(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 41/00

(45) 공고일자 2004년12월23일
(11) 등록번호 10-0433507
(24) 등록일자 2004년05월18일

(21) 출원번호	10-1998-0707147	(65) 공개번호	10-1999-0087682
(22) 출원일자	1998년09월10일	(43) 공개일자	1999년12월27일
번역문제출일자	1998년09월10일		
(86) 국제출원번호	PCT/CA1997/000134	(87) 국제공개번호	WO 1997/33619
(86) 국제출원일자	1997년02월25일	(87) 국제공개일자	1997년09월18일
(81) 지정국	국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 캐나다 중국 체코 헝가리 이스라엘 일본 대한민국 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로바키아 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀랜드		

(30) 우선권주장 08/613,420 1996년03월11일 미국(US)

(73) 특허권자 큐엘티 인코포레이티드
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5티 4티5 뱅쿠버 그레이트 노던 웨이 887
(72) 발명자 스트롱 에이취. 앤드류
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이7알 3에스7 노오쓰 뱅쿠버 라이온스 애비뉴 4459
레비 줄리아
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이6제이 4제트에이 뱅쿠버 페니파띵 드라이브 1490 #601
휴버 구스타브
스위스 씨에이치-8001 쮜리히 파킹스 에스5
프사드니 마리오
스위스 씨에이치-8180 뷰엘라흐 오베르가쎄 7
(74) 대리인 박장원

심사관 : 이재정

(54) 광역학적요법에의한시력개선용약제학적조성물

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 눈에 광역학적 치료법을 적용함으로써 시력을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 시력 상실은 눈의 노화 및 다양한 이상 증상과 관련된 통상적인 문제이다. 특히 문제가 되는 것은 각막, 망막 또는 맥락막에서의 바람직하지 않은 신혈관계의 발생이다. 맥락막성 신혈관 형성은 출혈과 섬유 형성을 야기시켜, 흑점 변성증, 안구 히스토플라스마증, 근시 및 염증성 질환을 포함한 다수의 인지된 안구 질환에서 시력 상실을 초래한다. 노화성 흑점 변성증(AMD: age-related macular degeneration)은 노년층에서의 새로운 실명을 일으키는 주요 요인이 되며, 맥락막성 신혈관 형성은 이 질병을 가진 환자들에게서 80% 정도의 심각한 시력 상실의 원인이 된다. 이 질환의 자연 병력이 종국엔 이 신혈관 형성 과정의 중지 및 퇴화가 이루어진다 하더라도, 대개 망막 하의 섬유 형성 및 시력 상실의 희생이 따른다.

<3> AMD의 현재 치료법은 레이저 광응고법(laser photocoagulation)을 이용한 혈관 폐색에 의존한다. 하지만, 이러한 치료에는 신혈관 조직의 열적 변형이 필요하고, 전체 두께의 망막 손상이 수반될 뿐만 아니라 중간 및 대형 맥락막관의 손상이 수반된다. 또한, 환자에게는 위축성 반흔 및 시야 암점이 남게 된다. 게다가, 대부분이 재발되고 시력에 대한 예후가 없다.

<4> 혈관들을 좀더 선택적으로 폐색하여 중층 감각신경 망막을 보존하는 방법 개발이 지속되었다. 이러한 방법의 한 가지로는 광역학적 치료법을 들 수 있는데, 이 방법은 감광화된 조직을 작은 강도의 빛에 노출시켜 해로운 효과들을 발생시키는 것을 바탕으로 하고 있다. 광활성 화합물들을 투여하여 바람직하지 못한 특정 조직에 이르게 한 후에, 이 광활성 화합물에 의해 흡수되는 빛으로 조사하는 것이다. 이 방법은 주변 조직의 파괴 또는 손상을 초래한다.

<5> 다양한 광활성 화합물, 예컨대 헤마토프로피린 유도체 및 포토프린 포피머소듐(Photofrin porfimer sodium)과 같은 포르피린 유도체, 벤조포르피린 유도체(BPD- MA)와 같은 "그린 포르피린", 및 프탈로시아닌 등을 이용하여 안구 이상 질환의 광역학적 치료법이 지난 수십년 동안에 걸쳐

시도되어왔다. Schmidt, U. 등은 토끼의 눈에 이식된 그린 흑색종(Greene melanoma: 무색소 종양) 및 이러한 상황 하에서의후천성 괴사증 치료용으로 저밀도 리포프로테인(LDL: low density lipoprotein)과 짝지워진 BPD를 사용한 실험이 개시되어 있다(IOVS(1992)33:1253 Abstract 2802). 이 요약서(abstract)에는 또한, LDL-BPD로 각막 신혈관 형성 모델에서의 혈전증을 달성시킬 수 있음이 개시되어있다. 하지만, 각막 조직은 망막 및 맥락막의 조직과는 성질이 다르다.

<6> LDL-BPD 또는 리포솜성(liposomal) BPD를 이용한 맥락막성 신혈관 형성의 치료가 IOVS(1993)34:1303: Schmidt-Erfurth, U et al.(abstract 2956) Haimovici, R et al.(abstract 2955); Walsh, A.W. et al.(abstract 2954); Lin, S.C. et al.(abstract 2953)에 개시되어 있다. Moulton, R.S, et al.(abstract 2294), IOVS(1993)34:1169을 추가 개시물로 들 수 있다.

