

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

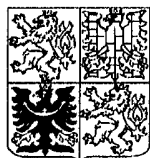
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2789-98

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25. 02. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/613420**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**  
**(Věstník č. 5/99)**

(86) PCT číslo: **PCT/CA97/00134**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/33619**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 41/00**  
**A 61 K 31/40**

(71) Přihlášovatel:

**QLT PHOTOTHERAPEUTICS, INC.,**  
Vancouver, CA;

(72) Původce:

**Strong Andrew H., North Vancouver, CA;**  
**Levy Julia, Vancouver, CA;**  
**Huber Gustav, Zurich, CH;**  
**Fasdni Mario, Buelach, CH;**

(74) Zástupce:

**Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou**  
**12, Praha 7, 17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob pro zlepšení zraku pomocí**  
**fotodynamické terapie oka**

(57) Anotace:

Použití fotoaktivní sloučeniny na přípravu přípravku pro zlepšení zrakové ostrosti u lidského subjektu. Fotoaktivním činidlem je zejména zelený porfyrin, hematoporfyrinový derivát, chlorin nebo florin. Přípravek s výhodou obsahuje uvedené fotoaktivní činidlo v komplexu s lipoproteinem o nízké hustotě. Přípravek se používá k fotodynamické terapii onemocnění oka, zejména stavů charakterizovaných nežádoucí neovaskularizací, jako je makulární degenerace syndrom oční histoplasmosy, myopie a zánětlivých onemocnění.

CZ 2789-98 A3

Způsob pro zlepšení zraku pomocí fotodynamické terapie oka

### Oblast techniky

Vynález se týká způsobů pro zlepšení zrakové ostrosti pomocí fotodynamické terapie (PDT) oka.

### Dosavadní stav techniky

Ztráta zrakové ostrosti je běžným problémem spojeným se stárnutím a s různými chorobnými stavy oka. Zejména problematický je vývoj nežádoucí neovaskularizace rohovky, sítnice a cévnatky. chorioidální neovaskularizace vede k hemorhagii a fibrose, s následnou ztrátou zraku u mnoha známých očních onemocnění, včetně makulární degenerace, syndromu oční histoplasmosy, myopie a zánětlivých onemocnění. S věkem spojená makulární degenerace (AMD) je vedoucí příčinou nově vzniklé slepoty ve stáří a chorioidální neovaskularizace je odpovědná za 80% závažných ztrát zraku u pacientů s tímto onemocněním. Ačkoliv může onemocnění být v klidovém stavu a může dojít k regresi neovaskularizace, obvykle vede ke vzniku subretinální fibrosy a ztráty zraku.

Současná léčba AMD spočívá v oklusi cév za použití fotokoagulace laserem. Nicméně, taková léčba vyžaduje termální destrukci neovaskularizované tkáně a je doprovázena poškozením sítnice v celém rozsahu, stejně jako poškozením nitroočního moku a velkých chorioidálních cév. Dále, u subjektu zůstává atrofická jizva a vizuální skotom. Kromě toho, recidivy jsou časté a zraková prognosa je špatná.

Jsou vyvíjeny strategie pro selektivnější uzavření krevních

cév za chránění vrchní neurosensorické sítnice. Jednou takovou strategií je fotodynamická terapie, která spočívá v ozáření fotosensitizovaných tkání světlem o nízké intenzitě za destruktivních účinků na tuto tkáň. Jsou podány fotoaktivní sloučeniny a nechají se dojít do požadované nežádoucí tkáně, která je potom ozářena světlem absorbovaným fotoaktivní sloučeninou. Toto vede k destrukci nebo k narušení okolní tkáně.

Fotodynamická terapie onemocnění oka byla zkoušena v posledních několika dekádách za použití různých fotoaktivních sloučenin, například porfyrinových derivátů, jako je derivát hematoporfyrinu a Photofrin porfimer sodný; "zelených porfyrinů", jako je derivát benzoporfyrinu (BPD), MA; a ftalokyaninů. Schmidt, U. et al., popisuje pokusy využívající BPD navázaný na lipoprotein o nízké densitě (LDL) pro léčbu Greene melanomu (nepigmentovaného nádoru) implantovaného do oka králíků a popisuje, že dosáhl v této souvislosti nekrosy (IOVS (1992) 33: 1253 Abstrakt 2802). Tento abstrakt také popisuje úspěch LDL-BPD v dosažení trombosy v modelu neovaskularizace rohovky. Tkáň rohovky je odlišná od sítnice a chorioidey.

Léčba chorioidální neovaskularizace za použití LDL-BPD nebo liposomálního BPD byla popsána v IOVS (1993) 34: 1303: Schmidt-Erfurt, U. et al., (abstrakt 2956); Haimovici, R. et al., (abstrakt 2955); Walsh, A. W. et al., (abstrakt 2954); Lin, S.C. et al. (Abstrakt 2953). Další publikací je Moulton, R.S. et al. (abstrakt 2294), IOVS (1993) 34: 1169.

