

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 1559/2011
(22) Anmeldetag: 25.10.2011
(43) Veröffentlicht am: 15.01.2013

(51) Int. Cl. : **A61K 38/17** (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

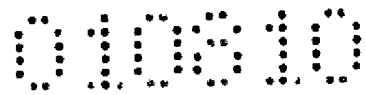
(56) Entgegenhaltungen:
US 2008075717 A1

El-Awady Mostafa K et al. Conserved peptides within the E2 region of Hepatitis C virus induce humoral and cellular responses in goats. VIROLOGY JOURNAL, 2009, 6:66
DANIELS HELENA et al. PHENOTYPE AND FUNCTION OF MONOCYTE-DERIVED DENDRITIC CELLS FROM PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION. HEPATOLOGY, 2001, Vol. 34, Nr. 4, Seite A434
Zusammenfassung 1050

(73) Patentanmelder:
MOSER ADRIAN DR.
8010 GRAZ (AT)

(54) **VERWENDUNG VON KEYHOLE-LIMPET-HÄMOCYANIN ODER SPALTPRODUKTEN DAVON**

(57) Die Erfindung betrifft eine Verwendung von Keyhole-Limpet-Hämocyanin (KLH) oder Spaltprodukten davon, gegebenenfalls in derivatisierter Form. Erfindungsgemäß wird eine Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Hepatitis C vorgeschlagen.



Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Verwendung von Keyhole-Limpet-Hämocyanin (KLH) oder Spaltprodukten davon, gegebenenfalls in derivatisierter Form. Erfindungsgemäß wird eine

- 5 Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Hepatitis C vorgeschlagen.



Verwendung von Keyhole-Limpet-Hämocyanin oder Spaltprodukten davon

Die Erfindung betrifft eine Verwendung von Keyhole-Limpet-Hämocyanin (KLH) oder Spaltprodukten davon, gegebenenfalls in derivatisierter Form.

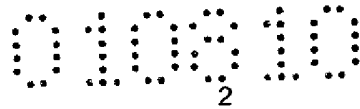
5

Rund 130 bis 170 Millionen Personen sind weltweit mit Hepatitis C infiziert, wobei bezüglich Europa von rund 15 Millionen Erkrankten ausgegangen wird (Cornberg M. et al., A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel, Liver Int., Suppl. 2, 2010, 30). Dabei stellt chronische Hepatitis C (CHC) weltweit einen
10 der häufigsten Gründe für fortgeschrittene Lebererkrankungen wie Leberzirrhose dar (Davis G. L. et al., Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression, Gastroenterology 138, 2010, 513). Spontanremissionen der CHC werden nicht beobachtet.

15 Aktuelle Therapiekonzepte bestehen aus einer Kombination von Interferon und antiviral wirksamen Nukleotid- und Nukleosidanaloga. Eine derzeitige Standardtherapie gegen CHC setzt sich aus einer Kombination des als Prodrug verabreichten Nukleotidanalogon Ribavirin und pegyliertem Interferon alpha-2 zusammen (Rosen H. R., Clinical practice, Chronic hepatitis C infection, New Engl. J. Med. 364, 2011, 2429). Kürzlich wurden
20 mehrere (Zulassungs-)Studien zu neuen kleinmolekularen, antiviral wirksamen Substanzen abgeschlossen, welche eine Heilungsrate durch Kombination mit der Standardtherapie erhöhen (Poordad F. et al., Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection, New Engl. J. Med., 364, 2011, 1195; Jacobson I. M. et al., Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection, New Engl. J. Med., 364, 2011,
25 2405).

Heilungsraten für CHC sind abhängig von Virusfaktoren (z. B. Genotyp, Höhe einer Viruslast) und Wirtsfaktoren (z. B. Fibrosegrad, IL-28-Genotyp, Body-Mass-Index, Regulation von interferonabhängigen Genen) und dergleichen (O'Brien T. R. et al., An
30 IL28B genotype-based clinical prediction model for treatment of chronic hepatitis C, PLoS One 6, 2011, e20904).