<7> 이제, 안구 이상 증상의 광역학적 치료가 놀랍게도 환자의 시력을 향상시킨다는 것이 밝혀졌다.

<8> 발명에 대한 기술

<9> 본 발명은 광역학적 치료법을 이용하여 시력을 향상시키는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 특히 광역학적 치료안이 바람직하지 않는 신혈관계, 특히 맥락막의 신혈관계를 축소시키는 경우에 효과적이다.

<10> 따라서, 한 가지 특징으로, 본 발명은 시력을 향상시키는 방법에 관한 것인데, 이 방법은 이러한 치료가 필요한 환자에게 광활성 화합물의 배합물을 이 환자의 눈에 집중(localize)하기에 유효한 양이 되는 데 충분한 양으로 투여하고, 이 광활성 화합물의 유효량이 상기 눈에 집중할 수 있도록 충분한 시간을 경과한 후에, 이 광활성 화합물에 의해 흡수되는 빛으로 눈을 조사하는 것으로 이루어진다.

도면의 간단한 설명

<11> 도 1은 본 발명의 방법에 유용한 그린 포르피린의 바람직한 형태를 도시한 것이다.

<12> 도 2는 시간에 따른 PDT에 대한 대상자인 개별 환자들의 시력 반응을 도시한 것이다.

<13> 도 3은 향상된 시력을 유지하는 개별 환자들의 반복되는 PDT의 효과를 도시한 것이다.

발명의 상세한 설명

<14> 발명을 수행하는 유형

<15> 본 발명의 요지를 형성하는 일반적인 방법으로는, 시력 향상이 필요한 환자에게 알맞은 광활성 화합물을 눈에 이 광활성 화합물이 유효한 농도로 제공되기에 충분한 양으로 투여한다. 이 화합물이 안구의 적당한 부위에 이 화합물의 유효량이 국소 집중될 수 있도록 알맞은 시간이 경과한 후에, 상기 부위를 상기 광활성 화합물에 의해 흡수되는 빛으로 조사한다. 이 조사에 의해 상기 화합물이 활성화되어, 가까이 인접한 주변 조직에 해로운 효과를 일으킨다. 최종 결과적으로 환자의 시력을 향상시킨다.

<16> 광활성 화합물

<17> 본 발명에 의한 광역학적 치료는 다양한 광활성 화합물 중 그 어떠한 것을 사용하여서도 수행이 가능하다. 예컨대, 미국 특허 제 5,028,621 호, 제 4,866,168 호, 제 4,649,151 호 및 제 5,438,071 호에 개시된 바와 같이, 원래의 헤마토포르피린을 개선시킨 것을 포함한 다양한 헤마토포르피린 유도체가 개시되어 있는데, 상기 문헌의 전문이 본문의 참고문헌이 된다. 부가적으로는, 페오포비드가 미국 특허 제 5,198,460 호, 제 5,002,962 호 및 제 5,093,349 호에 개시되어 있으며, 박테리오클로린(bacteriochlorins)은 미국 특허 제 5,171,741 호 및 제 5,173,504 호에 개시되어 있으며, 헤마토프로피린의 이량체 및 삼량체는 미국 특허 제 4,968,715 호 및 제 5,190,966 호에 개시되어 있다. 상기 특허의 전문이 본문의 참고문헌이 된다. 추가로, 미국 특허 제 5,079,262 호에는 광활성 화합물의 원료로 서, 헤마토포르피린, 아미노레불린산(ALA)에 대한 전구물질(precursor)를 사용하는 것이 개시되어 있다. 광역학적 치료에 프탈로시아닌 감광제를 사용하는 것이 미국 특허 제 5,166,197 호에 개시되어 있다. 상기 특허 모두의 전문이 본문의 참고문헌이 된다. 그 외의 가능한 광활성 화합물에는 푸르푸린, 메로시아닌(merocyanines) 및 포르피센(porphycenes)이 포함된다. 본 발명 방법에 사용되는 데 특히 바람직한 광활성 화합물은 그리 포르피린이다. 이러한 포르피린은 미국 특허 제 4,888,790 호, 제 4,902,143 호, 제 5,095,030 호 및 제 5,171,749 호에 개시되어 있으며, 이상의 특허 전문이 본문의 참고문헌이 된다. 이같은 광활성 제제들이 특히 바람직한 일례를 나타내므로, 이러한 화합물의 전형적인 구조식을 다음 도 1에 나타내었다. 도 1에 있어서, 각각의 바람직한 일례로 R^1 및 R^2는 각각 카르보알콕시기(2-6C), 알킬기(1-6C), 아릴설포닐기(6-10C), 시아노기 및 $-CONR^5CO$로 이루어진 군 중에서 선택된 것인데, 여기서, R^5는 아릴기(6-10C) 또는 알킬기(1-6C)이고; R^3는 각각 카르복실기, 카르복시알킬기(2-6C) 또는 그의 염, 아미드, 에스테르 또는 그의 아실히드라존이거나 알킬기(1-6C)이고; R^4는 $CH=CH_2$ 또는 $-CH(OR^{4'})CH_3$인데, 여기서, $R^{4'}$는 H이거나 임의로 친수성 치환기로 치환된 알킬기(1-6C)이다. 또한, 도 1-3 또는 도 1-4에 나타낸 바와 같은 구조의 그린 포르피린이나 그의 혼합물이 특히 바람직하다.

