



(12) Oversettelse av
europeisk patentskrift

(11) NO/EP 2379066 B1

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.08.25
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.26
(86)	Europeisk søknadsnr	08807092.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.09.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.10.26
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Imuneks Farma İlaç Sanayi Ve Ticaret A.Ş., Pak is Merkezi Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok. No: 5/1 Gayrettepe, 34349 Istanbul, TR-Tyrkia
(72)	Oppfinner	PISAK, Ibrahim Mustafa Iskender, Park Is Merkezi Prof. Dr. Bulent TarcanSok. No: 5/1, Gayrettepe ISTANBUL 34349, TR-Tyrkia SELA MOGLU, Mehmet Levent, Pak Is Merkezi Prof. Dr. Bulent TarcanSok. No: 5/1, Gayrettepe ISTANBUL 34349, TR-Tyrkia PAK, Nevhiz, Pak Is Merkezi Prof. Dr. Bulent TarcanSok. No: 5/1, Gayrettepe ISTANBUL 34349, TR-Tyrkia BINGOL, Semra, Pak Is Merkezi Prof. Dr. Bulent TarcanSok. No: 5/1, Gayrettepe ISTANBUL 34349, TR-Tyrkia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Bruk av opioidantagonister for fremstillingen av et legemiddel i behandlingen av netthinnedegenerative sykdommer
(56)	Anførte publikasjoner	NI YING-QIN ET AL: "Neuroprotective effects of naloxone against light-induced photoreceptor degeneration through inhibiting retinal microglial activation" IOVS, vol. 49, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 2589-2598, XP002550374 ISSN: 0146-0404 LAM TIM T ET AL: "The effects of naloxone on retinal ischemia in rats" JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY, MARY ANN LIEBERT, INC. NEW YORK, NY, US, vol. 10, no. 2, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 481-492, XP009124102 ISSN: 8756-3320 ZAGON ET AL: "Naltrexone accelerates healing without compromise of adhesion complexes in normal and diabetic corneal epithelium" BRAIN RESEARCH BULLETIN, ELSEVIER SCIENCE LTD, OXFORD, GB, vol. 72, no. 1, 13 February 2007 (2007-02-13), pages 18-24, XP005885659 ISSN: 0361-9230 FISCHER A J ET AL: "OPIATE AND N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTORS IN FORM-DEPRIVATION MYOPIA" VISUAL NEUROSCIENCE, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 15, no. 6, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 1089-1096, XP009024602 ISSN: 0952-5238 GUPTA KALPNA ET AL: "Morphine exaggerates retinopathy in transgenic sickle mice." BLOOD, vol. 106, no. 11, Part 1, November 2005 (2005-11), pages 64A-65A, XP002550375 & 47TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 10 -13, 2005 ISSN: 0006-4971 COOK H L ET AL: "Age-related macular degeneration: diagnosis and management" BRITISH MEDICAL BULLETIN, vol. 85, March 2008 (2008-03), pages 127-149, XP002550376 ISSN: 0007-1420 DELYFER MARIE-NOELLE ET AL: "Inherited retinal degenerations: therapeutic prospects" BIOLOGY OF THE CELL (PARIS), vol. 96, no. 4, May 2004 (2004-05), pages 261-269, XP002550377 ISSN: 0248-4900

Beskrivelse

Oppfinnelsens bakgrunn

5 **[0001]** Den foreliggende oppfinnelsen er innen området farmasi og håndterer fremstillingen av et nytt legemiddel for behandlingen av degenerative sykdommer på netthinnen.

[0002] Netthinnen som er den lyssensitive delen av øyet, er et komplekst vev som inneholder spesialiserte fotoreseptorceller som kalles staver og tapper. Fotoreseptorene kobler til et nettverk av nerveceller for den lokale behandlingen av visuell informasjon. Denne informasjonen blir sendt til hjernen for dekoding i et visuelt bilde. Stavene er hovedsaklig plassert borte fra sentrumet av øyet i utkanten av netthinnen. Den høyeste konsentrasjonen av tapper finnes i sentrum av netthinnen, makulaen (den gule flekken), noe som er nødvendig for visuell nøyaktighet.