Patienten mit Leberzirrhose erreichen mit einer gängigen Routinetherapie Heilungsraten von bis zu 75 % (Genotyp 2, 3) bzw. bis zu 50 % (Genotyp 1, 4), wie dies in der Literatur



dokumentiert ist (Maieron A. et al., Shortening of treatment duration in patients with chronic hepatitis C genotype 2 and 3 – impact of ribavirin dose – a randomized multicentre trial, BMC Res. Notes, 4, 2011, 220).

- 5 KLH ist der Blutfarbstoff der Kalifornischen Schlüssellochnapfschnecke (*Megathura crenulata*). Dabei handelt es sich um ein Protein mit einer Molekülmasse von etwa 10 bis 30 Millionen Dalton, das in der Medizin eingesetzt wird. Aus dem nativen KLH kann durch Aufspaltung in kleinere Untereinheiten mit bis zu ca. 400 kD Immunocyanin gewonnen werden. Die kleineren Einheiten eignen sich ebenso wie KLH zur medizinischen
- 10 Anwendung, haben aber den Vorteil, dass diese in lyophilisierter Form eingesetzt werden können, ohne an Aktivität zu verlieren.

- KLH und Spaltprodukte davon werden im Speziellen in der Immunologie, aber auch zur Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms als Alternative zur intravesikalen
- 15 Instillation mit *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) verwendet.

- Im Rahmen der gegenständlichen Erfindung wurde entdeckt bzw. beobachtet, dass bei einer an einem Harnblasenkarzinom erkrankten Patientin, die zugleich an Hepatitis C litt, durch Behandlung mit KLH bzw. Immunocyanin eine spontane Heilung einer weit
- 20 fortgeschrittenen bzw. lange bestehenden Hepatitis C auftrat.

Ausgehend davon ist es Aufgabe der Erfindung, eine Verwendung von KLH oder dessen Spaltprodukten anzugeben.

- 25 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Verwendung von KLH oder Spaltprodukten davon zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Hepatitis C gelöst. KLH oder Spaltprodukte davon können dabei jeweils auch in derivatisierter Form vorliegen.

- Ein mit der Erfindung erzielter Vorteil ist darin zu sehen, dass ein Arzneimittel
- 30 bereitgestellt wird, mit dem Hepatitis C wirksam behandelbar ist. Insbesondere kann mit einem erfindungsgemäßen Arzneimittel auch eine effiziente Behandlung einer weit fortgeschrittenen CHC erfolgen.



Eine Verabreichung des Arzneimittels kann grundsätzlich beliebig erfolgen, beispielsweise intracutan, subcutan oder oral. Bevorzugt wird jedoch eine subcutane Applikation, beispielsweise durch Injektion in einen Unterarm.

- 5 Das Arzneimittel wird beispielsweise in einer Dosis von 0,1 bis 5,0 mg, bevorzugt 0,2 bis 2,0 mg, vorzugsweise 0,5 bis 1,5 mg, insbesondere 0,8 bis 1,2 mg, pro Verabreichung zugeführt. Diesbezüglich wird das Arzneimittel, das im Handel beispielsweise unter dem Namen IMMUCOTHEL® oder VACMUNE® erhältlich ist, kurz vor geplanter subcutaner Verabreichung unmittelbar vor der Applikation in einem physiologisch verträglichen
- 10 Lösungsmittel gelöst und anschließend injiziert.

Für eine wirksame Behandlung, im Sinne einer dauerhaften Heilung von CHC, ist eine mehrmalige Verabreichung zweckmäßig. Insbesondere eignet sich eine Verabreichung in Abständen von zumindest 5 Tagen, um Hepatitis C wie auch CHC wirksam bzw.

- 15 nachhaltig zu heilen.

Im Folgenden ist die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen noch weiter beschrieben.