<18> 좀더 바람직한 일례로는, 그린 포르피린이 도 1-3 또는 1-4에 나타낸 바와 같은 구조를 갖거나 그의 혼합물이며, R^1 및 R^2는 각각 카르보알콕시기(2-6C)이고; R^3 중 한 가지는 카르복실알킬기(2-6C)이고 나머지 R^3는 카르복시알킬기(2-6C)의 에스테르이고; R^4는 $CH=CH_2$ 또는 $-CH(OH)CH_3$인 것을 들 수 있다.

<19> 또한, 이 그린 포르피린이 도 1-3에 나타낸 바와 같은 구조를 가지며, R^1 및 R^2가 메톡시카르보닐기이며; R^3 중 한 가지가 $-CH_2CH_2COOCH_3$이고 나머지 R^3가 $-CH_2CH_2COOH$ 이고; R^4는 $CH=CH_2$인, 즉 BPD-MA인 일례가 더욱 바람직하다.

<20> 상기한 바와 같은 광활성 화합물 중 어떠한 것도 본원발명의 방법에 사용될 수 있으며, 당연하게, 두 가지 이상의 광활성 화합물의 혼합물 또한 사용될 수 있다. 하지만, 치료의 효용성이 이 광활성 화합물의 광 흡수에 의존하는 것이기에, 혼합물이 사용된다면, 성분들의 흡수 최대치가 유사한 것이 바람직하다.

<21> 배합물

<22> 광활성화제는 표적 안구 조직에 유효한 농도를 제공할 수 있도록 배합된다.

<23> 이 광활성화제는 표적 안구 조직의 특정 표면 성분에 결합할 수 있는 특정 결합 리간드와 짝지워지거나, 바람직하게는, 표적 조직에 좀더 큰 농도를 전달하는 담체와의 배합물로 사용될 수 있다.

<24> 배합물의 특성은 부분적으로 투여 유형 및 선택된 광활성제의 특성에 따라 결정된다. 특정 광활성 화합물에 적합한, 의약적으로 허용 가능한 부형제 또는 그의 배합물 어떠한 것도 사용될 수 있다. 따라서, 광활성 화합물은 수용성 조성물로서, 점막 경유 조성물이나 경피 조성물로서 투여되거나 경구 배합물로 투여될 수 있다. 또한, 이 배합물에는 리포솜이 포함될 수도 있다. 리포솜성 조성물은 특히 광활성화제가 그린 포르피린일 경우에 더욱 바람직하다. 리포솜성 배합물은 이 그린 포르피린을 선택적으로, 혈장의 저밀도 리포프로테인 성분에 전달한다고 여겨지며, 이로써 활성 성분을 좀더 효율적으로 표적 부위에 전달하는 담체로서 작용한다. 다수의 LDL 수체가 신혈관 형성에 관련된 것으로 보이며, 그린 포르피린의 혈액내 리포프로테인 상으로의 분배를 증진시킴으로써, 신혈관계에 좀더 효율적으로 전달되는 것으로 나타난다.

<25> 전술한 바와 같이, 본 발명의 방법은 특히 환자의 시력이 바람직하지 못한 신혈관계와 관련된 경우에 효과적이다. 그린 포르피린, 특히 BPD-MA는 이러한 리포프로테인과 강력한 상호작용을 갖는다. LDL 자체가 담체로서 사용될 수도 있지만, LDL은 리포솜성 배합물보다 비싸고 좀더 실용성이 없는 것으로 여겨진다. 따라서, 그린 포르피린이 리포프로테인과 강력한 상호작용을 하고 리포솜으로 용이하게 포장되기 때문에, LDL, 또는 바람직하게는 리포솜이 그린 포르피린에 대한 바람직한 담체가 된다. 리포솜을 포함한, 리포-착화합물(lipocomplexes)을 수반하는 그린 포르피린 조성물은 미국 특허 제 5,214,036 호 및 미국 특허 제 07/832,542 호(1992년 2 월 5 일자 출원)에 개시되어 있으며, 이 두 특허 전문이 본문의 참고문헌이 된다. 정맥 투여용 리포솜성 BPD-MA 또한 본 출원인(QLT Photo Therapeutics Inc., Vancouver, British Columbia)으로부터 구입할 수도 있다.

<26> 투여법 및 투여량

<27> 광활성 화합물은 광범위한 방법, 예컨대 경구법, 비경구법 또는 직장 투여법 중에서 그 어떠한 방법으로도 투여될 수 있으며, 이 화합물은 눈에 직접 투여될 수도 있다. 정맥 주사, 근육 주사 또는 피하 주사 등의 비경구 투여법이 바람직하다. 광활성 화합물의 투여량은 투여법, 리포솜의 형태와 같은 수행되는 배합물에 따라, 또는 항체나 면역학적 활성 단편과 같은 표적 특정 리간드와 짝지워졌는지에 따라 광범위하게 변화될 수 있다. 일반적으로 인식되는 바와 같이, 광활성화제의 유형 배합물, 투여법 및 투여량 정도 사이에는 연관성이 있다. 이같은 인자들은 특정 배합에 맞추어 조정할 수 있다.

<28> 여러 광활성 화합물이 다양한 투여량 범위로 요구되긴 하지만, 그린 포르피린을 사용한다면, 전형적인 투여량은 0.1-50 mg/M^2(신체 표면적을 기준으로), 바람직하게는 약 1-10 mg/M^2, 좀더 바람직하게는 약 2-8 mg/M^2 정도 범위가 된다.