Nyní bylo zjištěno, že fotodynamická léčba chorobných stavů oka neočekávaně zlepšuje zrakovou ostrost subjektu.

### Podstata vynálezu

Vynález je zaměřen na způsob pro zlepšení zrakové ostrosti využívající metod fotodynamické terapie. Způsoby jsou zejména účinné, pokud protokol fotodynamické terapie vede ke zmenšení nežádoucí neovaskularizace, zejména neovaskularizace chorioidey.

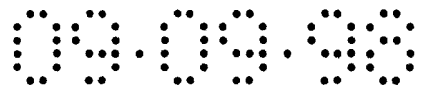
V souladu s tím je v jednom aspektu vynález zaměřen na způsob pro zlepšení zrakové ostrosti, při kterém je subjektu potřebujícímu takovou terapii podáno množství přípravku fotoaktivní sloučeniny dostatečné k tomu, aby došlo k lokalizaci účinného množství v oku uvedeného subjektu; nechá se uplynout dostatečná doba pro umožnění lokalizace účinného množství uvedené fotoaktivní sloučeniny v uvedeném oku; a potom se oko ozáří světlem absorbovaným fotoaktivní sloučeninou.

### Popis obrázků na připojených výkresech

Obrázek 1 ukazuje výhodné formy zelených porfyrinů použitelné ve způsobech podle předkládaného vynálezu.

Obrázek 2 ukazuje vývoj zrakové ostrosti u jednotlivých pacientů podrobených PDT v závislosti na čase.

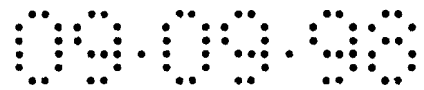
Obrázek 3 ukazuje účinek opakované PDT u jednotlivých pacientů na udržení zlepšené zrakové ostrosti.



V obecném postupu, který tvoří podstatu vynálezu, je lidem, jejich zraková ostrost má být zvýšena, podána vhodná fotoaktivní sloučenina v množství dostatečném pro dosažení účinné koncentrace fotoaktivní sloučeniny v oku. Po vhodné době pro umožnění akumulace účinné koncentrace sloučeniny v požadovaném regionu oka je tento region potom ozářen světlem absorbovaným fotoaktivní sloučeninou. Ozáření vede k excitaci sloučeniny, která potom poškozují tkáň v bezprostředím okolí. Konečným výsledkem je zlepšení zrakové ostrosti subjektu.

#### Fotoaktivní sloučeniny

Fotodynamická terapie podle předkládaného vynálezu může být provedena za použití jakékoliv z mnoha fotoaktivních sloučenin. Například, bylo popsáno mnoho derivátů hematoporfyrinu, včetně zlepšených derivátů hematoporfyrinu jako takového, jak je popsáno v U.S. patentech č. 5028621; 4866168; 4649151; a 5438071, jejichž obsah je zde uveden jako odkaz. Kromě toho, feoforbidy jsou popsány v U.S. patentech č. 5198460; 5002962; a 5093349; bakteriochloriny v U.S. patentech č. 5171741 a 5173504; dimery a trimery hematoporfyrinů v U.S. patentech č. 4968715 a 5190966. Obsah těchto patentů je zde také uveden jako odkaz. Kromě toho, U.S. patent č. 5079262 popisuje použití prekursoru hematoporfyrinu, kyseliny aminolevulinové (ALA), jako zdroje fotoaktivní sloučeniny. Použití ftalokyaninového fotosensibilizátoru ve fotodynamické terapii je popsáno v U.S. patentu č. 5166197. Obsah všech těchto uvedených patentů je zde uveden jako odkaz. Další možné fotoaktivní sloučeniny zahrnují purpuriny, merokyaniny a porfyceny. Zejména výhodnými fotoaktivními sloučeninami pro použití v předkládaném vynálezu jsou zelené porfyriny. Tyto porfyriny jsou popsány v U.S.



patentech č. 4883790; 4920143; 5095030 a 5171749, jejichž celý obsah je zde uveden jako odkaz. Protože tyto fotoaktivní činidla představují zejména výhodné provedení, jsou typické vzorce těchto sloučenin uvedeny na obrázku 1.

Jak je uvedeno na obrázku 1, v preferovaných provedeních je každý z  $R^1$  a  $R^2$  nezávisle vybrán ze skupiny skládající se z karbalkoxyl (2-6C), alkyl (1-6C), arylsulfonyl (6-10C), kyano a  $-\text{CONR}^5\text{CO}$ , kde  $R^5$  je aryl (6-10C) nebo alkyl (1-6C); každý  $R^3$  je nezávisle karboxyl, karboxyalkyl (2-6C) nebo jeho sůl, amid, ester nebo acylhydrazon nebo je alkyl (1-6C);  $R^4$  je  $\text{CH}=\text{CH}_2$  nebo  $-\text{CH}(\text{OR}^{4'})\text{CH}_3$ , kde  $R^{4'}$  je H, nebo alkyl (1-6C) volitelně substituovaný hydrofilním substituentem. Zejména výhodnými jsou také zelené porfyriny podle vzorců ukázaných na obrázcích 1-3 nebo 1-4 nebo jejich směsi.

