



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104524576 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 22

(21) 申请号 201410834714. 2

A61K 31/221(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 01. 11

A61P 35/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/00(2006. 01)

0700580. 4 2007. 01. 11 GB

A61P 17/06(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 17/10(2006. 01)

200880002124. 6 2008. 01. 11

A61P 31/00(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

(71) 申请人 光治疗 ASA 公司

地址 挪威奥斯陆

(72) 发明人 汉斯·克里斯丁·武尔夫

阿斯拉克·戈达尔 乔·克拉韦内斯

(74) 专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有

限公司 11012

代理人 黄泽雄 尹吉伟

(51) Int. Cl.

A61K 41/00(2006. 01)

权利要求书3页 说明书14页

(54) 发明名称

氨基酮戊酸及其衍生物的应用

(57) 摘要

本发明提供一种光敏剂在对动物进行的光动力学疗法 (PDT) 中所用的组合物的生产中的应用, 其中, 所述光敏剂是 5- 氨基酮戊酸 (5-ALA) 或 5-ALA 的衍生物 (例如酯), 或者它们可药用的盐; 所述 PDT 包括: (a) 将包括所述光敏剂的组合物施药给所述动物; 和 (b) 光敏化所述光敏剂, 且其中所述 PDT 的副作用 (例如疼痛和 / 或红斑) 通过使用 (i) ~ (iv) 中的一步或多步来防止或减轻: (i) 所述组合物包括浓度小于 10wt% (例如 0.5 ~ 8wt%) 的所述光敏剂, (ii) 所述组合物在所述光敏化之前施药小于 2 小时 (例如 30 分钟 ~ 90 分钟), (iii) 所述光敏化用积分通量率小于 50mW/cm² (例如 5 ~ 40mW/cm²) 的光源进行, (iv) 所述光敏化用日光进行。优选地, 通过 (iii) 或 (iv) 与 (i) 和 / 或 (ii) 组合使用来防止或减轻 PDT 的副作用。

1. 一种光敏剂在对动物进行的光动力学疗法 (PDT) 中所用的组合物生产中的应用, 所述光敏剂为 5-氨基酮戊酸 (5-ALA) 或 5-ALA 的衍生物 (例如酯), 或者它们可药用的盐, 其中所述 PDT 包括:

- (a) 将包括所述光敏剂的组合物施药给所述动物; 和
- (b) 光敏化所述光敏剂,

且其中所述 PDT 的副作用 (例如疼痛和 / 或红斑) 通过 (iii) 或 (iv) 与 (i) 和 / 或 (ii) 组合使用来防止或减轻:

- (i) 所述组合物包括浓度小于 10wt% (例如 0.5 ~ 8wt%) 的所述光敏剂,
- (ii) 所述组合物在所述光敏化之前施药小于 2 小时 (例如 5 分钟 ~ 90 分钟, 优选 30 分钟 ~ 90 分钟),
- (iii) 所述光敏化用积分通量率小于 50mW/cm² (例如 5 ~ 40mW/cm²) 的光源进行,
- (iv) 所述光敏化用日光进行。

2. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述 PDT 具有与相应标准 PDT 治疗基本相同的治疗效果。

3. 如权利要求 1 或权利要求 2 所述的应用, 其中所述光敏剂是能在活体内形成原卟啉 IX (PpIX) 或任何其它光敏剂 (例如 PpIX 衍生物) 的 5-ALA 衍生物。

4. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述光敏剂是通式 I 的化合物或所述化合物可药用的盐:



(其中

R¹ 表示取代或未取代、直链、支链或环状烷基; 且

各个 R² 独立表示氢原子或者取代或未取代的烷基, 例如 R¹ 基)。

5. 如权利要求 4 所述的应用, 其中在通式 I 中, 各个 R² 表示氢原子。

6. 如权利要求 4 或权利要求 5 所述的应用, 其中在通式 I 中, R¹ 表示未取代的烷基 (优选 C_{1~6} 的烷基, 例如 C_{1~6} 的烷基) 或者芳基取代的烷基 (例如 C_{1~2} 的烷基, 特别是 C₁ 的烷基)。

7. 如权利要求 4 或权利要求 5 所述的应用, 其中在通式 I 中, R¹ 表示芳基取代的或者未被芳基取代的 C_{1~2} 的烷基 (优选 C₁ 的烷基)。

8. 如权利要求 7 所述的应用, 其中所述化合物选自氨基酮戊酸甲酯、氨基酮戊酸苄酯或取代的氨基酮戊酸苄酯。

9. 如权利要求 4 ~ 6 中任意一项所述的应用, 其中在通式 I 中, R¹ 表示芳基 (例如苯基) 取代的烷基 (例如 C_{1~2} 的烷基, 特别是 C₁ 的烷基)。

10. 如权利要求 4 ~ 6 中任意一项所述的应用, 其中在通式 I 中, R¹ 表示芳基取代的 C_{1~4} 的烷基 (优选 C_{1~2} 的烷基, 例如 C₁ 的烷基), 优选其中所述芳基包括至多 20 个碳原子 (例如至多 12 个碳原子) 且所述芳基自身可以是取代或未取代的, 且各个 R² 如权利要求 4 限定 (例如各个 R² 为氢)。

11. 如权利要求 10 所述的应用, 其中所述化合物选自氨基酮戊酸苄酯或取代的氨基酮戊酸苄酯 (例如氨基酮戊酸 4-硝基苄酯或氨基酮戊酸 4-氯苄酯)。

12. 如权利要求 4 ~ 6 中任意一项所述的应用, 其中在通式 I 中, R¹ 表示未取代的烷基

(优选 $C_{1\sim 8}$ 的烃基,例如 $C_{1\sim 6}$ 的烃基)。

13. 如权利要求 12 所述的应用,其中所述化合物选自氨基酮戊酸甲酯、氨基酮戊酸乙酯、氨基酮戊酸丙酯、氨基酮戊酸丁酯、氨基酮戊酸戊酯、氨基酮戊酸己酯、氨基酮戊酸辛酯、氨基酮戊酸 2-甲基戊酯、氨基酮戊酸 4-甲基戊酯、氨基酮戊酸 1-乙基丁酯、3,3-二甲基-1-丁基氨基酮戊酸酯。

14. 如权利要求 12 所述的应用,其中所述化合物选自氨基酮戊酸甲酯、氨基酮戊酸己酯和氨基酮戊酸 4-甲基戊酯(优选氨基酮戊酸甲酯)。

15. 如前述任意一项权利要求所述的应用,其中所述组合物进一步包括第二光敏剂。

16. 如前述任意一项权利要求所述的应用,其中所述组合物包括所述光敏剂,所述光敏剂是浓度为 1~8wt%,例如 2~4wt% 的 5-ALA 的衍生物。

17. 如前述任意一项权利要求所述的应用,其中所述 PDT 的副作用通过在所述光敏化之前将所述组合物施药 5 分钟~60 分钟(例如 20 分钟~40 分钟)来防止或减轻。

18. 如前述任意一项权利要求所述的应用,其中所述 PDT 的副作用通过用积分通量率为 5~40mW/cm²,优选 10~35mW/cm² 的光源光敏化来防止或减轻。

19. 如权利要求 1~18 任意一项所述的应用,其中所述 PDT 的副作用通过 (iii) 与 (i) 和 / 或 (ii) 组合使用来防止或减轻。

20. 如权利要求 1~18 任意一项所述的应用,其中所述 PDT 的副作用通过使用 (iii) 和 (i) 或使用 (iii) 和 (ii) 来防止或减轻。

21. 如权利要求 1~18 任意一项所述的应用,其中所述 PDT 的副作用通过 (iii) 与 (i) 和 (ii) 组合使用来防止或减轻。

22. 如权利要求 1~18 任意一项所述的应用,其中所述 PDT 的副作用通过 (iv) 与 (i) 和 / 或 (ii) 组合使用来防止或减轻。

23. 如权利要求 1~18 任意一项所述的应用,其中所述 PDT 的副作用通过使用 (iv) 和 (i) 或使用 (iv) 和 (ii) 来防止或减轻。

24. 如权利要求 1~18 任意一项所述的应用,其中所述 PDT 的副作用通过 (iv) 与 (i) 和 (ii) 组合使用来防止或减轻。

25. 如前述任意一项所述的应用,其中所述 PDT 用于癌症(例如基底细胞癌(bcc)、肿瘤、鳞状细胞癌(scc)、鲍温病)、皮肤病(例如银屑病、光化性角化病和痤疮)和感染(例如细菌、病毒或真菌感染,例如疱疹病毒感染)的治疗。