<29> 본 발명에서 효과적이고 선택적인 광역학적 치료에 사용되는 다양한 인자들은 상호 관계가 있다. 따라서, 투여량은 다른 인자들, 예컨대 광역학적 치료에 사용되는 빛의 지속 시간, 방사조도(irradience), 플루언스(fluence) 및 각 투여량 투여 사이에 시간 간격 및 치료학적 조사 방법 등에 따라 조정되어야만 한다. 이러한 인자들 모두는 안구 조직에 큰 손상없이 시력을 현저하게 향상시킬 수 있도록 조정되어야만 한다.

<30> 부언하면, 광활성 화합물 투여량이 감소될수록, 맥락막성 조직에 가까워지는데 필요한 플루언스가 증가되는 경향이 있다.

<31> 광 치료법

<32> 광활성 화합물을 투여한 후에, 표적 안구 조직을 선정된 활성제에 의해 흡수되는 파장으로 조사한다. 상기한 바와 같이 광활성 화합물의 스펙트럼은 이 기술 분야에서 공지된 바이며, 그 어떤 특정 광활성 화합물의 경우에도 그 스펙트럼의 확인은 그리 어려운 일이 아니다. 그린 포르피린의 경우에는, 일반적으로 바람직한 파장 범위가 약 550-600 nm 사이가 된다. 이 범위내의 파장은 신체 조직으로의 침투를 증진시키는 데 특히 바람직하다.

<33> 조사 결과로서, 들뜸 상태에서 광활성 화합물은 다른 화합물과 상호 작용하여 반응성이 있는 중간체, 예컨대 세포 구조를 파괴시킬 수 있는 단일항 산소 등을 형성하는 것으로 추정된다. 가능한 세포 표적에는 세포막, 미토콘드리아, 리소좀막 및 세포핵이 포함된다.

<34> 종양 및 신혈관 모델로부터의 증거는 신혈관의 폐색이 광역학적 치료법의 주요 메카니즘이라는 것을 나타내는데, 이는 내피성 세포를 손상시킴으로써, 후속 혈소판 유착, 과립 감소 및 혈전 형성을 발생시킨다.

<35> 조사하는 치료 동안에 플루언스는 조직의 유형, 표적 조직의 깊이 및 중층 유체 또는 혈액의 양에 따라 광범위하게 변화될 수 있긴 하지만, 바람직하게는 대략 50-200 Joules/㎠ 범위내에서 변화된다.

<36> 방사조도는 전형적으로 약 150-900 mW/㎠ 범위로 변화되고, 약 150-600 mW/㎠ 정도 범위내가 바람직하다. 하지만, 좀더 큰 방사조도를 사용할수록 효과적인 선택성이 이루어질 수 있으며, 치료 시간을 단축하는 장점이 있다.

<37> 광활성제 투여 이후에 광치료까지의 적정 시간은 또한 투여법, 투여 형태 및 표적이 되는 특정

안구 조직에 따라 광범위하게 변화될 수 있다. 광활성제 투여후의 전형적인 시간은 약 1 분 내지 약 2 시간 정도 범위이며, 바람직하게는 약 5-30 분, 좀더 바람직하게는 10-25 분 정도 범위가 된다.

<38> 빛의 조사 시간은 바람직한 플루언스에 좌우되는데, 조도 600 ㎽/㎠의 경우에는, 50 J/㎠의 플루언스는 90 초 동안 조사될 필요가 있으며, 150 J/㎠의 경우에는 270 초 동안 조사될 필요가 있다.

<39> 치료에 대한 평가

<40> 몇몇 경우에서 24 시간 후에 미미한 망막의 백색 현상이 나타나긴 하였지만, 광역학적 치료 직후의 임상학적 측정 및 기저부 촬영으로 전형적으로 변색이 없는 것으로 밝혀졌다. 맥락막성 신혈관 형성의 차단은 바람직하게 내피 세포에 대한 손상의 관찰에 의해 조직학적으로 확인되었다. 또한, 신혈관 조직의 파괴와 관련된 비정상적인 세포핵과 공포가 있는(vacuolated) 세포질을 검측하기 위한 관찰이 수행되어 측정될 수도 있다.

<41> 일반적으로, 신혈관 형성에 관한 광역학적 치료의 효과들은 치료후의 특정 기간에서 표준 플루오로세인 혈관조영법을 사용하여 수행될 수 있다.

<42> 본 발명에 있어서의 가장 중요한 사항 중의 한 가지는 시력을 측정하는 것이다. 이는 이 기술 분야에서 표준화된 방법 및, 대개 주어진 크기의 동일선상에 5 개의 문자가 있는, 임의의 크기를 갖는 문자를 식별할 수 있는지 여부에 의해 시력이 측정되는, 통상적인 "시력 측정판(eye charts)"을 이용하여 수행된다. 시력 측정은 이 기술 분야에서 공지된 방법이며, 표준 방법을 사용하여 본 발명에 따라 시력을 측정한다.

<43> 다음 실시예들은 본 발명을 예시하고자 하는 것일 뿐, 본 발명이 이에 국한되는 것은 아니다.

실시예

<44> 실시예 1

<45> 다양한 PDT 양생법의 비교

<46> 노화성 흑점 변성증의 실험적 치료에 적합한 것으로 진단된 환자 군을 3 개 군으로 나누었다.