Výhodnějšími provedeními jsou ty, kde zelený porfyrin má vzorec ukázaný na obrázku 1-3 nebo 1-4, nebo jej jejich směsí, a kde každý z  $R^1$  a  $R^2$  je nezávisle karbalkoxyl (2-6C); jeden  $R^3$  je karboxyalkyl (2-6C) a druhý  $R^3$  je ester karboxyalkyl (2-6C) substituentu; a  $R^4$  je  $\text{CH}=\text{CH}_2$  nebo  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ .

Ještě výhodnější provedení jsou ta, kde zelený porfyrin má vzorec ukázaný na obrázku 1-3 a kde  $R^1$  a  $R^2$  jsou methoxykarbonyl; jeden  $R^3$  je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$  a druhý  $R^3$  je  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ; a  $R^4$  je  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ; t.j. BPD-MA.

Jakákoliv fotoaktivní sloučenina popsaná výše může být použita ve způsobu podle předkládaného vynálezu; mohou být, samozřejmě, použity také směsi dvou nebo více fotoaktivních sloučenin; nicméně, účinnost léčby závisí na absorpci světla fotoaktivní

sloučeninou, takže pokud jsou použity směsi, pak jsou preferovány složky s podobnými absorpčními maximy.

### Přípravky

Fotoaktivní činidlo je formulováno tak, aby bylo dosaženo účinné koncentrace v cílové oční tkáni. Fotoaktivní činidlo může být navázáno na specifický vazebný ligand, který se může vázat na specifickou povrchovou složku cílové oční tkáně, nebo, pokud je to žádoucí, může být formulováno s nosičem, který dopraví vysoké koncentrace do cílové tkáně.

Charakter přípravku bude záviset z části na způsobu podání a na charakteru vybraného fotoaktivního činidla. Může být použita jakákoliv farmaceuticky přijatelná přísada, nebo jejich kombinace, vhodná pro určitou fotoaktivní sloučeninu. Tak může být fotoaktivní sloučenina podána jako vodný přípravek, jako transmukosní nebo transdermální přípravek, nebo jako orální formulace. Přípravek může také obsahovat liposomy. Liposomové přípravky jsou zejména výhodné, pokud je fotoaktivním činidlem zelený porfyrin. Soudí se, že liposomální přípravek dopraví zelený porfyrin selektivně do lipoproteinové složky plasmy o nízké hustotě, která potom působí jako nosič pro účinnější přenos aktivní složky do požadovaného místa. Byla prokázána asociace zvýšeného počtu LDL receptorů s neovaskularizací a zvýšením podílu zelených porfyrinů v lipoproteinové fázi krve se pravděpodobně dopraví účinněji do neovaskulatury.

Jak bylo uvedeno dříve, způsob podle předkládaného vynálezu je zejména účinný tehdy, když je ztráta zrakové ostrosti u pacienta asociována s neovaskularizací. Zelené porfyriny, a hlavně BPD-MA,

silně interagují s takovými lipoproteiny. LDL sám může být použit jako nosič, ale LDL je významně nákladnější a méně praktický než liposomální přípravek. LDL, a zejména liposomy, jsou proto výhodnými nosiči pro zelené porfyriny, protože zelené porfyriny silně interagují s lipoproteiny a jsou snadno zabaleny do liposomů. Přípravky zelených porfyrinů obsahující lipokomplexy, včetně liposomů, jsou popsány v U.S. patentu č. 5214036 a v U.S. pořadové č. 07/832542 podané 5.2.1992, jejichž objevy jsou zde uvedeny jako odkaz. Liposomální BPD-MA pro intravenosní podání může být také získán od QLT Photo Therapeutics Inc., Vancouver, British Columbia.

#### Podání a dávka

Fotoaktivní sloučenina může být podána jakýmkoliv způsobem, například orálně, parenterálně nebo rektálně, nebo může být sloučenina umístěna přímo do oka. Výhodné je parenterální podání, jako je intravenosní, intramuskulární nebo subkutání. Zvláště výhodné je intravenosní podání.

Dávka fotoaktivní sloučeniny se může velmi lišit v závislosti na způsobu podání; formulaci, ve které je přenášena, jako jsou například liposomy; nebo podle toho, zda je navázána na ligand specifický pro cíl, jako je protilátka nebo imunologicky aktivní fragment. Jak je obecně známo, existuje souvislost mezi typem fotoaktivního činidla, přípravkem, způsobem podání a dávkou. Úprava těchto parametrů tak, aby vyhovovala určité kombinaci, je možná.