26. 如权利要求 25 所述的应用,其中所述 PDT 用于痤疮的治疗。

27. 如权利要求 1~25 中任意一项所述的应用,其中所述 PDT 用于除痤疮以外的疾病治疗(例如癌症)。

28. 如前述任意一项所述的应用,其中所述 PDT 用于脸部、头皮或颈部疾病的治疗。

29. 一种防止或减轻动物中光动力学疗法(PDT)的副作用(例如疼痛和 / 或红斑)的方法,其中所述 PDT 包括:

(a) 将包括权利要求 1~16 中任意一项限定的所述光敏剂的组合物施药给所述动物;
和

(b) 光敏化所述光敏剂,

且其中所述 PDT 的副作用(例如疼痛和 / 或红斑)通过 (iii) 或 (iv) 与 (i) 和 / 或

(ii) 组合使用来防止或减轻：

(i) 所述组合物包括浓度小于 10wt% (例如 0.5 ~ 8wt%) 的所述光敏剂，

(ii) 所述组合物在所述光敏化之前施药小于 2 小时 (例如 5 分钟 ~ 90 分钟, 优选 30 分钟 ~ 90 分钟)，

(iii) 所述光敏化用积分通量率小于 50mW/cm² (例如 5 ~ 40mW/cm²) 的光源进行，

(iv) 所述光敏化用日光进行。

30. 一种产品或试剂盒, 用于防止或减轻对动物进行的光动力学疗法 (PDT) 的副作用 (例如疼痛和 / 或红斑) 的方法中, 包括：

(a) 容纳有权利要求 1 ~ 16 中任意一项限定的所述的组合物的容器, 以及

(b) 用于进行权利要求 1 和 17 ~ 24 中任意一项限定的所述 PDT 的说明。

31. 一种药物组合物, 包括如权利要求 1 ~ 15 中任意一项限定的所述光敏剂及可药用的载体、稀释剂或赋形剂, 其中所述光敏剂的浓度为 2 ~ 8wt% (例如 2 ~ 4.5wt%)。

32. 一种如权利要求 31 所述的用于治疗 (例如 PDT) 的组合物。

33. 一种如权利要求 1 ~ 16 中任意一项限定的所述的组合物, 所述组合物用于权利要求 1 和 17 ~ 28 中任意一项限定的所述的光动力学疗法 (PDT) 的方法中。

34. 光敏剂在对动物进行的光动力学疗法 (PDT) 中所用组合物的生产中的应用, 所述光敏剂为 5-氨基酮戊酸 (5-ALA) 或 5-ALA 的衍生物 (例如酯), 或它们可药用的盐; 其中所述 PDT 包括：

(a) 将包括所述光敏剂的组合物施药给所述动物; 和

(b) 光敏化所述光敏剂,

且其中所述 PDT 的副作用 (例如疼痛和 / 或红斑) 通过使用 (i) ~ (iv) 中的一步或多步来防止或减轻：

(i) 所述组合物包括浓度小于 10wt% (例如 0.5 ~ 8wt%) 的所述光敏剂，

(ii) 所述组合物在所述光敏化之前施药小于 2 小时 (例如 5 分钟 ~ 90 分钟, 优选 30 分钟 ~ 90 分钟)，

(iii) 所述光敏化用积分通量率小于 50mW/cm² (例如 5 ~ 40mW/cm²) 的光源进行，

(iv) 所述光敏化用日光进行。

氨基酮戊酸及其衍生物的应用

[0001] 本申请为申请日为 2008 年 1 月 11 日、申请号为 200880002124.6、发明名称为“氨基酮戊酸及其衍生物的应用”的发明申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及光动力学疗法 (PDT), 特别涉及 5-氨基酮戊酸 (5-ALA) 及 5-ALA 的衍生物在 PDT 中的应用, 其中 PDT 的副作用 (例如疼痛和 / 红斑) 得以防止或减轻。

背景技术

[0003] PDT, 还称为光化学治疗, 是用于治疗皮肤或其它上皮器官或粘膜的各种病变或异常, 特别是癌症或癌症前期病变, 以及某些非恶性皮肤感染 (例如诸如银屑病、光化性角化病 (AK) 和痤疮等皮肤疾病)。PDT 包括将光敏性试剂 (光化学治疗剂) 涂到身体的感染部分, 然后为了活化光敏剂并将它们转变成细胞毒素形式而暴露在光敏化光下, 从而杀死感染的细胞或减少它们的增殖潜力。

[0004] 光敏剂的范围是公知的, 包括补骨脂素、卟啉 (例如 **Photofrin®**)、二氢卟吩和酞菁类染料。但是, 其中本领域公知的临床最有用的光敏剂是 5-氨基酮戊酸及其衍生物, 例如, 诸如 5-ALA 酯等酯。

[0005] 尽管使用 5-ALA 和 5-ALA 衍生物的 PDT 在大范围的疾病治疗中临床有效, 这种治疗的主要缺点是伴随的副作用, 特别是在治疗部位。这些副作用通常包括疼痛、红斑、肿胀、浮肿、灼烧感、痒、表皮剥落、色素沉着过度和治疗后延长的刺激性以及过敏性。当治疗部位是脸部、头皮或颈部时, 尤其不希望有这些副作用。当 PDT 用于病变 (例如痤疮、基底细胞癌、光化性角化病、鳞状细胞癌) 的治疗时通常是这种情况。

[0006] 在 W02006/051269 中识别了这些副作用的出现, 其公开了 5-ALA 酯用在用于痤疮治疗的 PDT 中。W02006/051269 说明了一个研究, 其中将包括 16wt% 的氨基酮戊酸甲酯的霜涂在受治疗者脸部 3 小时, 随后将受治疗者的脸部暴露在非相干红光下 (光剂量 37Jcm^{-2})。然后 2 星期后重复这种治疗。尽管结果表明使用氨基酮戊酸甲酯的 PDT 在痤疮治疗中是有效的, 受治疗者还是表示治疗引起了一些疼痛。

[0007] W002/13788 公开了一个关于将 ALA 酸用在 PDT 中用于治疗痤疮的类似研究。这种情况下, 将 20% ALA 酸涂到受治疗者的背上 3 小时, 然后将受治疗者暴露在 $150\text{J}/\text{cm}^2$ 的宽波段光中。结果也表明使用 ALA 的 PDT 对痤疮治疗是有效的, 但受治疗者也表示不想要的副作用太多。例如, W002/13788 报道了 PDT 治疗后经常看到红斑、色素沉着过度 and 表皮剥落, 并说明一些情况下后续治疗甚至不得不延迟。治疗期间和之后疼痛、灼烧感和痒的报道也很普遍。

[0008] W002/13788 将上述治疗方法描述为“高剂量、高能量”方法, 并据说提供对痤疮的永久性改善。W002/13788 还公开了“低剂量、低能量”方法, 据说设计该方法用于提供痤疮减轻。在这种治疗中, 涂抹 0.1 ~ 10wt% 的 ALA 酸, 并等到 ALA 酸渗入皮肤后, 接着用 $1 \sim 20\text{J}/\text{cm}^2$ 的光剂量照射。