15 **[0003]** Under netthinnen er choroid, en samling av blodkar bygget inn i et fibrøst vev og pigmentepitel (PE), som dekker choroid-laget. Netthinnens pigmentepitel (RPE)-celler tilveiebringer støtte, beskyttelse og næring til den lyssensitive netthinnen og samarbeider med andre netthinneceller for å opprettholde normal synsfunksjon. Dysfunksjon og/eller tap av disse RPE-cellene spiller en kritisk rolle i utviklingen av synstapet.

[0004] RPE-celler er nøkkel til overlevelsen for fotoreseptorcellene som er fortrinnsvis mottagelige for skade siden de ofte er de første cellene som degenereres eller lider skade som et resultat av en traumatiserende hendelse eller tilstand. Hereditære defekter i spesifikke gener, netthinnelesning, sirkulatoriske lidelser, overeksponering mot lys, toksiske effekter mot legemidler og næringsmangler er blant den lange rekken av årsaker som kan resultere med døden for fotoreseptorceller.

25 **[0005]** Netthinnen er mottagelig for en mengde sykdommer, inkludert aldersrelatert makulær degenerasjon, retinitis pigmentosa, diabetisk retinopati og andre arvelige netthinne degenerasjoner, uveitt, netthinnelesning og øyekreft.

30 **[0006]** Retinitis pigmentosa (RP) betegner en gruppe av arvelige sykdommer som angriper netthinnen og blir karakterisert av en gradvis destruksjon av stavene og tappene, resulterende i et progressivt tap av syn og mulig blindhet. Vanligvis er stavcellene de første til å degenereres og fører til nattblindhet og "tunnelsyn". Tap av sentralsyn sent i forløpet for sykdommen kan forekomme i enkelte tilfeller. RP blir ofte diagnostisert under barndommen eller tidlig voksen alder. Hastigheten av progresjonen varierer. Inntil nå er det ingen kjent måte for å stoppe degenereringen av netthinnen eller å helbrede sykdommen.

[0007] Hovedårsaken til synstap blant eldre personer er makulær degenerasjon, ofte kalt AMD eller ARMD (aldersrelatert makula degenerasjon), og tegn på dette vises

etter 50-årsalderen. Som dokumentert i den vestlige verden er det en hovedårsak til permanent synstap med en prevalens på 8,5 % hos personer under 54 år og på 37 % hos personer over 75 år. Forventet levealder øker stadig over hele verden, synstap forbundet med AMD er et voksende problem.

5 **[0008]** AMD oppstår med degenerasjon av makula, som er en del av netthinnen og ansvarlig for det skarpe, sentrale synet man trenger for å lese eller å kjøre. Det blir diagnostisert som enten tørr (ikke-neovaskulær) eller våt (neovaskulær). Neovaskulær henviser til vekst av nye blodkar i makulaen, der de ikke er antatt å være. Den tørre formen er mer vanlig enn den våte, med ca. 85-90 prosent av de diagnostiserte pasientene. Den våte formen av sykdommen fører vanligvis til mer alvorlig synstap.

10 **[0009]** Tørr AMD som et tidlig stadium av sykdommen og kan resultere fra aldringen og uttynning av makulært vev, avsetting av pigment i makulaen eller en kombinasjon av de to prosessene. Tørr makulær degenerasjon blir diagnostisert når gule flekker, kjent som druser, begynner å akkumulere fra avsetninger eller rester fra vev som brytes ned primært i området av makula. I ca. 10 prosent av tilfellene, utvikles tørr AMD til en mer fremskreden og skadende våt form når nye blodkar vokser under netthinnen og lekker blod og væske. Denne lekkasjen forårsaker permanent skade på lyssensitive netthinnceller, som dør og lager blinde flekker i sentralsynet.

20 **[0010]** I tillegg til å påvirke eldre mennesker, viser AMD seg å særlig oppstå hos hvite og kvinner. Sykdommen kan også være resultat av bivirkning av enkelte legemidler. Den viser seg også å være familiær. Vanlige risikofaktorer inkluderer: røyking, høyt blodtrykk, lys øyenfarge, fedme og inaktivitet.

25 **[0011]** Druser er bitte små gule eller hvite akkumulasjoner av ekstracellulært materiale som bygges opp i Bruchs membran i øyet. Nærværet av noen få små druser er normalt med økende alder og de fleste mennesker over 40 har noen harde druser. Om druser fremmer AMD eller er symptomatisk for en underliggende prosess som medfører AMD er ikke helt kjent. En økning i størrelsen og/eller antallet av druser øker imidlertid en persons risiko for å utvikle makulær degenerasjon.(Ref 1)

30 **[0012]** Druser er antatt å være forbundet med de metabolske prosessene som foregår gjennom kroppen. Opphavet til proteinene og lipidene i drusen er heller ikke helt klart med mulig bidrag fra både netthinnens pigmentepitel (RPE) og choroiden.

