



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2187882 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.05.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.01.09
(86)	Europeisk søknadsnr	08781498.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.08
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.05.26
(30)	Prioritet	2007.07.11, US, 929745 P 2008.04.03, US, 42181
(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	MediciNova, Inc., 4350 La Jolla Village Drive, Suite 950, San Diego, CA 92122, USA
(72)	Oppfinner	KALAFER, Michael, E., 7420 Caminito Bassano West, La Jolla, CA 92937, USA LOCKE, Kenneth, W., 1257 Belleflower Road, Carlsbad, CA 92011, USA MATSUDA, Kazuko, 336 N. Oakhurst Dr. A, Beverly Hills, CA 90210, USA GAMMANS, Richard, E., 707 Youngs Road, Vass, NC 28394, USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Behandling av progressiv neurodegenerativ sykdom med ibudilast
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 106 178 IWASAKI K ET AL: "IBUDILAST IMPROVED THE MEMORY DISTURBANCES AND HIPPOCAMPAL APOPTOSIS IN NON - TRANSGENIC ANIMAL MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE" SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACT VIEWER AND ITINERARY PLANNER, & 32ND ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE; ORLANDO, FLORIDA, USA; NOVEMBER 02-07, 2002, vol. 2002, 1 January 2002 (2002-01-01), pages AbstractNo.685.6URL-http://sf, XP002492918 YU ET AL: "Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, protects against chronic ischemic brain injury and inhibits the glial scar formation in mice" BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1053, no. 1-2, 16 August 2005 (2005-08-16), pages 116-125, XP005020206 ISSN: 0006-8993

Beskrivelse**Oppfinnelsens område**

Den foreliggende oppfinnelse angår generelt metoder for å behandle progressive neurodegenerative sykdommer. Spesielt angår den foreliggende oppfinnelse metoder for å behandle eller forebygge progressive neurodegenerative sykdommer og deres assosierte symptomer ved administrering av ibudilast (3-isobutyryl-2-isopropylpyrazol[1,5-a]pyridin).

Bakgrunn for oppfinnelsen

Det lille molekylet ibudilast (3-isobutyryl-2-isopropylpyrazol[1,5-a]pyridin) er en selektiv inhibitor av sykliske nukleotidfosfodiesteraser (PDE'er) 3A, 4, 10A1 og 11A1 (Gibson et al., Eur J Pharmacol 538: 39-42, 2006). Ibudilast virker også som en leukotrien D4-antagonist, et antiinflammatorisk middel, en PAF-antagonist, og et vasodilaterende middel (Thompson Current Drug Reports). Ibudilast er ment å utvise en neurobeskyttende rolle i sentralnervesystemet til pattedyr, antagelig via suppresjonen av aktiveringen av gliaceller (Mizuno et al., Neuropharmacology 46: 404-411, 2004).

Ibudilast er blitt omfattende anvendt i Japan for å lindre symptomer forbundet med ischemisk slag eller bronkial astma. I senere kliniske forsøk, er dets anvendelse for behandling av multipel sklerose (MS), en inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet, blitt undersøkt (News Medical Net; Pharmaceutical News, 2. aug. 2005). Som omtalt i denne publikasjonen, forventet man at dette kliniske forsøket behandlet "relapserende-remitterende MS", men det er imidlertid ikke nevnt noe om progressiv multipel sklerose. I US patent 6 395 747, er ibudilast omtalt som en behandling for multipel sklerose, som generelt skal forstås til å bety relapserende og remitterende multipel sklerose, ikke progressiv multipel sklerose. US patent nr. 20060160843 omhandler ibudilast for behandlingen av intermitterende og korttidssmerte, men dette er imidlertid ikke smerte relatert til en progressiv neurodegenerativ sykdom.

Mens bruk av ibudilast fra en rekke varierende indikasjoner er blitt rapportert til nå, er dets bruk, så langt søkerne vet, for behandling av progressive neurodegenerative sykdommer til nå stort sett ikke blitt undersøkt.