[0009] W002/13788 推荐将这种方法用于对减轻痤疮的临时多次治疗并需要时重复以维持痤疮的减轻。尽管已认为这种方法会无痛, W002/13788 中暗示这种治疗方法的治疗效果小于其说明和例证的高剂量、高能量的方法。

[0010] 因此, 仍然存在对没有不希望存在的副作用(例如疼痛)但具有高疗效的替代的 PDT 方法的需求。

[0011] 现已令人惊奇地发现通过更改 PDT 中所用的光敏剂组合物和/或改变 PDT 程序可实现基本无痛(例如无痛)治疗可接受的 PDT。

发明内容

[0012] 因此, 从本发明的第一方案来看, 提供光敏剂在对动物进行的光动力学疗法(PDT)中所用的组合物生产中的应用, 所述光敏剂为 5-氨基酮戊酸(5-ALA)或 5-ALA 的衍生物(例如酯), 或者它们的可药用的盐, 其中所述 PDT 包括:

[0013] (a) 将包括所述光敏剂的组合物施药给所述动物; 和

[0014] (b) 光敏化所述光敏剂,

[0015] 且所述 PDT 的副作用(例如疼痛和/或红斑)通过使用(i)~(iv)中的一步或多步来防止或减轻:

[0016] (i) 所述组合物包括浓度小于 10wt% (例如 0.5~8wt%) 的所述光敏剂,

[0017] (ii) 所述组合物在所述光敏化之前施药小于 2 小时(例如 30 分钟~90 分钟),

[0018] (iii) 所述光敏化用积分通量率小于 50mW/cm² (例如 5~40mW/cm²) 的光源进行,

[0019] (iv) 所述光敏化用日光进行。

[0020] 从另一个方案来看, 本发明提供一种防止或减轻动物光动力学疗法(PDT)的副作用(例如疼痛和/或红斑)的方法, 其中所述 PDT 包括:

[0021] (a) 将包括上述光敏剂的组合物施药给所述动物; 和

[0022] (b) 光敏化所述光敏剂,

[0023] 且其中所述 PDT 的副作用通过使用(i)~(iv)中的一种或多种来防止或减轻:

[0024] (i) 所述组合物包括浓度小于 10wt% (例如 0.5~8wt%) 的所述光敏剂,

[0025] (ii) 所述组合物在所述光敏化之前施药小于 2 小时(例如 30 分钟~90 分钟),

[0026] (iii) 所述光敏化用积分通量率小于 50mW/cm² (例如 5~40mW/cm²) 的光源进行,

[0027] (iv) 所述光敏化用日光进行。

[0028] 在本发明特别优选的方案中, 通过使用(iii)或(iv)与(i)和/或(ii)中的一步或两步组合来防止或减轻 PDT 的副作用。

[0029] 在本发明优选的应用和方法中, PDT 具有与相应标准 PDT 治疗基本相同的治疗效果。

具体实施方式

[0030] 术语“动物”在此表示任何人类或非人类。根据本发明用于治疗的优选动物为人类。

[0031] 5-ALA 及 5-ALA 的衍生物(5-氨基-4-氧杂-戊酸, 另外称作 5-氨基酮戊酸)在 PDT 中的应用在科学和专利文献中是公知的(例如, 参见 J. C. Kennedy 等, J. Clin.

Laser Med. Surg. (1996) 14:289-304, US-A-5, 079, 262、US-A-5, 211, 938、US-A-5, 234, 940、US-A-5, 422, 093、US-A-6, 034, 267、W091/01727、W096/28412、W02005/092838 和 W02006/051269, 其内容通过引用合并于此)。5-ALA 和 5-ALA 的所有此类衍生物以及它们可药用的盐适用于此处所述的应用和方法。

[0032] 根据本发明有用的 5-ALA 衍生物可以是能在活体内形成原卟啉 IX (PpIX) 或任何其它光敏剂 (例如 PpIX 衍生物) 的任意 5-ALA 衍生物。通常, 这些衍生物在血红素的生物合成途径中将是 PpIX 或 PpIX 衍生物 (例如 PpIX 酯) 的前体, 因此它们在活体施药后能促使 PpIX 在需治疗部位聚集。PpIX 或 PpIX 衍生物的适宜前体包括 5-ALA 前体药物, 它能在活体内形成 5-ALA 作为 PpIX 生物合成的中间体, 或者它能转变 (例如酶解) 成卟啉而不形成 5-ALA 作为中间体。5-ALA 酯是适用于此处所述方法中的优选化合物之一。

[0033] 5-氨基酮戊酸的酯及其 N-取代的衍生物是用于本发明的优选光敏剂。特别优选那些其 5-氨基未被取代的化合物 (即 ALA 酯)。这类化合物通常是已知的并在文献中有说明 (例如, 参见 W096/28412、W002/10120 和对于 PhotoCure ASA 的 W02005/092838, 其内容通过引用合并于此)。

[0034] 具有取代或未取代的烷醇的 5-氨基酮戊酸的酯, 即烷基酯是用于本发明的特别优选的光敏剂。这类化合物的实例包括通式 I 的化合物及它们可药用的盐:



[0036] (其中

[0037] R^1 表示取代或未取代的直链、支链或环状烷基 (例如取代或未取代的直链烷基); 且各个 R^2 独立表示氢原子或者取代或未取代的烷基, 例如 R^1 基)。

[0038] 如此处所用, 除非另作说明, 术语“烷基”包括任何长链或短链、环状、直链或支链的脂族饱和或不饱和烷基。不饱和烷基可以是单不饱和或多不饱和, 并包括烯基和炔基。除非另作说明, 这些基团可包含至多 40 个碳原子。但优选包含至多 30, 优选至多 10, 更优选至多 8, 特别优选至多 6, 例如至多 4 个碳原子的烷基。

[0039] 取代烷基 R^1 和 R^2 基可以是单取代或多取代。适宜的取代基可选自羟基、烷氧基、酰氧基、烷氧羰氧基、氨基、芳基、硝基、氧代、氟代、 $-SR_3$ 、 $-NR_3^+$ 和 $-PR_3^+$ 基, 且各个烷基可选择地由一个或多个 $-O-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-S-$ 或 $-PR_3-$ 基隔断, 其中 R^3 为氢原子或 C_{1-6} 的烷基。

[0040] 优选的取代的烷基 R^1 基包括那些带有一个或多个氧代基的基团, 优选由一个、两个或三个 (优选两个或三个) 氧基取代的直链 C_{4-12} 的烷基 (例如 C_{8-10} 的烷基)。这些基团的实例包括 3, 6-二氧杂-1-辛基和 3, 6, 9-三氧杂-1-癸基。

[0041] 特别优选用于本发明的是那些通式 I 的化合物, 其中至少一个 R^2 表示氢原子。在特别优选地化合物中, 各个 R^2 表示氢原子。

[0042] 还优选如下所述的通式 I 的化合物, 其中通式 I 中的 R^1 表示未取代的烷基 (优选 C_{1-8} 的烷基, 例如 C_{1-6} 的烷基) 或由前文定义的取代基 (例如由诸如苯基等芳基或由诸如甲氧基等烷氧基) 取代的烷基 (例如 C_{1-2} 的烷基, 特别是 C_1 的烷基)。

[0043] 可用于本发明的未取代的烷基包括支链和直链烷基。优选的通式 I 的化合物如下所述, 其中通式 I 中的 R^1 为用一个或多个 C_{1-6} (例如 C_{1-2} 的烷基) 基支化的 C_{4-8} , 优选 C_{5-8} 的直链烷基。适宜的未取代支链烷基的代表性实例包括 2-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基和 3, 3-二甲基-1-丁基。特别优选 4-甲基戊基。

[0044] 还优选 R^1 为 $C_{1\sim 10}$ 的直链烷基的通式 I 的化合物。适宜的未取代烷基的代表性实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基和辛基（例如正丙基、正丁基、正戊基、正己基和正辛基）。己基，特别是正己基是特别优选的基团。甲基也是特别优选的。