Různé fotoaktivní sloučeniny mají různé rozsahy dávek, ale pokud jsou použity zelené porfyriny, pak je typický rozsah dávek

od 0,1 do 50 mg/m<sup>2</sup> a ještě lépe od 2 do 8 mg/m<sup>2</sup>.

Různé parametry použité pro účinnou, selektivní fotodynamickou terapii podle předkládaného vynálezu jsou vzájemně související. Proto by měla být dávka upravena s ohledem na, například, příliv, intezitu ozáření, době ozařování použité při fotodynamické terapii a intervalu mezi podáním dávky a terapeutickým ozářením. Všechny tyto parametry by měly být použity tak, aby produkovaly signifikantní zlepšení zrakové ostrosti bez signifikantního poškození oční tkáně. Jinými slovy, při redukci dávky fotoaktivní sloučeniny se zvyšuje příliv nutný pro uzavření chorioidální neovaskulární tkáně.

#### Aplikace záření

Po podání fotoaktivní sloučeniny je cílová tkáň oka ozařována světlem vlnové délky absorbované vybraným činidlem. Spektra pro fotoaktivní sloučeniny popsané výše jsou v oboru známá; pro jakoukoliv fotoaktivní sloučeninu je jednoduché zjistit spektrum. Pro zelené porfyriny je, nicméně, požadovaný rozsah vlnových délek mezi 550 a 695 nm. Vlnová délka v tomto rozsahu je zejména výhodná pro zvýšenou penetraci do tkání těla.

V důsledku ozáření reaguje fotoaktivní sloučenina ve svém excitovaném stavu s dalšími sloučeninami za vzniku reaktivních intermediátů, jako je singletový kyslík, které mohou způsobit porušení buněčných struktur. Možné buněčné cíle zahrnují buněčnou membránu, mitochondrie, lysozomální membrány a jádro. Důkazy z nádorových a neovaskulárních modelů naznačují, že okluse vaskulatury je hlavním mechanismem účinku fotodynamické terapie, a děje se v důsledku poškození endotelových buněk a následnou

adhesí destiček, degranulací a tvorbou trombu.

Příliv během ozáření se může velmi lišit, v závislosti na typu tkáně, hloubce cílové tkáně, a množství kapaliny nebo krve nad cílovou tkání, ale výhodně je od 50 do 200 J/cm<sup>2</sup>.

Intenzita ozáření je typicky v rozmezí od 150 do 900 mW/cm<sup>2</sup>, s výhodným rozmezím od 150 do 600 mW/cm<sup>2</sup>. Nicméně, může být vybráno použití vyšších intenzit ozáření jako účinné a mající výhodu kratšího času terapie.

Optimální doba mezi podáním fotoaktivního činidla a ozářením se může také velmi lišit v závislosti na způsobu podání, formě podání a specifické cílové oční tkáni. Typická doba mezi podáním fotoaktivního činidla a ozářením je od 1 minuty do 2 hodin, výhodněji od 5 do 30 minut a nejvýhodněji 10-25 minut.

Trvání ozáření závisí na požadovaném přílivu; pro intenzitu ozáření 600 mW/cm<sup>2</sup> vyžaduje příliv 50 J/cm<sup>2</sup> 90 sekund ozařování; 150 J/cm<sup>2</sup> vyžaduje 270 sekund ozáření.

#### Hodnocení léčby

Klinické vyšetření a fotografie typicky neukáže žádné barevné změny ihned po fotodynamické terapii, ačkoliv v některých případech dochází k střednímu zblednutí sítnice během 24 hodin. Uzávěr chorioidální neovaskularizace je výhodně potvrzen histologicky pozorováním poškození endotelových buněk. Také může být hodnocena vakuolizace cytoplasmy a abnormální jádra asociovaná s poškozením neovaskularizované tkáně.

Obecně, účinnost fotodynamické terapie jako redukce neovaskularizace může být hodnocena za použití standartních fluorescenčních angiografických technik a určitých intervalech po léčbě.

Mimořádně důležité s ohledem na předkládaný vynález je hodnocení zrakové ostrosti. Toto je provedeno pomocí standartních technik a konvenčních "karet pro zkoušení zraku", při jejichž použití je zraková ostrost hodnocena schopností rozlišovat písmena určité velikosti, obvykle s pěti písmeny dané velikosti v jednom řádku. Měření zrakové ostrosti je v oboru známé a pro hodnocení zrakové ostrosti v předkládaném vynálezu jsou použity standartní techniky.

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci, nikoliv jako omezení.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

##### Srovnání různých PDT režimů

Skupiny pacientů, kteří byly vhodné pro experimentální léčbu makulární degenerace související s věkem (AMD) byly rozděleny do tří skupin.