<47> A 군은 22 명의 환자로 이루어지고, BPD-MA 6 mg/M^2(신체 표면적 기준으로)를 본 출원인(QLT Photo Therapeutics Inc., Vancouver, BC)으로부터 구입할 수 있는, 시판용 리포솜성 정맥 주사 조성물로 투여하는 양생법으로 치료되었다. 투여는 정맥 주사로 이루어졌다. 주입을 시작하고 30 분 경과한 후에, 환자들에게 600 ㎽/㎠ 및 50 J/㎠, 75 J/㎠, 100 J/㎠, 105 J/㎠ 또는 150 J/㎠의 총 플루언스로, 간섭성 아르곤 염료 레이저(coherent Argon dye laser) No.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]으로부터의 빛을 조사하였다.

<48> 15 명의 환자로 이루어진 제 2 군, B 군은 BPD-MA 6 mg/M^2를 리포솜성 배합물로 상기 A 군에서와 같이 정맥 주사로 투여하였다. 하지만, 빛의 조사는 A 군에 대해 전술한 바와 같이 수행하지 않고, 주입을 시작하고 20 분 경과한 후에 시작하였다.

<49> C 군의 15 명의 환자들은 BPD-MA를 12 mg/M^2으로 투여한 것을 제외하고는 상기 A 군과 동일한 양생법으로 치료하였다.

<50> 치료후에 환자들을 측정하기 위해, 플루오로레세인 혈관조영법을 치료 후 1 주, 4 주 및 12 주 경과하여 실시하였다. 표준 시력 측정판을 이용한 시력 테스트는 치료후에 3 개월이 경과하고 수행하였다. 조사된 빛의 총 플루언스와 무관하게 시력 변화를 각 군에 대해 평균화하였다.

<51> 3 개월 후에, 양생법 A에 의해 치료된 환자들은 +0.10의 시력 향상(통상의 시력 측정판에서 개선된 방향으로 한 줄 이동하는 것을 1.0 향상으로 표시함)이 나타났다. 양생법 B에 의해 치료된 환자들은 +0.53의 시력 향상을 나타냈고, 양생법 C에 의해 치료된 환자들은 평균적으로 -0.40의 시력 감퇴가 나타났다.

<52> 대조적으로, Clinical Sciences(1991) 109: 1220-1231에 Macular Photocoagulation Study Group에 의해 개시된 바와 같은 표준 광응고법을 이용하여 치료된 184 명의 환자들은, 치료 3 개월 후의 시력에서 -3.0의 감퇴가 나타났다. 이는 AMD를 앓는 179 명의 환자들이 샘플이 이 기간 동안에 -2.0의 시력 손실을 나타내는, 치료를 하지 않은 경우의 결과보다도 나쁜 것이었다.

<53> 따라서, BPD 6 mg/M^2을 리포솜 배합물로 투여하고, 20 분이 경과한 후에 조사하는 양생법 B가 테스트된 상기 세 가지 방법 중에서 가장 좋은 것으로 나타났다.

<54> 실시예 2

<55> 시력 증진의 시간 경로

<56> 연구 대상이 되는 16 명의 환자들을 실시예 1에 상기한 바와 같은 양생법 B 에 따라 치료하고, 1 주 및 4 주 경과한 후 및 3 개월 경과 후에 시력을 측정하였다. 이 환자들을 치료하고 1 주 후에는, 평균적으로 +2.13의 시력 향상이 있었고, 치료하고 4 주 경과한 후에는 평균적으로 +1.25의 시력 향상이 있었으며, 3 개월 후에는 +0.53의 시력 향상이 있었다.

<57> 이 결과들은 적어도 부분적으로, 맥락막 신혈관계(CNV)를 폐색시키는 데에 대한 성공 여부와 상관성이 있다고 여겨진다. 양생법 B 중의 상기 환자들에 대해, 플루오로레세인 혈관조영법으로 테스트된 16 명 중 10 명은 4 주 후에 +1.6 정도의 상응하는 시력 향상과 함께 50% 이상의 CNV가 폐색된 것으로 나타났다. 4 주 후에 50% 미만의 CNV 폐색(closure)을 나타낸 나머지 6 명의 환자들은 +0.7 정도의 시력 향

상이 나타났다.

<58> 실시예 1에 상기한 바와 같은 양생법 C에 따라 치료된 환자 15 명 중 7 명이 50% 이상의 CNV 폐색 및 +1.4 정도의 시력 향상을 나타냈다. 15 명 중 3 명은 50% 미만의 CNV 폐색과 -0.3 정도의 시력 감퇴를 나타냈다. 15 명 중 5 명은 전형적인 (classic) CNV 재발이 나타나고 시력에서의 변화는 나타나지 않았다.

<59> 3 개월 후에, 다음 표 1에 나타낸 바와 같은 결과를 얻었으며, 측정된 시력 변화가 주목된다.

[표 1]

	양생법 A	양생법 B	양생법 C
전형적인 CNV ≥ 50% 폐색	+0.7 (3/20)	+3 (4/13)	- (0/12)
전형적인 CNV < 50% 폐색	+0.14 (7/20)	0 (3/13)	+1.75 (4/12)
전형적인 CNV 재발	-0.1 (10/20)	-0.3 (6/13)	-1.4 (8/12)

<61> 따라서, 시력 증진과 CNV 폐색 사이의 완전한 상관 관계와 무관하지 않은, 것들을 찾을 수 있다. 본 발명의 방법들은 바람직한 신혈관계가 나타나는, 특히 이 신혈관계가 맥락막에서 나타나는 환자들에게 가장 용이하게 적용할 수 있다. 따라서, 알맞은 증상에는 흑점 변성증, 안구 히스토플라스마증, 근시 및 염증성 질환이 포함될 것이다.