Oppsummering av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse er basert på det overraskende funn at progressive neurodegenerative sykdommer vellykket kan behandles eller forebygges ved

administrering av ibudilast. Ved anvendelse av standard modeller for progressive neurodegenerative sykdommer, har oppfinnerne funnet at den systemiske administrering av ibudilast er effektiv for å forebygge og/eller svekke, men ikke eliminere, kroniske progressive neurodegenerative sykdommer, slik som dem
5 forbundet med forskjellige syndromer.

I ett aspekt tilveiebringer følgelig oppfinnelsen ibudilast for anvendelsene som definert i kravene.

10 Mennesker som er egnet til å bli valgt for behandling inkluderer dem som lider av primær progressiv eller sekundær progressiv multippel sklerose.

I én eller flere alternative utførelsesformer, administreres ibudilast i en daglig doseringsmengde som varierer fra omtrent 30 mg til 240 mg daglig, eller fra omtrent
15 30 mg til 180 mg daglig, 60 mg til 120 mg daglig, eller 20 til 80 mg daglig.

Den terapeutiske doseringsmengde kan oppnås ved administrering én gang pr. dag (dvs. i en enkelt dose), to ganger daglig (dvs. i to separate doser), tre ganger daglig, eller kan administreres som multiple doser over et tidsforløp på flere dager, uker eller
20 til og med måneder. Slik administrering er typisk over et tidsforløp som er effektivt til å resultere i en stans (en inhibering) eller reduksjon (en minskning), og ideelt eliminere eller til og med reversere en progressiv neurodegenerativ sykdom. Eksempler på behandlingsvarigheter inkluderer minst 1 måned, fra 1 til 3 måneder, opp til 6 måneder, opp til 12 måneder, eller til og med lenger, slik som 24 måneder
25 eller lengre. I én særlig utførelsesform varer behandling fra omtrent 1 uke til omtrent 52 uker.

I en foretrukket utførelsesform er administreringen over en tid som er effektiv til å resultere i eliminering av den progressive neurodegenerative sykdom. En slik tid kan
30 vare minst ett år, minst 20 måneder, eller i minst to år.

I en ytterligere utførelsesform blir ibudilast, når administrert enten alene eller som en del av en kombinasjonsterapi, administrert enten systemisk eller sentralt (f.eks. ved intratekal administrering, dvs. inn i cerebrospinalvæsken som omgir ryggmargen). Slik
35 administrering av ibudilast tilveiebringer en ny mekanisme for å svekke progressive neurodegenerative sykdommer, eventuelt via suppresjon av glia-aktivering.

Ifølge en enda ytterligere utførelsesform administreres ibudilast systemisk, f.eks. via parenteral rute, enteral rute, oral rute, intravenøs rute, intranasal rute, sublingval rute eller andre systemiske ruter, til et menneske som skal behandles for progressiv neurodegenerativ sykdom.

5

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et preparat eller kombinasjon som er effektiv for å behandle progressive neurodegenerative sykdommer. Preparatet omfatter en kombinasjon av: (i) ibudilast, og (ii) minst ett ytterligere middel som er effektivt for å behandle progressive neurodegenerative sykdommer, hvor hver av

10 komponentene enten er inneholdt i et enkelt preparat eller doseringsform (slik som i en blanding), eller er tilstede som en adskilt eller separat entitet (f.eks. et kit).

Et preparat ifølge oppfinnelsen kan eventuelt inkludere én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser.

15

I enda et ytterligere aspekt omfatter oppfinnelsen et kit som omfatter en kombinasjon av medikamenter for behandlingen av progressive neurodegenerative sykdommer eller et relatert syndrom, som omfatter (i) ibudilast, og (ii) minst ett ytterligere middel som er effektivt for å behandle progressive neurodegenerative sykdommer, for samtidig,

20 påfølgende eller separat bruk.

Hvert av de her ovenfor beskrevne trekk ved oppfinnelsen er ment til å gjelde likt for hver av utførelsesformene som er beskrevet heri, dersom annet ikke er indikert.