Skupina A, 22 pacientů, byla léčena režimem, ve kterém jim bylo podáno 6 mg/m<sup>2</sup> (povrch těla) BPD-MA v komerčně dostupném liposomálním intravenosním přípravku získaném od QLT Photo Therapeutics, Vancouver, BC. Podání bylo intravenosní. Třicet

minut po začátku infuse byly tito pacienti ozáření při intenzitě ozáření  $600 \text{ mW/cm}^2$  a celkovém přílivu  $50 \text{ J/cm}^2$ ,  $75 \text{ J/cm}^2$ ,  $100 \text{ J/cm}^2$ ,  $105 \text{ J/cm}^2$  nebo  $150 \text{ J/cm}^2$  světlem z koherentního Argon dye laseru č. 920, Coherent Medical Laser, Palo Alto, CA (Ohkuma, H. et al., Arch. Ophthalmo. (1983) 101: 1102 - 1110; Ryan, S.J. Arch. Ophthalmol (1982) 100: 1804 - 1809).

Druhé skupině pacientů, skupině B, bylo také podáno  $6 \text{ mg/m}^2$  BPD-MA v liposomálním přípravku, ale ozáření, provedené tak, jak je popsáno pro skupinu A, začalo 20 minut po začátku infuse.

15 pacientů ve skupině C bylo podrobena režimu stejnému jako je režim skupiny a s tou výjimkou, že dávka BPD-MA byla  $12 \text{ mg/m}^2$ .

Pro hodnocení pacientů po léčbě byla provedena fluorescenční angiografie 1 týden, 4 týdny a 12 týdnů po léčbě. Testy zrakové ostrosti za pomoci standartních karet pro zkoušení zraku byly provedeny 3 měsíce po léčbě. Změna ve zrakové ostrosti byla zprůměrována pro každou skupinu bez ohledu na celkový příliv podaného ozáření.

Po 3 měsících vykazovali pacienti skupiny A zlepšení zrakové ostrosti o  $+0,10$  (zlepšení 1,0 znamená zlepšení o jednu řádku konvenčních karet pro zkoušení zraku). Pacienti skupiny B vykazovali zlepšení zrakové ostrosti o  $+0,53$ ; pacienti skupiny C vykazovali snížení zrakové ostrosti průměrně o  $-0,40$ .

Pro srovnání, 184 pacientů léčených standartní fotokoagulační terapií jak je popsáno v Macular Photocoagulation Study Group v Clinical Sciences (1991) 109: 1220 - 1231, vykazovalo snížení zrakové ostrosti o  $-3,0$  tři měsíce po léčbě. Tento výsledek byl

horší než výsledky bez terapie, kde 179 pacientů trpících AMD vykazovalo snížení zrakové ostrosti během tohoto období o -2,0.

Tak se zdá, že režim B, kde bylo podáno 6 mg/m<sup>2</sup> BPD v liposomálním přípravku a ozáření začalo 20 minut po podání byl nejlepší z těchto tří testovaných protokolů.

#### Příklad 2

##### Časový průběh zlepšení zrakové ostrosti

Šestnáct pacientů ve studii bylo podrobeno režimu B popsanému v příkladu 2, výše, a byla u nich hodnocena zraková ostrost po 1 týdnu, po 4 týdnech a po 3 měsících. Jeden týden po léčbě měli tito pacienti průměrné zlepšení zrakové ostrosti o +2,13; 4 týdny po léčbě měly průměrné zlepšení +1,25 a po 3 měsících +0,53.

Zdá se, že tyto výsledky alespoň částečně korelují s úspěšným uzavřením chorioidální neovaskulatury (CNV). U těchto pacientů v režimu B vykazovalo 10 ze 16 testovaných fluorescenční angiografií více než 50% uzavření CNV po 4 týdnech s odpovídajícím zlepšením zrakové ostrosti o +1,6. Zbývajících 6 pacientů, u kterých bylo prokázáno méně než 50% uzavření CNV po 4 týdnech vykazovalo zlepšení zrakové ostrosti o +0,7.

Z 15 pacientů podrobených režimu C podle příkladu 1 vykazovalo 7 více než 50% uzavření CNV a zlepšení zrakové ostrosti o +1,4. Tři z 15 vykazovali méně než 50% uzavření CNV a vykazovali zhoršení zrakové ostrosti o -0,3. Pět z 15 vykazovalo klasickou CNV recidivu a ztrátu zrakové ostrosti o -1,6.

Na druhou stranu, po 4 týdnech od léčby podle režimu A vykazovalo 9 z 21 pacientů více než 50% uzavření CNV, ale snížení zrakové ostrosti o -0,2. 9 z 21 vykazovalo uzavření CNV menší než 50% a zlepšení zrakové ostrosti o +0,9. 3 z 21 léčených pacientů, kteří vykazovali klasickou recidivu CNV neměly žádnou změnu zrakové ostrosti.