<62> 도 2는 양생법 B에 의해 치료된 개별 환자들의 시력에서의 시간에 따른 변화 추이를 나타낸 그래프이다. 일부 경우에서 치료후의 경과 시간에 따라 향상 정도가 감퇴되긴 하지만, 모든 환자들이 향상된 것으로 나타났다.

<63> 실시예 3

<64> 반복 치료 효과

<65> 개별 환자들을 실시예 1에 상기한 바와 같은 양생법 B로 치료한 후에, 초기 치료후에 2 주 및 6 주 경과하여 재치료하였다. 반복 치료는 시력 향상 정도를 증진시키는 것으로 나타났다. 이 결과들은 도 3에 약술하였다.

<66> 도 3에 나타낸 바와 같이, 예를 들어, 20/126의 기준선에서 시작하는 환자 No.901은 2 주 후에 +2의 시력 향상을 나타냈으며, 2 차 치료후 2 주 경과하여 기준선에서 +5에 이르는 시력 향상을 나타냈다. 환자 No.906의 경우에는, 1 차 치료의 2 주 후에 +2의 시력 향상을 나타냈으며, 2 차 치료의 1 주 후에 +3으로 증가하였다. 일부 환자들의 경우에는 약간의 감퇴 현상이 나타나기도 하였지만, 일반적으로 반복적인 양생법은 시력 향상을 유지시키거나 증진시켰다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

유효성분으로서 그린 포르피린과, 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하고, 이 때 상기 그린 포르피린은 550 nm ~ 600 nm 파장의 빛을 눈에 조사함으로써 활성화되는 것이 특징인, 시력 개선용 약제학적 조성물.

청구항 2

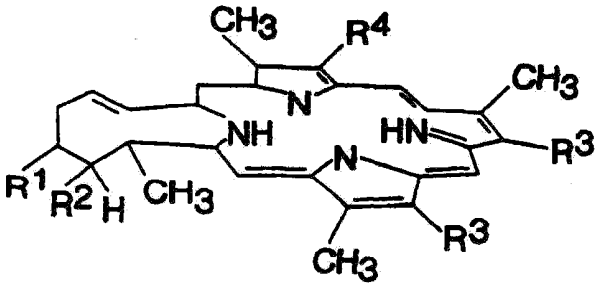
제 1항에 있어서, 상기 눈이 비정상 신혈관계(neovascularization)가 생성된 눈인 것이 특징인 약제학적 조성물.

청구항 3

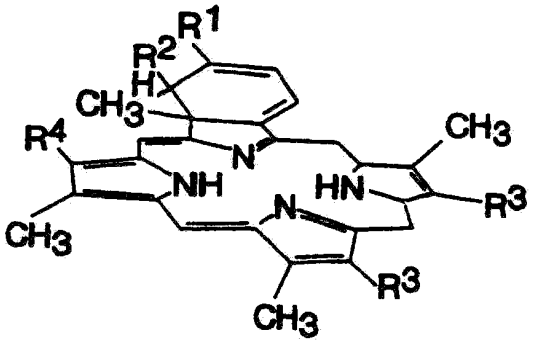
제 2항에 있어서, 상기 신혈관계가 맥락막성 신혈관계인 것이 특징인 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 그린 포르피린이 하기 일반식과 같은 구조를 갖고,



또는



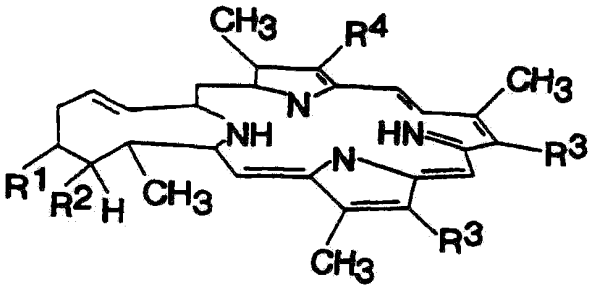
식 중, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 카르보알콕시기(2-6C), 알킬기(1-6C), 아릴설포닐기(6-10C), 시아노기 및 $-CONR^5CO$(여기서, R^5는 아릴기(6-10C) 또는 알킬기(1-6C)임)로 이루어진 군 중에서 선택된 것이며;

R^3는 각각 카르복실기, 카르복시알킬기(2-6C) 또는 그의 염, 아미드, 에스테르 또는 그의 아실히드라존이거나, 알킬기(1-6C)이고;

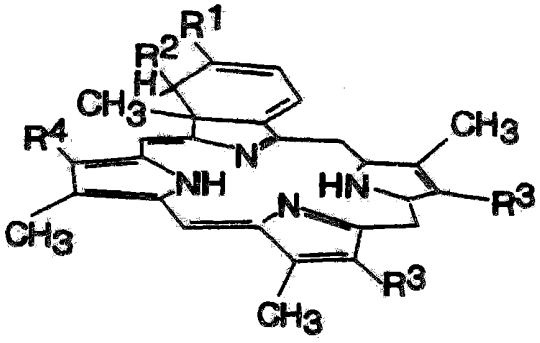
R^4는 $-CH=CH_2$ 또는 $-CH(OR^{4'})CH_3$(여기서, R4'는 H이거나 임의로 친수성 치환기로 치환된 알킬기(1-6C)임)인 약제학적 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 그린 포르피린이 하기 일반식과 같은 구조를 갖고,