25

Ytterligere formål, fordeler og nye trekk ved oppfinnelsen vil fremgå fra den etterfølgende beskrivelse, og vil til dels være tydelige for de fagkyndige på området ved å lese det etterfølgende, eller kan læres ved utførelse av oppfinnelsen.

Kort beskrivelse av tegningene

30

Figur 1 viser prosent forandring i hjernevolum hos pasienter i et fase II klinisk forsøk. Pasienter som fikk administrert 60 mg pr. dag av ibudilast hadde et gjennomsnitt på 0,79 % tap av hjernevolum, mens pasienter som ble gitt et placebo hadde et hjernevolumtap på 1,2 % over en behandlingsperiode på 1 år. Dette er et statistisk signifikant resultat med en p-verdi på 0,0352.

35

Figur 2 viser en signifikant reduksjon i hjernevolumtap ($p=0,04$), som målt ved kranial magnetisk resonansavbildning (MRI) skanninger, observert etter 12 måneder i MS

pasienter behandlet med 60 mg pr. dag av MN-166 sammenlignet med placebo. En tilsvarende effekt ble observert i de relapserende-remitterende pasientene.

Figur 3 viser resultater fra et klinisk forsøk hvor pasienter som mottok placebo i de første 12 månedene av forsøket ble randomisert til å motta enten 30 eller 60 mg av MN-166 pr. dag (dobbel-blind opprettholdt) under den andre 12 måneders perioden av forsøket; idet pasienter som mottok 30 eller 60 mg av MN-166 pr. dag under den første 12 måneders perioden forble på den tildelte dosen i den andre 12 måneders perioden av forsøket. Resultatene fra forsøket viste at den signifikante reduksjonen i hjernevolumtap ($p=0,04$), som målt ved kranial magnetisk resonansavbildning (MRI) skanninger, observert etter 12 måneder i pasienter behandlet med 60 mg pr. dag av MN-166 sammenlignet med placebo (figur 12), igjen ble demonstrert i år 2, og var signifikant mindre ($p=0,030$) i pasienter som mottok 60 mg pr. dag av MN-166 i 24 måneder sammenlignet med de andre behandlingsgrupper (placebo i 12 måneder, 30 mg MN-166 i 12 måneder; placebo i 12 måneder, 60 mg MN-166 i 12 måneder; 30 mg i 24 måneder).

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Utførelsen av den foreliggende oppfinnelse vil benytte, dersom annet ikke er indikert, konvensjonelle metoder innen kjemi, biokjemi og farmakologi, som er innenfor teknikkens stand. Slike teknikker er fullt ut forklart i litteraturen. Se f.eks. A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Morrison og Boyd, Organic Chemistry (Allyn og Bacon, Inc., current addition); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, current addition); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, red., 20. Utgave; FDA'er Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 11. Utgave, 2005, The Merck Manual, 18. Utgave, 2007, og The Merck Manual of Medical Information 2003.

Alle publikasjoner som er angitt her, som inkluderer internettartikler, FDA Orange Book (tilgjengelig på FDA sin nettside), bøker, håndbøker, tidsskriftartikler, patenter og patentsøknader, enten supra eller infra, er herved innlemmet i sin helhet ved referanse.

Definisjoner

Før den foreliggende oppfinnelse beskrives detaljert, skal det forstås at denne oppfinnelse ikke er begrenset til spesielle administreringsmåter, pasientpopulasjoner

og liknende, og kan som sådan variere, noe som vil fremgå av den vedlagte beskrivelsen og figurene.

Det skal bemerkes at, som anvendt i denne beskrivelse og i kravene, inkluderer entallsformene "en/ei/et" og "den/det" henvisning til flere dersom sammenhengen ikke klart indikerer noe annet. Således inkluderer f.eks. referanser til "et legemiddel" et enkelt legemiddel, så vel som to eller flere av det samme eller forskjellige legemidler, henvisning til "en eventuell eksipiens" refererer til en enkel eventuell eksipiens så vel som til to eller flere av samme eller forskjellige eventuelle eksipienser, og liknende.