[0013] Flere sporelementer er nærværende i drusen (**Ref 2**), de mest konsentrerte er sink. (**Ref 3**)

35 **[0014]** Proteinsammensetningen for drusen inkluderer apolipoproteiner og medlemmer av komplementsystemet. Sink har vært foreslått å spille en rolle i dannelsen av drusen ved presipitering og hemming av elementene til komplementkaskaden.

(**Ref 3**) Nærværet av molekyler som regulerer inflammasjon har ledet noen forskere til å konkludere at drusen er produkt av det humane immunsystemet. (**Ref 4**)

[0015] Behandlingen av makulær degenerasjon har vært mislykket til nå. I beste fall hjelper heller mest tilgjengelig behandlinger å unngå videre synstap enn å bedre syn. Til nå er det ingen behandling som kan reversere dets forløp. Flere kliniske forsøk pågår. **(Ref 5)**

5 **[0016]** For tiden er det to hovedintervensjoner.

[0017] Aldersrelatert øyesykdomsstudie (AREDS) utført av Det Nasjonale Øyeinstituttet viste at behandling med antioksidanter og sink reduserer sannsynligheten for å utvikle fremskreden makulær degenerasjon samt moderat synstap. Mange forskere og øyeleger tror at visse næringsmidler - sink, lutein, zeaksantin og vitaminer A, C og E - hjelper med å senke risikoen for AMD eller saktne progressjonen. Andre fase av AREDS-studiet begynte sent i 2005 å evaluere om tilsvarende beskyttende effekter mot sykdommen kan være forbundet med andre næringsmidler slik som omega-3 fettsyrer samt lutein og zeaksantin funnet i bladrike grønnsaker.

10 **[0018]** Den andre oppfinnelsen er behandlingen av neovaskularisasjon. FDA-godkjente behandlinger for våt makulær degenerasjon inkluderer laser (termal eller fotodynamisk behandling-PDT) og legemidler slik som Macugen® (pegaptanib) eller Lucentis® (ranibizumab).

15 **[0019]** Det kan være mange faktorer forbundet med etiologien for makulær degenerasjon. Makula har svært store metaboliske behov sammenlignet med andre områder i kroppen. Den krever egnede næringsselementer, oksygen og eliminasjonen av avfallsprodukter for å fungere riktig. De vanligste årsakene kan være på grunn av aldersrelaterte endringer i de metabolske prosessene i menneskekroppen.

20 **[0020]** Komplementsystemet er et viktig proteinnettverk i blod som tradisjonelt har blitt oppfattet som en del av immunsystemet, en proinflammatorisk kaskade koblet til uspesifikt antimikrobielt forsvar. Nylig har det imidlertid blitt klart at dette systemet også spiller en essensiell rolle i spesifikke, adaptive immunresponser, samt i mange grunnleggende fysiologiske prosesser. Komplementproteiner er bredt involvert i immununntakstaktikkene for infeksjøs mikrober og kreftceller og forstyrrelse av komplementfunksjon bidrar til mange autoimmune, allergiske og akutte katastrofale sykdommer.

30 **[0021]** Bestående av et svært sirlig system som kobler de medfødte og ervervede immunsystemene sammen, består det av en serie på ca. 25 proteiner som arbeider for å "komplettere" arbeidet til antistoffer for å ødelegge bakterier. De biologiske funksjonene til komplementsystemet blir mediert av en enzymatisk reaksjonskaskade som involverer tre veier (klassisk, alternativ og lektin) som blir initiert av tydelige mekanismer.

35 **[0022]** Komplementforsvar er en tilstand av fravær eller suboptimal funksjonering av komplementsystemproteinene. Disse forsvarerne kan være medfødte eller ervervede og kan bli delt i to kategorier.

i) Tilstander av proteinene som handler for å aktivere komplementsystemet kan føre til en underaktiv respons, som forårsaker større mottakelighet for sykdommer.

ii) Tilstander av proteinene som handler for å hemme komplementsystemet kan føre til en overaktiv respons. Komplementsystemet har potensialet til å bli ekstremt skadende på vevsvev som betyr at dets aktivering må bli tett regulert.