Výsledky pozorované změny zrakové ostrosti po třech měsících jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

	Režim A	Režim B	Režim C
Klasická CNV $\geq$ 50% uzávěr	+0,7 (3/20)	+3 (4/13)	--- (0/12)
Klasická CNV < 50% uzávěr	+0,14 (7/20)	0 (3/13)	+1,75 (4/12)
Klasická CNV recidiva	-0,1 (10/20)	-0,3 (6/13)	-1,4 (8/12)

Zdá se, že existuje určitá, ale zdaleka ne dokonalá, korelace mezi CMV uzávěrem a zlepšením zrakové ostrosti. Způsob podle předkládaného vynálezu může být proto nejlépe použit u pacientů vykazujících nežádoucí neovaskularizaci, zejména v cévnatce. Proto budou vhodné indikace zahrnovat makulární degeneraci, syndrom oční histoplasmosy, myopii, a zánětlivá onemocnění.

Obrázek 2 ukazuje grafické znázornění časového průběhu změn ve zrakové ostrosti u jednotlivých pacientů podrobených režimu B. Všichni pacienti vykazovali zlepšení, ačkoliv v některých případech se zmenšení zlepšovalo s dobou od léčby.

### Příklad 3

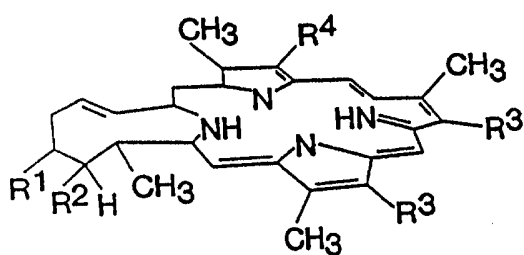
#### Účinnost opakované léčby

Jednotliví pacienti byli léčeni podle režimu B jak je popsán v příkladu 1 a potom opakovaně léčeni za 2 a za 6 týdnů od počáteční léčby. Zdá se, že opakovaná léčba zvyšuje stupeň zlepšení zrakové ostrosti. Výsledky jsou shrnuty na obrázku 3.

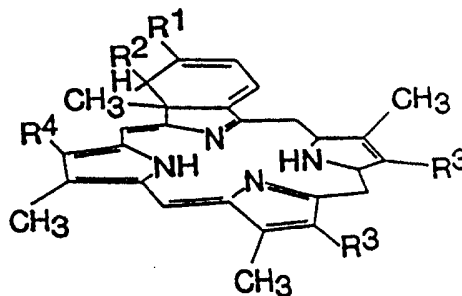
Jak je ukázáno na obrázku 3, například pacient č. 901 začínající s hodnotou 20/126 vykazoval zlepšení zrakové ostrosti o +2 po dvou týdnech a dva týdny po druhé léčbě vykazoval zlepšení o +5 proti základní hodnotě. Pro pacienta 906 bylo zlepšení po první léčbě +2 v týdnu 2 a zvýšilo se na +3 jeden týden po druhé léčbě. Ačkoliv se u některých pacientů vyskytly mírné relapsy, obecně vedlo opakování režimu k udržení nebo ke zlepšení zrakové ostrosti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití fotoaktivní sloučeniny na přípravu přípravku pro zlepšení zrakové ostrosti u lidského subjektu.
2. Použití podle nároku 1, kde fotoaktivním činidlem je zelený porfyrin, hematoporfyrinový derivát, chlorin nebo florin.
3. Použití podle nároku 2, kde uvedenou fotoaktivní sloučeninou je zelený porfyrin.
4. Použití podle nároku 3, kde uvedený zelený porfyrin má vzorec podle Obr. 1-3 nebo Obr. 1-4, kde



**OBR. 1 - 3**



**OBR. 1 - 4**

každý z  $R^1$  a  $R^2$  nezávisle vybrán ze skupiny skládající se z karbalkoxyl (2-6C), alkyl (1-6C), arylsulfonyl (6-10C), kyano a  $-\text{CONR}^5\text{CO}$ , kde  $R^5$  je aryl (6-10C) nebo alkyl (1-6C);

každý  $R^3$  je nezávisle karboxyl, karboxyalkyl(2-6C) nebo jeho sůl, amid, ester nebo acylhydrazon nebo je alkyl (1-6C);

$R^4$  je  $\text{CH}=\text{CH}_2$  nebo  $-\text{CH}(\text{OR}^{4'})\text{CH}_3$ , kde  $R^{4'}$  je H, nebo alkyl (1-6C) volitelně substituovaný hydrofilním substituentem.

5. Použití podle nároku 4, kde uvedený zelený porfyrin má vzorec podle Obr. 1-3 nebo Obr. 1-4, kde každý z  $R^1$  a  $R^2$  je nezávisle karbalkoxyl (2-6C);

jeden  $R^3$  je karboxyalkyl (2-6C) a druhý  $R^3$  je ester karboxyalkyl(2-6C) substituentu; a

$R^4$  je  $\text{CH}=\text{CH}_2$  nebo  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ .

6. Použití podle nároku 5, kde uvedený zelený porfyrin má vzorec 1-3 podle Obr. 1, kde

$R^1$  a  $R^2$  jsou methoxykarbonyl;

jeden  $R^3$  je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$  a druhý  $R^3$  je  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ; a

$R^4$  je  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ; t.j. BPD-MA.