20 Beispiel 1

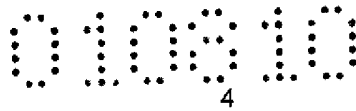
Eine an einem Harnblasenkarzinom erkrankte Patientin, die zugleich CHC und eine daraus resultierende Leberzirrhose aufwies, wurde aufgrund einer Kontraindikation gegen BCG mit Immunocyanin behandelt, wobei der Patientin in mehreren Abständen von mehreren Tagen jeweils 1 mg Immunocyanin in 1 ml Lösungsmittel injiziert wurde. Es

25 wurde beobachtet, dass es innerhalb weniger Monate nach Anwendung von Immunocyanin zu einem massiven Abfall der Viruslast und schließlich zur vollständigen Ausheilung der CHC kam. Die spontane Ausheilung der CHC ist vor allem aufgrund der vorliegenden Leberzirrhose grundsätzlich unwahrscheinlich und belegt einen kausalen Effekt der Therapie mit Immunocyanin.

30

Beispiel 2

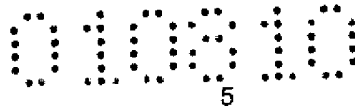
Auf Basis der Erkenntnisse gemäß Beispiel 1 wurde eine klinische Studie durchgeführt. In der klinischen Studie wurde eine Vielzahl von an CHC erkrankten Patienten innerhalb von vier Monaten behandelt. Es erfolgte jeweils zu den Wochen 0, 1, 2, 6 und 10 eine



subcutane Verabreichung von 1 mg Immunocyanin, gelöst jeweils in 1 ml Lösungsmittel, am Unterarm. Die Patienten wurden während der Studie durch Ermittlung von Blutwerten überwacht. Gleichzeitig wurden in den genannten Intervallen jeweils auch Viruslastbestimmungen durchgeführt. Bei der durchgeführten Studie zeigte es sich, dass

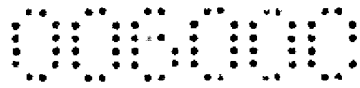
5 bei etwa 30 % der Patienten CHC als ausgeheilt zu bewerten war. Für die übrigen Patienten konnte teilweise eine signifikante Reduktion der Viruslast festgestellt werden, einhergehend mit einer deutlichen Verbesserung betreffend die durch CHC hervorgerufenen Symptome. Im Vergleich mit der konventionellen Behandlung von Hepatitis C, die durchschnittlich in etwa 63 % der Fälle zu einer Heilung führt, ist die

10 Heilungsrate zwar geringer, allerdings dauert die Behandlung nur wenige Wochen, somit wesentlich kürzer, und ruft im Unterschied zur konventionellen Behandlung zumindest keine signifikanten Nebenwirkungen hervor.



Patentansprüche

1. Verwendung von KLH oder Spaltprodukten davon, gegebenenfalls in derivatisierter Form, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Hepatitis C.
5
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei chronische Hepatitis C behandelt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei eine Verabreichung subcutan erfolgt.
- 10 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verabreichung mit einer Dosis von 0,1 bis 5,0 mg, bevorzugt 0,2 bis 2,0 mg, vorzugsweise 0,5 bis 1,5 mg, insbesondere 0,8 bis 1,2 mg, pro Verabreichung erfolgt.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Verabreichung
15 mehrmals erfolgt.
6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Verabreichung in Abständen von zumindest fünf Tagen erfolgt.



Patentansprüche

1. Keyhole Limpet Hemocyanin oder Spaltprodukte davon, sowie Keyhole Limpet Hemocyanin oder Spaltprodukte davon in derivatisierter Form zur Verwendung bei der Behandlung von Hepatitis C.
2. Keyhole Limpet Hemocyanin oder Spaltprodukte davon nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass Hepatitis C eine chronische Hepatitis C ist.
3. Keyhole Limpet Hemocyanin oder Spaltprodukte davon nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Keyhole Limpet Hemocyanin oder Spaltprodukte davon sub- oder intracutan verabreicht werden.
4. Keyhole Limpet Hemocyanin oder Spaltprodukte davon nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Keyhole Limpet Hemocyanin oder Spaltprodukte davon in einer Dosis von 0.1 -5.0 mg, bevorzugt 0.2-2.0 mg, vorzugsweise 0.5-1.5 mg, insbesondere 0.8-1.2 mg verabreicht werden.

NACHGEREICHT