[0023] Man tror at komplementsystemet kan spille en rolle i mange sykdommer med en immunkomponent, slik som Barraquer-Simons syndrom, astma, lupus erythematosus, glomerulonefritt, forskjellige former av artritt, autoimmun hjertesykdom, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom og iskemi-reperfusjonsskader. Det blir også økende implisert i sykdommer i sentralnervesystemet slik som Alzheimers sykdom og andre neurodegenerative tilstander.

[0024] Nylig har genet for komplementfaktor H, et av komplementsystemets negative reguleringsproteiner, blitt bestemt til å være sterkt forbundet med en persons risiko for å utvikle makulær degenerasjon. En tyrosin-histidinendring for aminosyre 402 i komplementfaktor H (CFH) på kromosom 1 resulterer i dannelsen av en CFH-genvariant. Mennesker hvis genetiske makeup inkluderer denne varianten av CFH-genet er mer sannsynlig til å utvikle makulær degenerasjon. US-data indikerer at utsiktene for å utvikle sykdommen er økt med ca. 2,5 til 5,5 ganger.

[0025] CFH-gen er involvert i å regulere de inflammatoriske veiene - alternativt komplementvei. Proteinet kodet av CFH-genvarianten øker AMD-risikoen ved å mislykkes i å binde seg til reseptorer på cellene til netthinnen og choroiden som hindrer den fra å hemme den inflammatoriske veien. Ukontrollert ville veien forårsake inflammasjon i netthinnen og de omgivende blodkarene.

[0026] Til slutt er CHF, som er en del av den alternative veien, spesifikt involvert med hemmingen av komplementkaskaden i kombinasjon med andre proteiner. Slik vil en mutasjon i CFH utvilsomt øke inflammasjon og dens konsekvenser. (**Ref 6**)

[0027] Til slutt, for andre sykdommer enn AMD, illustrerer flere mønstre krav for hemmingen av komplementsystemet. US Pat No 6 248 365 bringer på det rene anvendelsen av CI-inaktivatorer eller av faktorer I eller H for profilaksen og behandlingen av kroniske inflammatoriske intestinale tilstander, hudtilstander og purpura. US Pat No 6 355 245 bringer på det rene anvendelsen av monoklonale antistoffer for å behandle glomerulonefritt. US Pat No 6 538 028 bringer på det rene administrasjonen av plateaktivitetsmodulator for å hemme komplementaktivering.

[0028] Naltrekson ble opprinnelig godkjent i 80-årene for å hjelpe missbrukere til å avvende seg fra opioider og alkohol ved total blokkering av hjernereseptorene som trigger effektene for disse narkotiske preparatene. For å oppnå dette er naltrekson

vanligvis tilgjengelig i doser på 50 mg tabletter for å hjelpe personer som ønsker å endre deres vaner.

[0029] Nylig har det imidlertid blitt mer åpenbart at administrert ved mye lavere doser (3-5 mg/dag), har naltrekson en signifikant effekt i å normalisere immunsystemet. For eksempel angir November 13, 2003 utgaven av New England Journal of Medicine følgende: "Opioidindusert immunmodulering. De prekliniske bevis indikerer overveldende at opioider endrer utviklingen, differensieringen og funksjonen av immunceller og at både medfødte og ervervede systemer blir påvirket. Benmargens stamceller, makrofager, naturlige killerceller, umodne thymocytter og T-celler og B-celler er alle involvert. Den relativt nylige identifikasjonen av opioidrelaterte reseptorer på immunceller gjør det enda mer sannsynlig at opioider har direkte effekter på immunsystemet."

[0030] Faktisk hadde Bernard Bihari i 1985 oppdaget effektene av lave doser med naltrekson (LDN) på kroppens immunsystem. Han fant at LDN var i stand til å bedre en pasients respons på HIV-infeksjon. I midten av 90-årene observerte Dr. Bihari at pasienter i hans praksis med kreft kunne dra nytte, i enkelte tilfeller dramatisk, av lave doser naltreksonbehandling. US Pat No 6 384 044 viser en fremgangsmåte for å behandle prostatakreft.