[0045] 还优选用于本发明的是那些 R^1 表示被芳基取代的或未被芳基取代的 $C_{1\sim 2}$ 的烷基（优选 C_1 的烷基）的通式 I 的化合物。

[0046] 进一步优选用于本发明的是那些 R^1 表示被芳基（例如苯基）取代的烷基（例如 $C_{1\sim 2}$ 的烷基，特别是 C_1 的烷基）的通式 I 的化合物。通式 I 的化合物中可含有的取代的优选烷基 R^1 基包括 $C_{1\sim 6}$ 的烷基，优选 $C_{1\sim 4}$ 的烷基，特别优选被取代芳基或被未取代芳基取代（优选末端取代）的 C_1 或 C_2 的烷基（例如 C_1 的烷基）。

[0047] “芳基”是指芳族基团。优选的芳基包括至多 20 个碳原子，更优选至多 12 个碳原子，例如，10 或 6 个碳原子。

[0048] 本发明的化合物中可含有的芳基可以是杂芳基（例如 5～7 元的杂芳基），但优选非杂芳基。“非杂芳基”表示具有包括只由碳原子提供的电子的芳香性系统的芳基。优选的芳基包括苯基和萘基，特别是苯基。在用于本发明的优选化合物中，可包含一个或两个芳基，优选一个。

[0049] 可用于本发明的化合物中的芳基可选择地由一个或多个（例如 1～5 个），优选一个或两个基团（例如一个基团）取代。优选地，芳基在间位或对位取代，最优选在对位。适宜的取代基可包括卤代烷基（例如三氟甲基）、烷氧基（即 -OR 基，其中 R 优选为 $C_{1\sim 6}$ 的烷基）、卤代（例如碘代、溴代、更优选氯代和氟代）、硝基和 $C_{1\sim 6}$ 的烷基（优选 $C_{1\sim 4}$ 的烷基）。优选的 $C_{1\sim 6}$ 的烷基包括甲基、异丙基和叔丁基，特别是甲基。特别优选的取代基包括氯代和硝基。进一步更优选芳基是未取代的。

[0050] 在本发明的另一个优选方案中，提供了光敏剂在 PDT 中所用的药剂生产中的应用，所述光敏剂为通式 I 的化合物及其可药用的盐，其中通式 I 中的 R^1 表示芳基取代的 $C_{1\sim 4}$ 的烷基（优选 $C_{1\sim 2}$ ，例如 C_1 ），优选地，其中所述芳基包括至多 20 个碳原子（例如至多 12 个碳原子，特别是 6 个碳原子），且芳基自身可以是取代的或未被取代的，各个 R^2 如前文所述（例如各个 R^2 为氢）。

[0051] 用于本发明的优选化合物包括氨基酮戊酸甲酯、氨基酮戊酸乙酯、氨基酮戊酸丙酯、氨基酮戊酸丁酯、氨基酮戊酸戊酯、氨基酮戊酸己酯、氨基酮戊酸辛酯、氨基酮戊酸 2-甲氧基乙酯、氨基酮戊酸 2-甲基戊酯、氨基酮戊酸 4-甲基戊酯、氨基酮戊酸 1-乙基丁酯、3,3-二甲基-1-丁基氨基酮戊酸酯、氨基酮戊酸苄酯、氨基酮戊酸 4-异丙基苄酯、氨基酮戊酸 4-甲基苄酯、氨基酮戊酸 2-甲基苄酯、氨基酮戊酸 3-甲基苄酯、氨基酮戊酸 4-叔丁基苄酯、氨基酮戊酸 4-三氟甲基苄酯、氨基酮戊酸 4-甲氧基苄酯、氨基酮戊酸 3,4-二氯苄酯、氨基酮戊酸 4-氯苄酯、氨基酮戊酸 4-氟苄酯、氨基酮戊酸 2-氟苄酯、氨基酮戊酸 3-氟苄酯、氨基酮戊酸 2,3,4,5,6-五氟苄酯、氨基酮戊酸 3-硝基苄酯、氨基酮戊酸 4-硝基苄酯、氨基酮戊酸 2-苯基乙酯、氨基酮戊酸 4-苯基丁酯、氨基酮戊酸 3-吡啶基甲酯、氨基酮戊酸 4-二苯基甲酯和苄基-5-[(1-乙酰氧基乙氧基)-羰基]氨基戊酮酸酯。

[0052] 用于本发明的进一步优选的化合物包括氨基酮戊酸甲酯、氨基酮戊酸乙酯、氨基酮戊酸 2-甲氧基乙酯、氨基酮戊酸苄酯、氨基酮戊酸 4-异丙基苄酯、氨基酮戊酸 4-甲基苄酯、氨基酮戊酸 2-甲基苄酯、氨基酮戊酸 3-甲基苄酯、氨基酮戊酸 4-叔丁基苄酯、氨基酮

戊酸 4- 三氟甲基苄酯、氨基酮戊酸 4- 甲氧基苄酯、氨基酮戊酸 3, 4- 二氯苄酯、氨基酮戊酸 4- 氯苄酯、氨基酮戊酸 4- 氟苄酯、氨基酮戊酸 2- 氟苄酯、氨基酮戊酸 3- 氟苄酯、氨基酮戊酸 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苄酯、氨基酮戊酸 3- 硝基苄酯、氨基酮戊酸 4- 硝基苄酯、氨基酮戊酸 2- 苯基乙酯、氨基酮戊酸 4- 苯基丁酯、氨基酮戊酸 3- 吡啶基甲酯、氨基酮戊酸 4- 二苯基甲酯和苄基 -5-[(1- 乙酰氧基乙氧基)- 羰基] 氨基戊酮酸酯。

[0053] 用于本发明的特别优选的化合物包括氨基戊酮酸甲酯、氨基戊酮酸己酯和氨基戊酮酸苄酯, 特别是氨基戊酮酸甲酯。

[0054] 用于本发明的化合物可用本领域可用的任意常规方法制备(例如对于 PhotoCure ASA 的 W002/10120 中所述)。例如, 5-ALA 的酯可通过 5-ALA 在酸的存在下与适宜的醇反应来制备。或者, 用于本发明的化合物可商购(例如从挪威的 PhotoCure ASA)。

[0055] 根据本发明所用化合物可以是自由胺的形式(例如 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 或 $-NR^2R^2$), 或者优选以可药用的盐的形式。这种盐优选为与可药用的有机或无机酸的酸加成盐(acid addition salt)。例如, 适宜的酸包括例如盐酸、硝酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、磺酸和磺酸衍生物。氢碘酸也是适宜的。如对于 PhotoCure ASA 的 W02005/092838 中所述, 特别优选的盐是与盐酸和磺酸衍生物(例如甲磺酸盐或甲苯磺酸盐)的酸加成盐, W02005/092838 的全部内容通过引用合并于此。盐形成方法是本领域常用的。

[0056] 在本发明的应用和方法中, 在 PDT 中可单独使用前文所述的单种光敏剂(即 5-ALA 或 5-ALA 的衍生物)。或者, 可使用两种或更多种, 优选两种光敏剂的组合, 其中至少一种光敏剂选自 5-ALA 和 5-ALA 的衍生物, 或者它们可药用的盐。

[0057] 根据本发明可与 5-ALA 或 5-ALA 的衍生物(例如 5-ALA 酯)一起制方或共同给药的其它光敏剂包括:

[0058] 血卟啉衍生物(HpD);

[0059] 诸如 **Photofrin**[®](加拿大, 温哥华, Quadra Logic Technologies 公司)和血卟啉 IX(HpIX)等血卟啉;

[0060] Photosan III(德国, 威塞尔布伦纳库格, Seehof, Seehof Laboratorium 股份有限公司);

