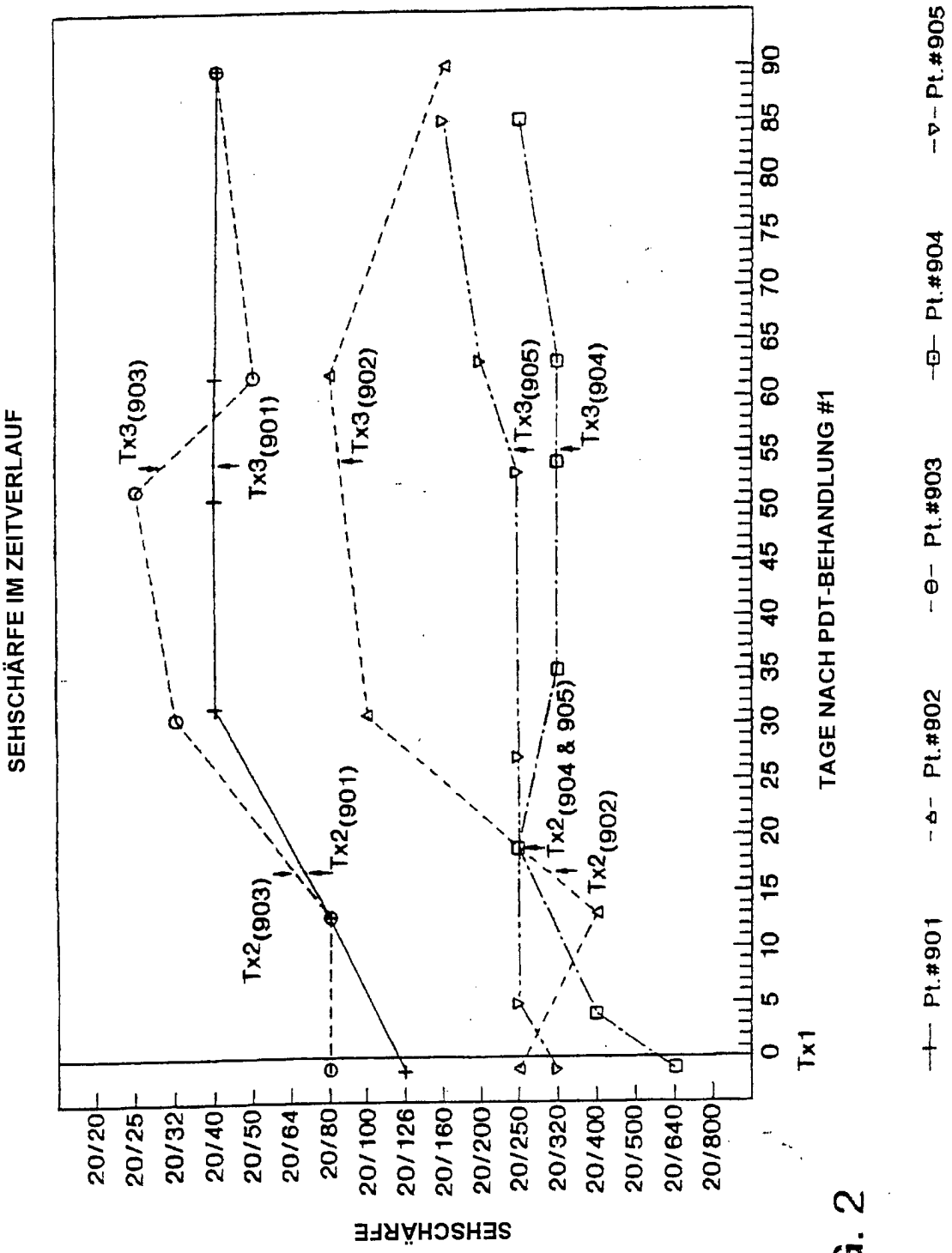

SEHSCHÄRFE IM ZEITVERLAUF
SEHSCHÄRFE
20/20
20/25
20/32
20/40
20/50
20/64
20/80
20/100
20/126
20/160
20/200
20/250
20/320
20/400
20/500
20/640
20/800
Tx3(903)
Tx3(901)
Tx3(902)
Tx3(905)
Tx3(904)
Tx2(903)
Tx2(901)
Tx2(904 & 905)
Tx2(902)
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90
Tx1
TAGE NACH PDT-BEHANDLUNG #1
Pt.#901
Pt.#902
Pt.#903
Pt.#904
Pt.#905

FIG. 2

SEHSCHÄRFE

NOCHMALIGE BEHANDLUNGEN NACH 2 UND 6 WOCHEN SNELLEN-ÄQUIVALENT (GEGENÜBER GRUNDLINIE VERÄNDERTE ZEILEN)

Patient No.	Grundlinie	T1W1	T1W2	T1W3	T2W1	T2W2	T2W4	T3W1	T3W4
901	20/126		20/80 (+2)			20/40 (+5)	20/40 (+5)	20/40 (+5)	20/40 (+5)
902	20/250		20/400 (-2)			20/100 (+4)		20/80 (+5)	20/160 (+2)
903	20/80		20/80 (0)			20/32 (+3)	20/25 (+4)	20/50 (+2)	20/40 (+3)
904	20/640	20/400 (+2)	20/250 (+4)			20/320 (+3)	20/320 (+3)	20/320 (+3)	20/250 (+4)
905	20/320	20/250 (+1)		20/250 (+1)	20/250 (+1)		20/250 (+1)	20/200 (+2)	20/160 (+3)
906	20/200		20/126 (+2)		20/100 (+3)			20/100 (+3)	
907	20/200	20/126 (+2)			20/100 (+3)				
908	20/200	20/126 (+2)			20/50 (+4)				
909	20/320	20/160 (+3)			20/160 (+3)				
910	20/100	20/100 (0)			20/126 (-1)				

T = PDT-BEHANDLUNG #
W = WOCHEN NACH BEHANDLUNG

FIG. 3