[0031] Ved lave doser utøver naltrekson en opiatblokkeringshandling vesentlig eksklusivt for Mu-opiatreseptorer fremfor Delta opiatreseptorer. Det betyr at det foreskrevne lavdoseregimet slik som naltrekson utøver en vesentlig blokkeringshandling for Mu-opiatreseptorer men utøver ikke en slik handling mot andre opiatreseptorer.

[0032] Den kortvarige blokkeringen av opioidreseptorsteder mellom 2 a.m. og 4 a.m. forårsaket av å ta LDN ved leggetid antas å tilveiebringe en forlenget oppregulering av kroppens immunsystem ved å indusere en økning i produksjonene av endogene opioidpeptider. Normale frivillige som hadde fulgt LDN-regime har blitt funnet å ha høyere nivåer av beta-endorfiner i blodet deres de følgende dagene.

[0033] Dyreforsøk (**Ref 7**) av Ian Zagon og hans kollegaer har vist en markert økning i Met-enkefalin-nivåer, et annet endogent opioidpeptid. Deres kreftforskning i laboratoriestudier har demonstrert hemming av forskjellige humane tumorer ved anvendelse av lavdose naltreksonmetodologi. Det har vært foreslått at de økte endorfin- og enkefalin-nivåene indusert av LDN arbeider direkte på tumorens opioidreseptorer og forårsaker kreftcelledød ved apoptose. De samme opioidpeptidene er også antatt å øke naturlige killerceller og andre sunne immunforsvar mot kreft.

[0034] Generelt, med sykdommer som er delvis eller for det meste trigget av et forsvar av endorfiner (inkludert kreft og autoimmune sykdommer), eller blir akselerert av et forsvar av endorfiner (slik som AIDS), synes helbredelse av kroppens normale

produksjon av endorfiner å være den viktigste behandlingshendelsen for LDN-metodologi.

[0035] Men ikke kun naltrekson er av spesiell medisinsk interesse men også nalokson har blitt testet i en behandling med en spesiell netthinnesykdom.

5 **[0036]** Ni Ying-Qin et al. (**Ref. 8**) viste ved eksperimenter på rotteøyne at nalokson kan bli anvendt til å redusere lysindusert fotoreseptordegenerering gjennom å hemme netthinnens mikrogliale aktivering. Behandling med 1 mg/d nalokson tilveiebrakte signifikant beskyttelse av fotoreseptorer mot fotoskade i de superiore og inferiore kvadrantene av netthinnen.

10 **[0037]** Men ingen forbedringseffekter i synskvaliteten har blitt presentert men kun neurobeskyttende effekter.

Sammendrag av oppfinnelsen

15 **[0038]** Man tenker at av en årsak hos pasienter med makulær degenerasjon (AMD), oppstår abnormal regulering av komplementkaskaden på et begrenset nivå i Bruchs membran og nærliggende netthinnepigmentepitelceller (RPE) resulterende i ukontrollert komplimentaktivering og etterfølgende drusendannelse. Likeledes antas tap av perifere fotoreseptorceller ved retinitis pigmentosa (RP) å oppstå grunnet en systemisk aktivering av det medfødte immunsystemet.

20 **[0039]** Ved å normalisere forstyrrelser i det humane komplementsystemet som oppstår i etiologien for netthinnens degenerative sykdom, bringer denne oppfinnelsen en behandlingsstrategi basert på anvendelsen av opioidantagonister for fremstillingen av et legemiddel for den selektive blokkeringen av kroppens opioidreseptorsteder.

25

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

[0040] Overraskende har det blitt funnet at makulær degenerasjon selv i fremskredet stadium kan respondere på en behandlingstilnærming som involverer selektiv
30 blokkering av pasientens opioidreseptorsteder.

[0041] Den selektive blokkeringen av pasientens opioidreseptorsteder blir nådd ved anvendelsen av opioidantagonister eller deres farmasøytisk godkjente salter og derivater bestående av naltrekson, nalokson og nalmefen i en dose på fra 1 til 10 mg, fortrinnsvis 4,5 mg per dag for innvortes anvendelse, og fra 0,5 % til 10 % vekt/vekt,
35 fortrinnsvis 1 % vekt/vekt for utvortes anvendelse, i en eller oppdelte doser, fortrinnsvis i kveldstimene for fremstillingen av et legemiddel for å behandle human øyenetthinne degenererende sykdommer bestående av aldersrelatert makulær degenerering og retinitis pigmentosa.