[0061] 诸如四(间羟苯基)二氢卟吩(m-THPC)及其细菌卟吩(英国, Surrey, Scotia Pharmaceuticals 有限公司), 单-L-天冬氨酸基二氢卟吩 e6(NPe6)(美国, CA, Nippon Petrochemical 公司)、二氢卟吩 e6(卟啉制品公司)、苯并卟啉(加拿大, 温哥华, Quadra Logic Technologies 公司)(例如苯并卟啉衍生的一元酸环 A, BPD-MA)和紫红素(美国, CA, PDT Pharmaceuticals 公司)(例如乙基锡初紫红素, SnET2)等二氢卟吩;

[0062] 酞菁染料(例如可磺化的锌酞菁(加拿大, 温哥华, Quadra Logic Technologies 公司)、某些铝酞菁或硅酞菁, 它们可以是磺化的, 特别是诸如二磺酸酞菁铝($AlPcS_{22}$)或四磺酸酞菁铝($AlPcS_4$)等磺化酞菁);

[0063] 卟啉烯;

[0064] 竹红菌素;

[0065] 原卟啉 IX(PpIX);

[0066] 血卟啉二醚;

[0067] 尿卟啉;

[0068] 粪卟啉；

[0069] 次卟啉；

[0070] 多血卟啉 (PHP), 及其前体和衍生物；以及

[0071] 诸如四环素等抗生素 (例如, **Topicycline®**, Shire)。

[0072] 优选第二光敏剂为血卟啉 (例如 **Photofrin®**)、二氢卟啉 (特别是 m-THPC 或二氢卟啉 e6) 或磺化酞菁染料 (特别是二磺酸酞菁铝或四磺酸酞菁铝)。

[0073] 根据本发明的应用和方法, 如果第二光敏剂与 5-ALA 或 5-ALA 衍生物一起使用, 优选地, PDT 条件仍保证治疗副作用出现会非常少, 如果有副作用的话。这可通过使用上文所述的 (i) ~ (iv) 中的至少一步来实现, 或使用上文所述的 (i) ~ (iv) 中的至少一步和低剂量 (例如辅助治疗剂量) 的第二光敏剂来实现。

[0074] 因而, 在本发明的另一个方案中, 提供第一光敏剂与第二光敏剂一起在上述 PDT 中所用组合物生产中的应用, 所述第一光敏剂为上述 5-ALA 或 5-ALA 衍生物, 或者它们可药用的盐。

[0075] 另外, 根据本发明所用化合物可以与其它能增加光敏效果从而增强 PDT 的活性组分一起制剂和 / 或施药。例如, 为了增强 Pp 的聚集, 有益地可包括螯合剂和 / 或与螯合剂共同施药; 使用螯合剂对铁的螯合作用防止了铁通过亚铁螯合酶的反应结合到 Pp 中形成血红素, 从而导致 Pp 积累。从而提高光敏化效果。

[0076] 适宜的螯合剂包括氨基多羧酸, 包括文献中所述的用于金属除毒或用于磁共振成像造影剂中顺磁性金属离子螯合作用的任何螯合剂。特别说明可由 EDTA、CDTA (环己二胺四乙酸)、DTPA 和 DOTA 及其公知的衍生物 / 相似物制得。特别优选 EDTA 和 DTPA。为了实现铁螯合作用, 还可使用脱铁氨和其它铁载体, 例如与诸如 EDTA 等氨基多羧酸螯合剂协同使用。

[0077] 如果存在, 螯合剂可以 0.05 ~ 20%, 例如 0.1 ~ 10% (w/w) 的浓度使用。

[0078] 在增强本发明所用组合物的光敏化作用上渗透促进剂也可具有有益效果。因此表面渗透助剂, 特别是诸如二甲亚砜 (DMSO) 等二烷基亚砜也可包含在本发明所用组合物中和 / 或共同施药。表面渗透助剂可以是药学文献中所述的任何表皮渗透助剂, 例如螯合剂 (例如 EDTA)、表面活性剂 (例如十二烷基硫酸钠)、非表面活性剂、胆汁盐 (例如脱氧胆酸钠) 和脂肪酸 (例如油酸)。适宜的表面渗透助剂的实例包括异丙醇、HPE-101 (从 Hisamitsu 获得)、DMSO 和其它二烷基亚砜, 特别是正癸基甲基亚砜 (NDMS)、二甲基磺胺醋酐、二甲基甲酰胺 (DMFA)、二甲基乙酰胺、乙二醇、各种吡啶衍生物 (Woodford 等, J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5:167-177) 和 **Azone®** (Stoughton 等, DrugDpv. Ind. Pharm. 1983, 9:725-744), 或它们的混合物。

[0079] 表面渗透剂可以 0.2 ~ 50% (w/w) 范围的浓度适宜提供, 例如约 10% (w/w)。

[0080] 根据本发明所用组合物可另外包括润滑剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、增甜剂、增香剂、吸附促进剂, 例如以下所述的表面渗透剂等。

[0081] 根据本领域公知技术, 根据本发明所用的组合物可与一种或多种可药用的载体或赋形剂以任何常规方法制剂。适宜地, 如果存在载体或赋形剂, 在它们加入之前或之后, 本发明所用的化合物或组合物例如用 γ -射线、高压灭菌器或热杀菌来杀菌, 以提供无菌制

剂。为了在给病人施药后提供快速、持续或延迟的活性成分释放,还可使用本领域已知的方法将本发明的组合物制成制剂。例如可使用增溶剂和 / 或稳定剂,例如环式糊精 (CD) α 、 β 、 γ 和 HP- β 环式糊精。组合物可以是任何合适的剂量形式,例如为乳液或为脂质体、类脂囊泡、微球、纳米颗粒等。然后本发明所用的化合物可吸收入、合并入或结合到这些形式内。

[0082] 最终组合物中的 pH 优选在 2.5 ~ 7.4 范围内。优选弱酸性 pH,例如 5 ~ 7。

[0083] 组合物可系统施药 (例如口服给药或非肠道给药) 或更优选在感染部位或其周围局部施药 (例如通过注射或局部施药)。施药途径取决于要治疗疾病的严重性、性质和部位以及所用光敏剂 (或光敏剂的组合)。但通常更优选局部施药,更优选局部涂抹。用本领域公知的技术可实现难接近部位的局部施药,例如,通过用导管或其它适宜的药物传输系统。

[0084] 可系统施药的组合物包括包含活性组分或包含活性组分与一种或多种惰性常规载体和 / 或稀释剂一起的普通药片或包衣药片、胶囊、悬浮液和溶液,上述常规载体和 / 或稀释剂例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙基吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水 / 乙醇、水 / 甘油、水 / 山梨醇、水 / 聚乙二醇、丙二醇、十八醇、羧甲基纤维素或诸如固体脂肪等脂肪物质或它们适宜的混合物。

[0085] 可局部施药 (例如局部地) 的组合物包括凝胶、霜、油膏、喷剂、洗剂、软膏、条状、皂状、粉末剂、栓剂、气雾剂、滴剂、溶液和本领域任何其它常规药品形式。特别优选霜、油膏和凝胶。

[0086] 霜、油膏和凝胶可由水性基体或油性基体添加适宜的增稠剂和 / 或凝胶剂来制成。洗剂可用水性基体或油性基体制成,通常还包含一种或多种乳化剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。粉末剂可借助于任何适宜的粉末基体来形成。滴剂和溶液可由水性或非水性基体制成,也包括一种或多种分散剂、增溶剂或悬浮剂。气雾剂通常由加压包装传送,使用适宜的推进物。

[0087] 根据本发明特别优选用于 PDT 的组合物将以诸如霜或如上文所述的试剂盒等便于使用的组合物形式。

[0088] 此处所述的用于 PDT 的最终组合物中 5-ALA 化合物的浓度将根据多种因素改变,包括化合物的化学性质、化学组合物、施药模式和需治疗疾病的性质。但优选使用浓度范围为小于 20wt%,更优选小于 10wt%,进一步更优选 0.05 ~ 8wt%,还更优选 0.5 ~ 6wt%,例如 1.5 ~ 4.5wt% 或 2 ~ 4wt%。用于局部施药的最优选浓度范围为 2 ~ 4wt%。