또는



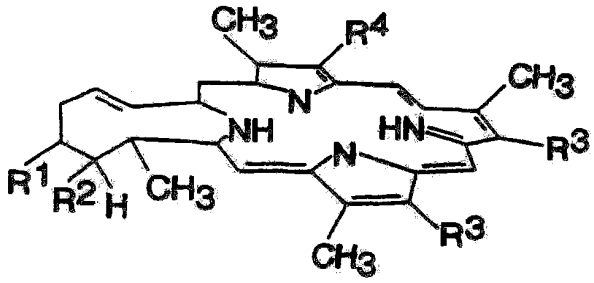
식 중, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 카르보알콕시기(2-6C)이고,

R^3 한 가지는 카르복실알킬기(2-6C)이고 나머지 R^3는 카르복시알킬기(2-6C)의 에스테르이고,

R^4는 $-CH=CH_2$ 또는 $-CH(OH)CH_3$인 약제학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 그린 포르피린이 하기 일반식과 같은 구조를 갖고,



식 중, R^1 및 R^2가 메톡시카르보닐기이며;

R^3 중 한 가지가 $-CH_2CH_2COOCH_3$이고 나머지 R^3가 $-CH_2CH_2COOH$이고;

R^4는 $-CH=CH_2$인, 즉, BPD-MA인 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 광활성 화합물이 저밀도 리포프로테인(LDL)과 착화합물을 형성하는 것이 특징인 약제학적 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 광활성 화합물이 리포솜성 조제물로서 배합된 것이 특징인 약제학적 조성물.

청구항 9

제 2항에 있어서, 상기 눈이 노화성 흑점 변성증(AMD)으로 진단받은 것이 특징인 약제학적 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 눈이 흑점 변성증, 안구 히스토플라스마증, 근시, 및 염증성 질환으로 이루어진 군 중에서 선택된 이상 증상으로 진단받은 것이 특징인 약제학적 조성물.

요약

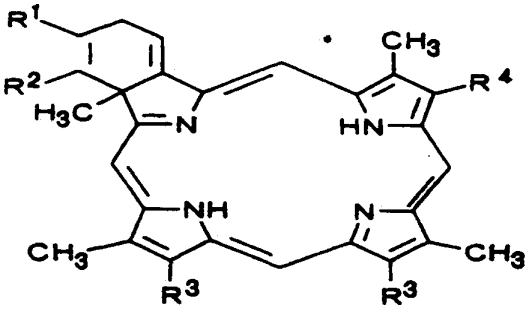
눈의 이상 질환, 특히 노화성 흑점 변성증 등의 바람직하지 못한 신혈관계로 특징지워지는 이상 질환을 광역학적으로 치료함으로써 치료 대상의 시력을 증진시킨다.