[0042] Det foretrukne valget som virkestoffet i fremstillingen av legemidlet er naltrekson eller dets farmasøytisk godkjente salter og derivater.

[0043] Et annet foretrukket virkestoff i fremstillingen av legemidlet er nalokson eller dets farmasøytisk godkjente salter og derivater.

5 **[0044]** Det er også mulig at virkestoffet nalmefen eller dets farmasøytisk godkjente salter og derivater blir anvendt i fremstillingen av legemidlet.

[0045] Anvendelsen av legemidlet med opioidantagonister slik som naltrekson, nalokson eller nalmefen som virkestoff er beregnet på makulær degenerasjon (AMD) og retinitis pigmentosa (RP).

10 **[0046]** De farmasøytiske sammensetningene med den foreliggende oppfinnelsen kan bli fremstilt på en måte som i seg selv er kjent, f.eks. ved hjelp av fremgangsmåter med konvensjonell blanding, oppløsning, granulering, drogefremstilling, pulverisering, emulgering, innkapsling, fordeling eller tableting.

15 **[0047]** Farmasøytiske sammensetninger for anvendelse i overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelsen kan derfor bli formulert på konvensjonell måte anvendende en eller flere fysiologisk godkjente bærere omfattende eksipienser og hjelpestoffer som forenkler fremstilling av de aktive forbindelsene i fremstillingene som kan bli anvendt farmasøytisk. Egnede formulering er avhengig av hvilken administrasjonsvei som velges. Alle de velkjente teknikkene, bærerne og eksipiensene kan bli anvendt som
20 egnede og som forstått innen faget.

[0048] Behandlingsmidlet kan bli gitt oralt.

[0049] For oral administrasjon kan behandlingsmidlet bli gitt i formen av tabletter, belagte tabletter, tyggetabletter, dispersible tabletter, raskt oppløselige tabletter, sublingvale tabletter, brusetabletter, brusende granula, droger, kapsler, porsjonspakker,
25 tallerkenformede kapsler, kapletter, sugetabletter, liposomer, puddere, granula, puddere for suspensjoner, puddere for løsninger, løsninger, emulsjoner, væsker, sirup og lignende.

[0050] I fremstilling av sammensetningene i oral doseringsform, kan enhver av de vanlige farmasøytiske medier bli anvendt. Følgelig for faste orale fremstillinger, slik
30 som f.eks. puddere, tabletter og kapsler, inkluderer egnede bærere og tilsetninger stivelser, sukker, fortynningsmidler, granulerende midler, smøremidler, bindere, oppløsende midler og lignende. På grunn av deres tilfelle av administrasjon representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsform, i hvilket tilfelle, faste farmasøytiske bærere åpenbart blir anvendt. Om ønsket kan
35 tabletter bli sukkerbelagt eller enterisk belagt med standard teknikker. For orale væskefremstillinger slik som f.eks. suspensjoner, eliksirer og løsninger, inkluderer egnede bærere og tilsetninger vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksmidler, konserveringsmidler, fargende midler og lignende.

[0051] Behandlingsmidlet kan også bli gitt parenteralt.

[0052] For parenteral administrasjon kan behandlingsmidlet bli presentert i vandig løsning, f.eks. i formen av et vannløslig salt, eller vandige injeksjonssuspensjoner som inneholder egnede væskebærere, suspenderende midler og lignende. Formuleringer for injeksjon kan bli presentert i enhetsdoseformer, f.eks. i ampuller eller i multidose-
5 beholdere. For parenterale, vil bærerne vanligvis omfatte sterilt vann, men andre ingredienser, f.eks. for formål slik som å hjelpe løseligheten eller for konservering, kan være inkludert. Behandlingsmidlet kan også eventuelt sammen med hjelpestoffer bli gitt i formen av et lyofilisat og kan bli fremstilt i en løsning før parenteral administrasjon ved tilsetningen av egnede løsningsmidler.

10 **[0053]** Parenteral levering kan inkludere intramuskulære, subkutante, intravenøse injeksjoner.

[0054] Behandlingsmidlene kan også bli påført topisk i formen av kremer, salver, geler, øyedråper, lotions, stikkpiller, klyster og lignende, avhengig av den innvortes eller utvendige anvendelsen av den farmasøytiske sammensetningen.