[0089] 因此,根据本发明的又一个方案提供包括光敏剂和可药用的载体或赋形剂的药物组合物,其中所述光敏剂为上文所述的 5-ALA 或 5-ALA 的衍生物,其浓度为 2 ~ 8wt% (例如 2 ~ 4.5wt%)。

[0090] 根据本发明的又一个方案提供包括光敏剂和可药用的载体或赋形剂的药物组合物,其中所述光敏剂为上文所述的 5-ALA 或 5-ALA 的衍生物,为了用于治疗 (例如 PDT) 其浓度为 2 ~ 8wt% (例如 2 ~ 4.5wt%)。

[0091] 根据本发明的又一个方案提供一种产品或试剂盒,用于防止或减轻动物光动力学疗法 (PDT) 的副作用 (例如疼痛和 / 或红斑) 的方法中,包括:

[0092] (a) 包含前述组合物 (例如包括浓度为小于 20wt%,例如小于 10wt% 的光敏剂的组合物,所述光敏剂为 5-ALA 或 5-ALA 的衍生物) 的容器,以及

[0093] (b) 用于如上所述进行所述 PDT 的说明。

[0094] 在特别优选的产品和试剂盒中,包含在第一容器中的组合物包括组合物,该组合物本身形成本发明的一个方案(即包括浓度为 2~8wt%(例如 2~4.5wt%)的光敏剂的组合物,所述光敏剂为如上所述的 5-ALA 或 5-ALA 的衍生物)。进一步优选的产品和试剂盒包括包含例如如上文所述的第二光敏剂的第二容器。

[0095] 本发明的产品和试剂盒中含有的说明描述了对将包括光敏剂的组合物施药给动物和光敏化光敏剂的步骤。该说明还优选描述此处所述的(ii)、(iii)或(iv)步骤中的至少一步。

[0096] PDT 通过将包括光敏剂的组合物对动物施药并光敏化光敏剂进行。通过使用所述(i)~(iv)中至少一步可防止或减轻 PDT 的副作用。“副作用”在此表示 PDT 导致的除其所需治疗作用以外的作用,通常为不需要的作用。通常伴随 PDT 的副作用的代表性实例包括疼痛、红斑、肿胀、浮肿、灼烧感、痒、表皮剥落、色素沉着过度和治疗后延长刺激性以及过敏性。本发明的应用和方法对防止或减少疼痛和/或红斑,特别是疼痛特别有用。

[0097] 在本发明特别优选的应用和方法中,PDP 具有与相应的标准 PDT 治疗基本相同的治疗效果,同时防止或减轻了标准治疗的副作用。术语“相应的标准 PDT 治疗”是指用相同的光敏剂(例如相同的 5-ALA 酯)和相同的光剂量(例如 37J/cm²),但在以下条件下进行 PDT 治疗:

[0098] (I) 光敏剂的浓度至少为 15wt%(例如 16wt%),

[0099] (II) 光敏剂在光敏化之前施药至少 3 小时(例如 3 小时);以及

[0100] (III) 光敏作用用具有至少 60mW/cm²,例如约 70mW/cm²的积分通量率的光源进行。

[0101] 本发明特别优选的应用和方法提供的治疗效果为相应标准 PDT 治疗的至少 90%,更优选至少 95%,例如至少 99%。

[0102] 在本发明优选的应用和方法中,PDT 的副作用通过使用前述(i)来防止或减轻,即使用包括浓度为小于 10wt%(例如 0.5~8wt%)的光敏剂的组合物。特别优选的组合物包括浓度为 0.05~8wt%的光敏剂,进一步更优选 0.5~6wt%,例如 1~4.5wt%或 2~4wt%。

[0103] 在本发明进一步优选的应用和方法中,将包括上述光敏剂的组合物给动物施药,并在需治疗的部位光照之前允许放置一段时间以得到理想的光敏化效果。术语“施药”是指将组合物传递给动物。例如,这可通过将组合物涂抹在皮肤上并允许它渗透其中来实现。优选组合物以简单涂抹施药。在光照之前,优选去除过量光敏剂。

[0104] 施药后进行光照之前的时间长度,取决于组合物的性质、要治疗的症状和施药形式。例如,它可以是约 3~约 6 小时。但是在本发明优选地应用和方法中,PDT 的副作用通过使用前述(ii)来防止或减轻,即在光敏化之前将组合物施药小于 2 小时。进一步更优选组合物在光敏化之前施药 0~90 分钟(例如 5~90 分钟,优选 30~90 分钟),更优选 10~50 分钟,进一步更优选 15~45 分钟,例如 20~40 分钟。在本发明特别优选的方案中,光照在光敏剂施药后立即进行,即施药周期可实质只有几分钟(例如至多 10 分钟,更优选至多 5 分钟),或者在施药和光敏化同时出现的情况下可有效地为零。

[0105] 在本发明的应用和方法中,光敏化可用本领域公知的光源实现。照射躯体不同部位的方法,例如用灯或激光是本领域公知的(例如参见 Van den Bergh, Chemistry in Britain, 1986 年 5 月,430-439 页)。可选择照射用的光的波长来实现更有效的光敏化作

用。最有效的光是 300 ~ 800nm 波长范围内的光,通常为 400 ~ 700nm。照射通常以 40 ~ 200J/cm²的剂量水平进行,例如以 100J/cm²。可使用具有 60 ~ 100mW/cm²的积分通量率的光源。

[0106] 在本发明特别优选的应用和方法中, PDT 的副作用通过使用上述 (iii) 来防止或减少,即通过用积分通量率小于 50mW/cm²的光源来光敏化。

[0107] 进一步更优选光敏化用具有 5 ~ 40mW/cm²的积分通量率的光源进行,更优选 10 ~ 35mW/cm²,例如 15 ~ 35mW/cm²。

[0108] 进一步更优选照射以 10 ~ 100J/cm²的剂量进行,更优选 20 ~ 60J/cm²,例如约 37J/cm²。光对组织的透入取决于所用波长,且红光比蓝光深。取决于光剂量和积分通量率,照射优选进行 5 ~ 30 分钟,优选 15 分钟。可使用单次照射或者使用光分剂量,所述光分剂量是指其中所述光剂量分成几个部分传输,例如照射之间间隔 1 ~ 10 分钟。

[0109] 在本发明优选的应用和方法中, PDT 的副作用通过使用前述 (iv) 来防止或减轻,即用日光光敏化。本发明的该方案包括用天然日光或提供人造日光(即从紫外光到红外光的整个波长)的任何光源之一光敏化。使用天然日光作为光源具有需治疗的动物能自由离开正常进行治疗的诊疗环境的优点。另外,因为日光密度(无论天然或人造)如此低,照射能在施药一开始就进行(即施药时间可有效地为零)。因而,在本发明优选的方案中,用日光光敏化可在光敏剂施药后立即进行。这对皮肤病变是特别优选的治疗形式,例如痤疮治疗。而且,还不需要在用日光光敏化之前去除多余的光敏剂,从而施药和光敏化可以同时进行。甚至,在多数情况下在施药部位保持过量的光敏剂是有利的,使得施药在光敏化期间自发持续。由于天然日光密度在照射期间可变化,如果需要,受治疗者从日光收到的光剂量可用手持式光度计的方法轻松监控。这种光度计可从 International Light Technologies 商购。这种光度计监控总的光剂量并在达到所需光剂量时给病人发出信号。

[0110] 光敏剂施药后所需在日光下照射的时间将取决于诸如组合物性质、要治疗的条件、施药形式等多种因素,但本领域技术人员能轻易确定。但是,已发现伴随 PDT 出现的疼痛在日光照射的第一个约 3 小时内变轻,且这对要实现的所需治疗效果是足够的。因此,在本发明优选的方案中,日光照射时间可在 2 ~ 4 小时的范围内,例如约 3 小时。