7. Použití podle nároku 1, kde uvedený přípravek obsahuje uvedené fotoaktivní činidlo v komplexu s lipoproteinem o nízké hustotě.

8. Použití podle nároku 1, kde uvedený přípravek je liposomální přípravek.

9. Použití fotoaktivní sloučeniny na přípravu přípravku pro postupy na zlepšení zrakové ostrosti u lidského subjektu, kde tyto metody zahrnují

a) podání přípravku fotoaktivní sloučeniny v množství dostatečném pro lokalizaci účinného množství v oku subjektu, který potřebuje takovou léčbu;

b) vyčkání po dobu dostatečně dlouhou pro lokalizaci účinného množství uvedené fotoaktivní sloučeniny v oku; a

c) ozáření oka světlem absorbovaným fotoaktivní sloučeninou.

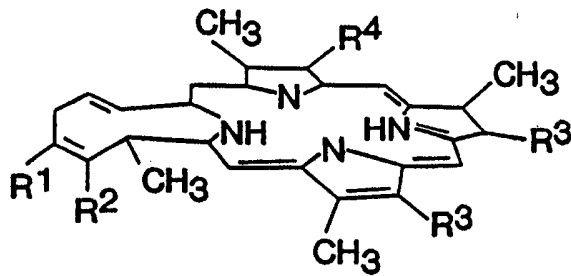
10. Použití podle nároku 9, kde oko uvedeného subjektu obsahuje nežádoucí neovaskularizaci.

11. Použití podle nároku 10, kde neovaskularizace je chorioidální neovaskularizace.

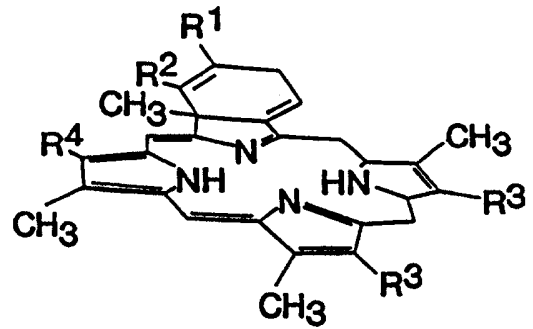
12. Použití podle nároku 9, kde u uvedeného subjektu byla diagnostikována makulární degenerace související s věkem (AMD).

13. Použití podle nároku 9, kde kroky a), b) a c) jsou opakovány alespoň jednou.

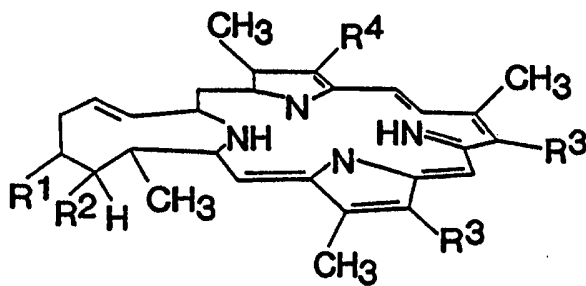
14. Použití podle nároku 1 nebo 9, kde u subjektu byl diagnostikován stav vybraný ze skupiny skládající se z makulární degenerace, syndromu oční histoplasmosy, myopie a zánětlivých onemocnění.