15 **[0055]** Daglig administrasjonsdose til pasienten varierer fra ca. 0,5 mg til ca. 10 mg, fortrinnsvis 0,5 mg til 5 mg/dag, i en eller oppdelte doser og mest foretrukket på ca. 4,5 mg per dag. Disse mengdene er basert på naltrekson spesifikt, men tilsvarende mengder kan enkelt bli bestemt for andre opiatantagonister som er vesentlig rene i deres antagonistiske handling på svært lave doseringsnivåer. Det er også foretrukket at
20 administrasjonen finner sted i løpet av kveldstimene, spesielt ved sengetid i henhold til regulær LDN-behandling. Behandlingen kan bli fulgt periodisk eller på en regulær basis avhengig av pasientens tilstander.

[0056] For innvortes anvendelse, blir den farmasøytiske sammensetningen administrert oralt eller parenteralt med dosenivåer på 0,5 mg til 10 mg per dag,
25 fortrinnsvis mellom 0,5 mg - 5 mg i en dose i kveldstimene.

[0057] For utvortes anvendelse blir behandlingssammensetningen fremstilt i en konsentrasjon på 0,5 % til 10 %; fortrinnsvis 1 % vekt/vekt.

[0058] Det er også mulig at legemidlet i tillegg til opioidantagonisten slik som naltrekson, nalokson eller nalmefen inneholder andre farmakologisk effektive
30 legemidler eller substanser.

[0059] Lavdose naltreksonmetodologi er målrettede modulatoreffekter av endogene opioidpeptider på kroppens immunsystem. Det synes som om behandlingen primært motvirker komplementkaskadeelimineringprosessen ved MAC-aktivering. Et slikt immunsystemangrep forårsaker akkumuleringen av ekstracellulært debris i makula som
35 konsekvent fører til drusendannelse. Andre immunsystemrelaterte biokjemiske mekanismer kan imidlertid også spille inn for å forklare den observerte behandlingshandlingen.

[0060] Hvis andre opiatreseptorstedsantagonister blir tilgjengelig og mottar myndighetenes godkjenning, kvalifiserer slike legemidler, i det minste i prinsippet, for anvendelse i den foreliggende fremgangsmåten.

[0061] Ytterligere kan man administrere legemidlet i et målrettet legemiddelleverings-system, f.eks. i et liposom belagt med et vevsspesifikt antistoff. Liposomene vil bli målrettet til og tatt opp selektivt av organet.

Eksempler

[0062] De følgende eksemplene tilveiebringer en detaljert illustrasjon av fremgangsmåten for foreliggende oppfinnelse. De er imidlertid ikke tiltenkt å begrense eller innskrenke omfanget av oppfinnelsen på noen måte, og må ikke bli fortolket som å tilveiebringe doseringsformer, regimer eller fremgangsmåter for administrasjon som må bli anvendt eksklusivt for å praktisere oppfinnelsen.

Eksempel- 1

[0063] En mer enn 80 år gammel mann har hatt aldersrelatert makulær degenerasjon i de siste 11 årene av sitt liv, og opplever progressiv boring i sitt sentralsyn.

Degenerasjonen fører til tap av sentralsyn og hindrer ham fra mange daglige aktiviteter. Dette gjorde det svært vanskelig å føre et uavhengig liv. Han startet på lavdose naltreksonregime, 4,5 mg per dag ved sengetid. 50-60 dager etter initieringen av behandlingen begynte han å oppleve en forbedring i sin synskvalitet; han begynte å adskille gjenstander rundt seg og bevegelser på TV-skjermen.

Eksempel -2

[0064] En mer enn 85 år gammel mann har hatt aldersrelatert makulær nedbryting i de siste 10 årene av sitt liv. Han opplevde et tap av sentralsyn som hindret ham fra å adskille fargene på gjenstandene rundt ham og bokstavene i avisen. Han startet på å anvende naltrekson, 4,5 mg per dag ved sengetid. Ca. 50 dager etter initieringen av naltreksonanvendelse, startet kvaliteten på synet hans å forbedre seg. Han begynte å adskille fargene på gjenstandene som ble vist til ham; han startet også å adskille de store trykte bokstavene i avisene.