대표도

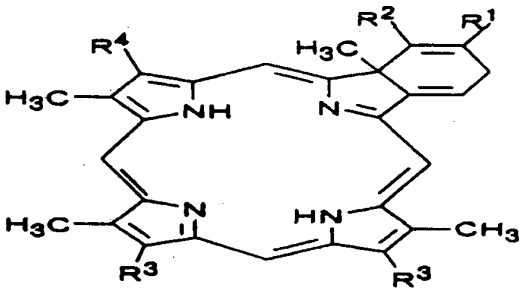
도1a

도면

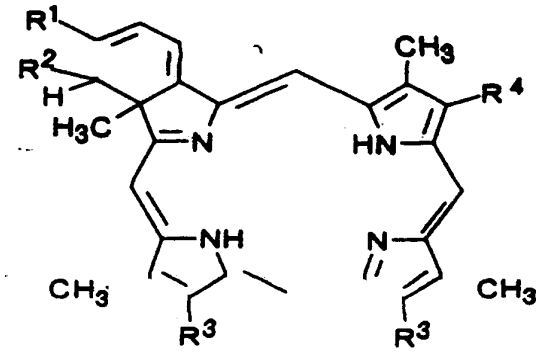
도면1a



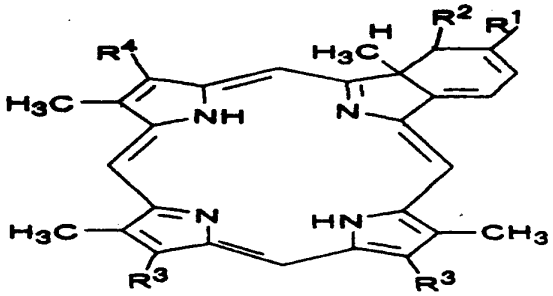
도면1b



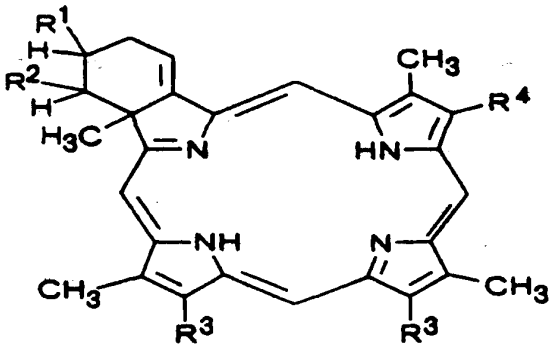
도면1c



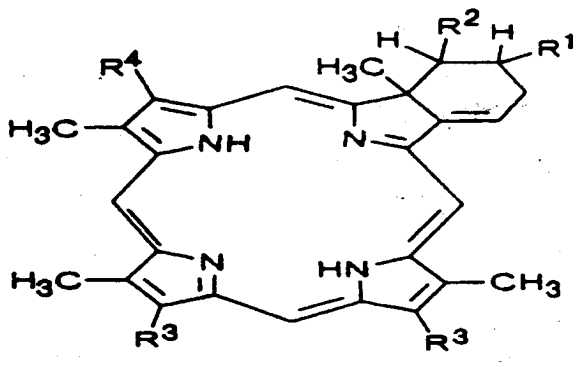
도면1d



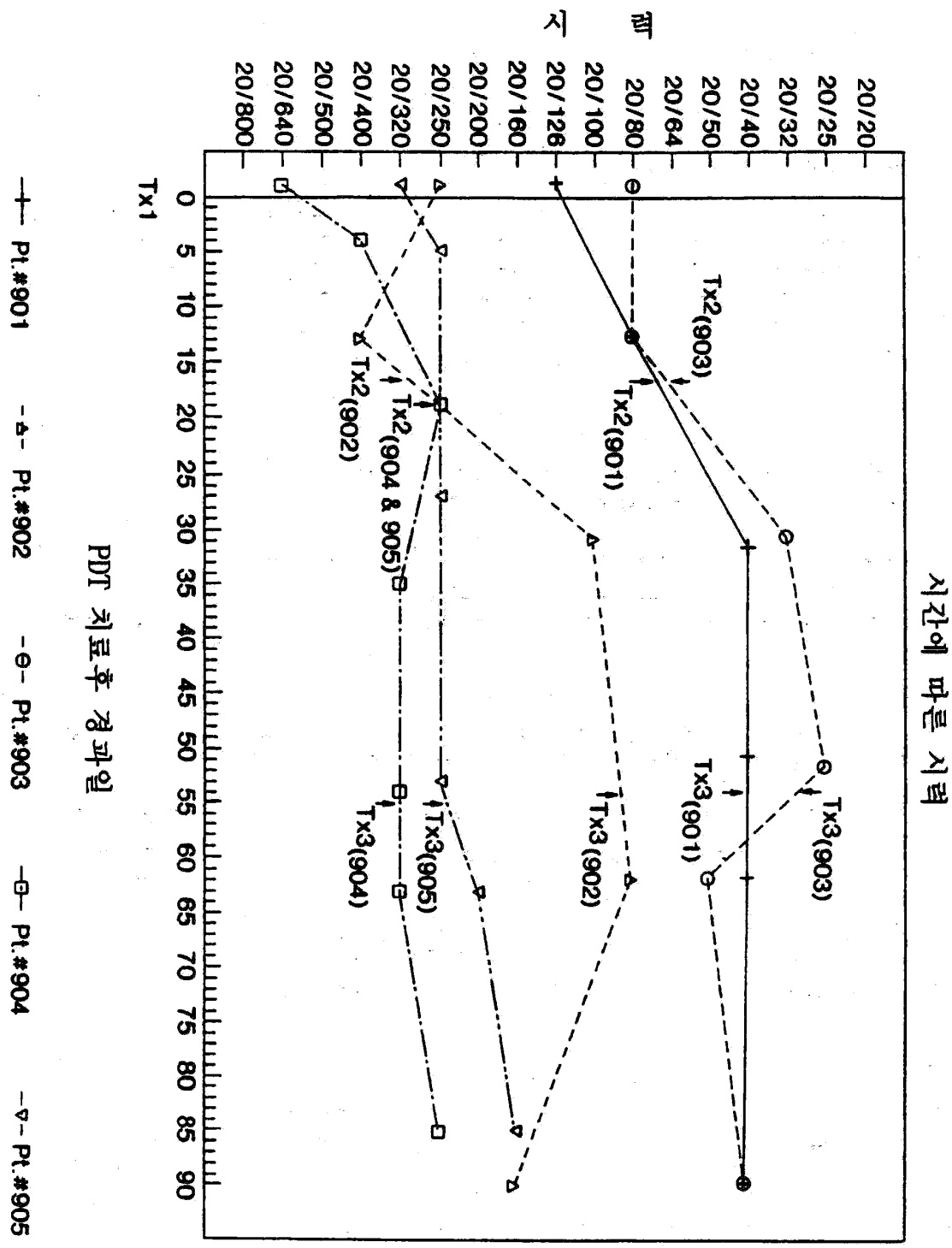
도면1e



도면1f



도면2


시간에 따른 시력
시 력
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
Tx1
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90
PDT 치료후 경과일
Tx2(903)
Tx2(901)
Tx2(902)
Tx2(904 & 905)
Tx3(903)
Tx3(901)
Tx3(902)
Tx3(905)
Tx3(904)
Pt.#901
Pt.#902
Pt.#903
Pt.#904
Pt.#905

1019980707147

시 력

2주 및 6주에서의 재치료

스넬렌 평형(기준선으로부터 변화된 선들)

환자 No.	기준선	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 (+3)
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 치료 #

W=치료후의 주단위 경과일

도면3