[0111] 在本发明特别优选的应用和方法中, PDT 的副作用通过使用上述 (i) 与 (ii)、(iii) 和 (iv) 中至少一步组合来防止或减轻。特别优选通过使用 (i) 与 (ii) 或 (iii),特别是 (ii) 组合来防止或减轻副作用。

[0112] 在本发明其它特别优选的应用和方法中, PDT 的副作用通过使用上述 (ii) 与 (iii) 和 (iv) 中至少一步组合来防止或减轻。特别优选通过使用 (ii) 与 (iv) 组合来防止或减轻副作用。在这些应用和方法中,在光敏化之前,光敏剂优选以 15 ~ 45 分钟(例如 30 分钟)施药。优选地,过量的光敏剂在光敏化之前不去除,因此在光敏化期间可继续施药。

[0113] 在本发明又一些特别优选的应用和方法中, PDT 的副作用通过使用至少 (i)、(ii) 和 (iii),或者 (i)、(ii) 和 (iv),例如 (i)、(ii) 和 (iii) 来防止或减轻。

[0114] 在本发明又一些优选实施方式中, PDT 的副作用通过使用 (iii) 与 (i) 和/或 (ii) 组合,例如通过使用 (iii) 和 (i)、(iii) 和 (ii) 或者 (iii) 和 (i) 和 (ii) 来防止或减轻。

[0115] 在本发明其它优选的实施方式中, PDT 的副作用通过使用 (iv) 与 (i) 和/或 (ii) 组合,例如通过使用 (iv) 和 (i)、(iv) 和 (ii) 或者 (iv) 和 (i) 和 (ii) 来防止或减轻。

[0116] 在本发明的方法和应用中,可进行多次治疗,例如每天一次、每周一次或每月一次的治疗。例如对于痤疮的 PDT,优选要求不多于两次治疗。

[0117] 本发明的方法和应用可用于治疗已知用 PDT 可治疗的任何疾病。可治疗的疾病实例包括对光化学治疗敏感的任何恶性、恶性前期和非恶性病变或紊乱,例如癌症(基底细胞癌(bcc)、肿瘤、鳞状细胞癌(sec)、鲍温病(Bowen's disease))、皮肤病(例如银屑病、光化性角化病和痤疮)和感染(例如细菌、病毒或真菌感染,例如疱疹病毒感染)。本发明特别适于形成离散病变(病变广义地用于此处以包括肿瘤等)的疾病、紊乱或异常的治疗,组合物可直接涂抹到这些离散的病变处。

[0118] 在一些实施方式中,本发明的应用和方法特别适用于除痤疮以外的疾病治疗。

[0119] 根据本发明可治疗的内部和外部躯体表面包括皮肤和所有其它上皮和浆膜表面,包括例如:粘膜;器官内壁,例如呼吸道、消化道和泌尿生殖道的内壁;和有管道的腺体,这些腺体会排空到这类表面上(例如肝脏、具有皮脂腺的毛囊、乳腺、唾腺和精囊)。除皮肤外,这类表面包括例如阴道内壁、子宫内膜和尿道上皮。这类表面还可包括切除病变或癌变组织后躯体内形成的腔,例如切除诸如神经胶质瘤等肿瘤后的脑洞。

[0120] 因此,示例性表面包括:(1)皮肤和结膜;(2)嘴、咽、食管、胃、肠和肠附件、直肠以及肛管的内壁;(3)鼻腔、鼻窦、鼻咽、气管、支气管和细支气管的内壁;(4)尿管、膀胱和尿道的内壁;(5)阴道、子宫颈和子宫的内壁;(6)腔壁和内脏肋膜;(7)腹膜和盆腔内壁,以及这些腔内容纳的器官表面;(8)硬脑膜和脑膜;(9)能靠近光敏化光的任何固体组织中的瘤,例如手术时直接或通过穿透针的光纤接近光敏化光。

[0121] 但是,本发明的应用和方法特别适于脸部、头皮或颈部,特别是脸部疾病的 PDT 治疗。

[0122] 本发明的应用和方法特别适用于痤疮治疗。如此处所用,术语“痤疮”包括毛囊皮脂腺组织的炎性或非炎性疾病。但是,首先此处所述的应用和方法将用于治疗已出现毛囊皮脂腺组织或囊的细菌侵入的炎性痤疮。此处所述的化合物优选用于伴随丙酸杆菌的痤疮(例如痤疮丙酸杆菌、颗粒丙酸杆菌和卵白丙酸杆菌),特别是痤疮丙酸杆菌的治疗或防止(优选用于治疗)。

[0123] 根据性质、严重性和/或部位,痤疮可分类成不同形式,例如黑头粉刺、白头粉刺、丘疹、脓疱和/或囊肿。根据本发明可治疗的代表性痤疮类型包括寻常性痤疮、红斑痤疮、球状痤疮、丘疹性痤疮和经期前的痤疮,优选寻常性痤疮,它是毛囊皮脂腺器官的慢性炎性疾病。痤疮可出现在背部、胸部、上臂和/或脸部;此时所述化合物可用于治疗任何上述躯体部位,特别是脸部。

[0124] 本发明的应用和方法还特别适用于癌症的治疗。可治疗的癌症的代表性实例包括 bcc、肿瘤、scc 和鲍温病。

[0125] 现将通过以下非限制性实施例更详细地说明本发明。

[0126] 实施例

[0127] 实施例 1

[0128] 已进行临床阶段 II 研究,包括患有脸部寻常性痤疮(丘疹脓疱性痤疮和至少一侧脸上有至少 15 个炎性痤疮病变)的 23 名男性和 20 名女性(年龄 18 岁或以上)。

[0129] 该研究评价了在涂抹了三种不同浓度的霜状氨基酮戊酸甲酯(MAL)后进行的 PDT

的卟啉浓度、安全性和有效性。还进一步评价了 MAL 涂抹和光照之间不同时间间隔的效果。

[0130] 让患者在脸部随意接受浓度为 160mg/g(16wt %)、80mg/g(8wt %) 或 40mg/g(4wt %) 的任一 MAL 霜。如以下表中所示,对患者进行半部分脸的皮肤活组织检查(每个病人共进行两次活组织检查),将另一半脸用红光照射 (37J/cm²,用 Photocure's Aktelite 128LED 光源)。

[0131]

霜状 MAL 浓度	半侧脸 进行皮肤活组织检查* (小时)	另半侧脸 进行光照* (小时)
160mg/g [#]	0, 3	3
80 mg/g	0, 0.5, 1, 1.5	0.5, 1, 1.5
40 mg/g	0, 1, 1.5	1, 1.5

[0132] *0 小时时涂抹的霜。# 标准 PDT 治疗

[0133] 在 0 小时时以及第 14 天和第 84 天回访时,通过盲性评估 (blinded evaluator) 观察进行痤疮病变计数(红光照射的半侧脸的发炎性和非发炎性病变)。在第 0 天、第 14 天和第 84 天时还进行总的痤疮严重性评价。

[0134] 在 0 小时和红光照射后立即进行活体荧光光谱以测定光照后光褪色的卟啉。在第 0 天之前的 7 天、第 14 天和第 84 天测定皮脂排泄速度。

[0135] 用医学问卷和不良事件报告来评价安全性。

[0136] 如活体荧光光谱测定,该研究表明 MAL 涂抹后治疗组之间在卟啉浓度上的显著差异。用 160mg/g 的 MAL 治疗 3 小时及 80mg/g 的 MAL 治疗 1.5 小时的痤疮病人的脸部皮肤中的卟啉浓度最高。红光照射后这些增高的浓度下降至基线浓度。