Referanser

[0065]

- 1- Risk factors associated with age-related macular degeneration - A case-control
5 study in the age-related eye disease study: Report number 3 . Ophthalmology, 107 (12),
2224 – 2232
- 2- Van der Schaft TL, de Bruijn WC, Mooy CM, Ketelaars DA, de Jong PT (1992).
"Element analysis of the early stages of age-related macular degeneration". Arch.
Ophthalmol., 110 (3): 389-94.
- 10 3- Lengyel I, Flinn JM, Peto T, et al (2007). "High concentration of zinc in sub-retinal
pigment epithelial deposits". Exp. Eye Res., 84 (4): 772-80.
- 4- Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins
RF (2001). "An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-
mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related
15 macular degeneration". Prog Retin Eye Res 20 (6): 705-732.
- 5- "The eye digest", (2007) Eye & Ear Infirmary, University of Illinois
- 6- Patel N, Adewoyin T, Chong NV, (2008) "Age-related macular degeneration: a
perspective on genetic studies", Eye, 22(6):768-776.
- 7- Zagon IS, Rahn KA, McLaughlin PJ , (2007) "Opioids and migration, chemotaxis,
20 invasion, and adhesion of human cancer cells". Neuropeptides, 41 (6) : 441- 452.
- 8- Ni Ying-Qin et al.: "Neuroprotective effects of naloxone against light-induced
photoreceptor degeneration through inhibiting retinal microglial activation" IOVS, vol.
49, no. 6, June 2008 (2008-06)

Patentkrav

1. Anvendelsen av opioidantagonister eller deres farmasøytisk godkjente salter og derivater bestående av naltrekson, nalokson og nalmefen i en dose på fra 1 til 10 mg, fortrinnsvis 4,5 mg per dag for innvortes anvendelse, og i en konsentrasjon på fra 0,5 % til 10 % vekt/vekt, fortrinnsvis 1 % vekt/vekt for utvortes anvendelse, i en eller oppdelte doser, fortrinnsvis i kveldstimene for fremstillingen av et legemiddel for å behandle human øyenetthinnedegenerative sykdommer bestående av aldersrelatert makulær degenerasjon eller retinitis pigmentosa ved selektivt å blokkere pasientens opioidreseptorsteder.
2. Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori naltrekson er virkestoffet for legemidlet.
3. Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori nalokson er virkestoffet for legemidlet.
4. Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori nalmefen er virkestoffet for legemidlet.
5. Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori behandlingen er beregnet på makulær degenerasjon (AMD) og retinitis pigmentosa (RP).
6. Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori opioidantagonisten slik som naltrekson, nalokson eller nalmefen blir administrert til pasienten oralt.
7. Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori opioidantagonisten slik som naltrekson, nalokson eller nalmefen blir administrert til pasienten i en oral doseringsform omfattende en tablett, belagte tabletter, tyggetabletter, dispersible tabletter, raskt oppløselige tabletter, sublingvale tabletter, brusetabletter, brusende granula, droger, kapsler, porsjonspakker, tallerkenformede kapsler, kapletter, sugetabletter, liposomer, puddere, granula, puddere for suspensjoner, puddere for løsninger, løsninger, emulsjoner, væsker og sirup.
8. Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori opioidantagonisten slik som naltrekson, nalokson eller nalmefen blir administrert til pasienten parenteralt.

9. Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori opioidantagonisten slik som naltrekson, nalokson eller nalmefen blir administrert til pasienten subkutan, intramuskulært eller intravenøst.

5 **10.** Anvendelsen av opioidantagonister ifølge krav 1, hvori opioidantagonisten slik som naltrekson, nalokson eller nalmefen blir administrert til pasienten topisk i formen av kremer, salver, geler, øyedråper, lotions, stikkpiller og lignende.

10 **11.** Anvendelsen av opioidantagonister ifølge de tidligere kravene, hvori legemidlet blir administrert daglig til pasienten, i en dose på 1-10 mg av opioidantagonisten for innvortes anvendelse, mest foretrukket på ca. 4,5 mg per dag, og i en konsentrasjon på 0,5 %-10 % for utvorte anvendelse, fortrinnsvis 1 % vekt/vekt, i en eller oppdelte doser, fortrinnsvis i kveldstimene, for den beste reseptorselektive blokkeringsaktiviteten.

15 **12.** Anvendelsen av opioidantagonister ifølge de tidligere kravene, hvori legemidlet inneholder, i tillegg til opioidantagonisten slik som naltrekson, nalokson eller nalmefen, andre farmakologisk effektive legemidler eller substanser.