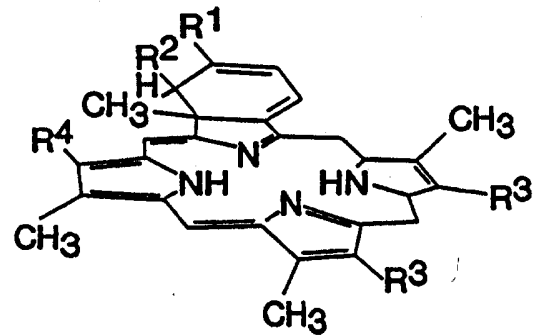
OBR. 1 - 1



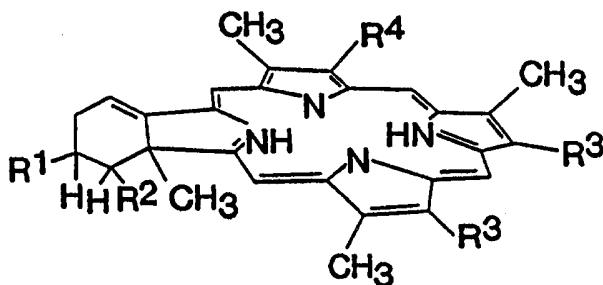
OBR. 1 - 2



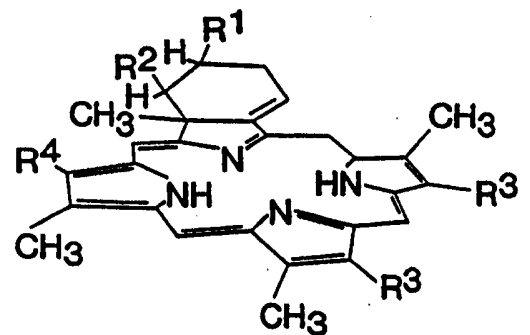
OBR. 1 - 3



OBR. 1 - 4

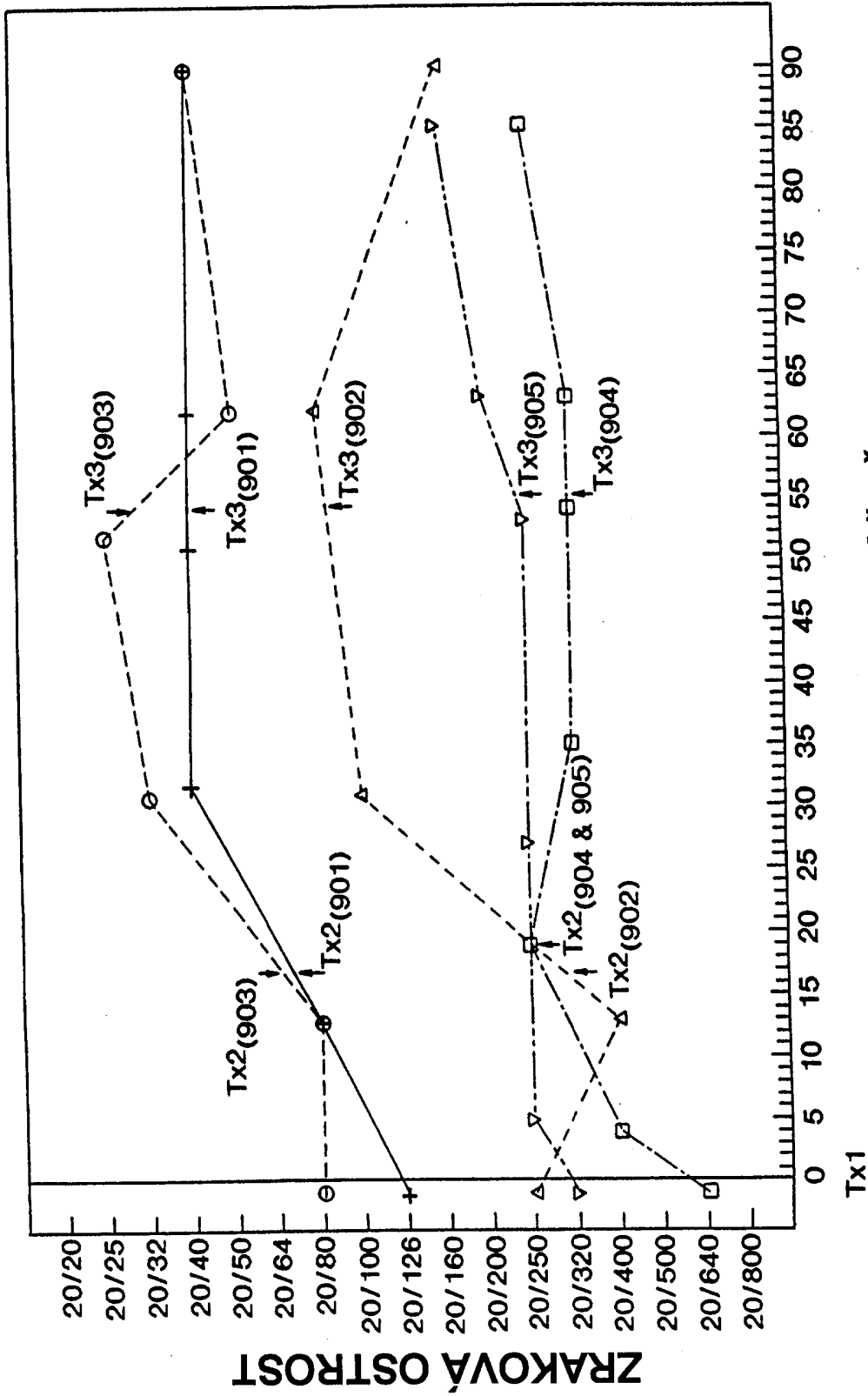


OBR. 1 - 5



OBR. 1 - 6

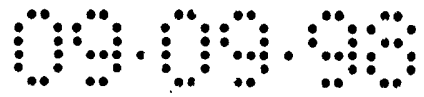
ZRAKOVÁ OSTROST V ZÁVISLOSTI NA ČASE



DNY PO PDT LÉČBĚ Č. 1

OBR. 2

—+— Pt.#901    -△- Pt.#902    -○- Pt.#903    -□- Pt.#904    -▽- Pt.#905



7V 2789-98

3/3

**ZRAKOVÁ OSTROST  
OPAKOVANÁ LÉČBA PO 2 A 6 TÝDNECH**  
SNELLEN EQUIVALENT (změna řádků od základní hodnoty)

Pacient č.	Základní hodnota	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 léčba č.

W = týdny po léčbě

OBR. 3