[0137] 由涂抹 160mg/g 后 3 小时进行的活组织检查,脂肪腺中的平均卟啉浓度最高,但治疗组之间在脂肪腺中的平均卟啉浓度上没有显著差异。

[0138] 令人惊奇地,无论在第 14 天还是第 84 天,MAL-PDT 治疗组之间在发炎性或非发炎性病变上没有不同。但是,报道了所有组在 MAL-PDT 治疗的一侧上从研究开始在发炎症变上有减轻(第 84 天时 23%~44%)。所有治疗组在第 14 天和第 84 天时 in 总的痤疮严重性分值或皮脂排泄速度上没有差异,从而表明所有的治疗方法都是等效的。

[0139] 光照期间的平均疼痛用病人的视觉模拟评分来评价,其中 0 = 无痛,50 = 中等疼痛,而 100 = 最差的可能疼痛。测试结果示于以下表中。

[0140] 光照时疼痛

[0141]

治疗	n	平均	标准偏差
MAL 后 1 小时 (40mg/g)	8	2	4
MAL 后 1.5 小时 (40mg/g)	8	19	19
MAL 后 0.5 小时 (80mg/g)	6	1	1

MAL 后 1 小时 (80mg/g)	8	9	16
MAL 后 1.5 小时 (80mg/g)	6	32	32
MAL 后 3 小时 (160mg/g) #	7	64	13

[0142] # 标准 PDT 治疗

[0143] 所有治疗组在光照期间的平均疼痛上存在统计地显著差异 ($p = 0.0006$)。除了与显著性的界限 ($p = 0.06$) 的 80mg/g 1.5h 组比较外, 160mg/g 3h 组与所有其它组之间成对比较表明了光照期间 160mg/g 3h 组的平均疼痛更高。事实上, 对于这两组中的一些病人疼痛如此强烈使得光传输不得不中断 (2 位病人) 或终止 (2 位病人)。这表明疼痛与光照时间和 MAL 浓度相关。

[0144] 后 PDT 红斑的持续时间示于以下表中。该信息由病人保留的日志得出。最长的平均红斑持续时间 (14 天) 在用 160mg/g 治疗 3 小时的病人中观察到, 最短的 (0.5 天) 在用 40mg/g 治疗 1 小时的病人中观察到。在后 PDT 红斑持续时间上 6 个治疗组有显著的不同 ($p = 0.03$)。

[0145] 后 PDT 红斑持续时间 (天)

[0146]

治疗	n	平均	标准偏差
MAL 后 1 小时 (40mg/g)	4	4	6.7
MAL 后 1.5 小时 (40mg/g)	6	1.8	1.3
MAL 后 0.5 小时 (80mg/g)	0	—	—
MAL 后 1 小时 (80mg/g)	5	2.1	2.7
MAL 后 1.5 小时 (80mg/g)	3	3.7	0.6
MAL 后 3 小时 (160mg/g) #	7	11.9	11.7

[0147] # 标准 PDT 治疗

[0148] 这表明了后 PDT 红斑与光照时间和 MAL 浓度相关。

[0149] 该研究表明了各个组之间的治疗效果没有明显不同, 但各个组在后 PDT 红斑持续时间、对 PDT 的局部忍受性和疼痛上有显著差异, 在 160mg/g 3h 组中光照期间的疼痛分别为最长、最少和最大。

[0150] 实施例 2

[0151] 已进行研究来评价照射期间降低积分通量率的作用。

[0152] 34 位患有中等严重脸部寻常性痤疮的病人用 **Metvix®** (160mg/g) 在避光 (occlusion) 下涂抹 3 小时全脸治疗。去除霜, 并将治疗部分用 **Aktelite®** 128 灯 (Photocure ASA, 挪威) 以 $37\text{J}/\text{cm}^2$ 的总光剂量照射。该灯由 128 个发光二极管 (LED) 组

成并具有 $634 \pm 3\text{nm}$ 的最大波长。

[0153] 15 位病人进行一次 PDT 治疗,在 **Metvix®** 涂抹之前没有进行刮除,并用了 $34\text{mW}/\text{cm}^2$ 的积分通量率。建议剩下的 19 位痤疮病人进行 2 次 PDT 治疗并用 $68\text{mW}/\text{cm}^2$ 的积分通量率照射并在第一次治疗前刮除。这些病人中的 12 位进行 2 次 PDT 治疗而 7 位病人只进行一次治疗。

[0154] 治疗效果以从基线至 12 周控制的发炎性痤疮病变数量减少来评价。照射期间的疼痛用 0 ~ 10 之间的数字分值来评价,其中 0 为无痛,而 10 是最不能想像的疼痛。

[0155] 测试结果汇总于以下表中:

[0156]

积分通量率	病人数量	发炎痤疮病变减少 中值百分比	P 值
$68.5\text{ mW}/\text{cm}^2$	19	70%	0.92
$34\text{ mW}/\text{cm}^2$	15	59%	

[0157] 从上表显而易见的是就治疗效果来说两个组之间没有明显差异。

[0158]

积分通量率	治疗期 (treatment session) 数量	最大疼痛 中值 (IQR)	P 值	*校正的 P 值
$68.5\text{ mW}/\text{cm}^2$	31	8(6,10)	0.018	0.009
$34\text{ mW}/\text{cm}^2$	15	6(5,7)		

[0159] *通过校正治疗部位中卟啉荧光中的差异(用定量荧光成像测定)的疼痛分值,我们考虑了两个治疗组之间刮除和治疗次数的不同。

[0160] 实施例 3

[0161] 进行研究来证明用日光照射与用 PDT 灯一样有效。

[0162] 该研究包括了平均年龄 80 岁 (63 ~ 93 岁) 的患有光化性角化病的病人 (23 位男性和 6 位女性)。

[0163] 在 **Metvix®** 霜 ($160\text{mg}/\text{g}$) 涂抹后进行轻轻刮除。然后将治疗部位遮挡住。30 分钟后将一半治疗部位上的遮挡去除,然后将该治疗部位在日光下暴露 2.5 小时。

[0164] 然后将另一半上的遮挡去除,随后用 **Aktelite®** 128 灯 (Photocure ASA, 挪威) 照射—详见实施例 2。用 $37\text{J}/\text{cm}^2$ 的总光剂量和 $68\text{mW}/\text{cm}^2$ 的积分通量率进行光动力学治疗。

[0165] 日光曝光

[0166]

勒克斯 *	病人编号	平均勒克斯
>80,000	14	92,362
50,000 ~ 80,000	9	68,277

< 50,000	6	38,296
----------	---	--------

[0167] *1 勒克斯 = 1 流明 /m²

[0168] 治疗效果用治疗前和 PDT 治疗后 12 周计算的病变来评分：

[0169] 治疗效果

[0170]

	日光 中值 (范围)	红光 中值 (范围)	P 值*
治疗前病变数量	9 (2 ~ 27)	9 (1 ~ 32)	0.76
接着 12 周后病变数量	2 (0 ~ 8)	3 (0 ~ 9)	0.35
绝对减少 (病变数量)	7 (1 ~ 22)	6 (0 ~ 27)	0.58
具有完全反应的病变 (百分比)	81 (43 ~ 100)	75 (0 ~ 100)	0.19

[0171] * 日光组：红光组

[0172] 疼痛用 0 ~ 10 范围内的数字级数评价，其中 0 为无痛，10 为最不能想像的疼痛。

[0173] 疼痛

[0174]

光照量	最大疼痛 中值 (范围)	P 值
日光	2 (0 ~ 6)	<0.0001
红光	7 (2 ~ 10)	

[0175] 由上表显而易见的是关于病变数量的绝对减少或具有完全反应的病变百分比，两个照射组之间没有明显不同。因此，可断定在用 Metvix® 的 2.5 小时治疗期间将持续形成的原卟啉暴露于日光中与在用 Metvix® 培养 3 小时后用红光照射一样有效。

[0176] 日光组曝光期间的疼痛显著较低。日光曝光密度和用 Metvix® 和日光治疗部位中的病变减少之间没有明显联系 ($p = 0.66$)。日光曝光密度和曝光期间的疼痛之间也没有明显联系 ($p = 0.1036$)。