I den foreliggende oppfinnelse beskrevet i beskrivelse og krav vil den etterfølgende terminologi bli anvendt i overenstemmelse med definisjonen som er beskrevet nedenfor.

"Farmasøytisk akseptert eksipiens eller bærer" refererer til en eksipiens som eventuelt kan være inkludert i preparatene ifølge oppfinnelsen, og som ikke fører til signifikante negative toksikologiske effekter på pasienten.

"Farmakologisk akseptert salt" inkluderer, men er ikke begrenset til, aminosyresalter, salter fremstilt med uorganiske syrer slik som klorid, sulfat, fosfat, difosfat, bromid og nitratsalter, eller salter fremstilt fra den tilsvarende uorganiske syreformen av hvilken som helst av de foregående, f.eks. hydroklorid, osv., eller salter fremstilt med en organisk syre slik som malat-, maleat-, fumarat-, tartrat-, suksinat-, etylsuksinat-, sitrat-, acetat-, laktat-, metansulfonat-, benzoat-, askorbat-, para-toluensulfonat-, palmoat-, salisylat- og stearat-, så vel som estolat-, glukeptat- og laktobionat-salter. Liknende salter som inneholder farmasøytisk aksepterte kationer inkluderer, men er ikke begrenset til, natrium, kalium, kalsium, aluminium, litium og ammonium (som inkluderer substituert ammonium).

"Aktivt molekyl" eller "aktivt middel" som beskrevet her inkluderer et hvilket som helst middel, legemiddel, forbindelse, substanssammensetning eller blanding som tilveiebringer noe farmakologisk, ofte fordelaktig, effekt som kan demonstreres in vivo eller in vitro. Dette inkluderer mat, kosttilskudd, næringsstoffer, nutrasøytiske midler, legemidler, vaksiner, antistoffer, vitaminer og andre fordelaktige midler. Som anvendt her inkluderer betegnelsene videre en hvilken som helst fysiologisk eller farmakologisk aktiv substans som produserer en lokalisert eller systemisk effekt i en pasient.

"I alt vesentlig" eller "essensielt" betyr nærmest totalt eller fullstendig, f.eks. 95 % eller større av en eventuell gitt mengde.

- 5 "Eventuell" eller "eventuelt" betyr at den påfølgende beskrevne omstendighet eventuelt kan forekomme, slik at beskrivelsen inkluderer tilfeller hvor omstendigheten forekommer, og tilfeller hvor den ikke gjør det.

Med "progressiv neurodegenerativ sykdom" menes en hvilken som helst
10 neurodegenerativ sykdom som er i den progressive tilstanden, eller som har progressive egenskaper, og som ikke forekommer i relapserende og/eller remitterende tilstand. En progressiv tilstand er en forverring av symptomer over tid. Generelt forverres symptomene ved en gradvis hastighet.

- 15 Betegnelsen "sentralnervesystem" eller "CNS" inkluderer alle celler og vev i hjernen og ryggmargen til et virveldyr. Således inkluderer betegnelsen, men er ikke begrenset til, nerveceller, gliaceller, astrocytter, cerebrospinalvæske (CSF), interstitielle rom og lignende.

- 20 "Gliaceller" refererer til forskjellige celler i CNS også kjent som mikroglia, astrocytter og oligodendrocytter.

Betegnelsene "individ", "person" eller "pasient" anvendes om hverandre heri, og refererer til et virveldyr, foretrukket et pattedyr. Pattedyret inkluderer, men er ikke
25 begrenset til, mus/rotter, gnagere, aper, mennesker, husdyr, dyr anvendt i sport, og kjæledyr.

Betegnelsene "farmakologisk effektiv mengde" eller "terapeutisk effektiv mengde" av et preparat eller middel, som tilveiebrakt her, refererer til en ikke-toksisk, men
30 tilstrekkelig mengde av preparatet eller middelet for å tilveiebringe den ønskede respons, slik som en reduksjon eller reversering av progressive neurodegenerative sykdommer. Den nøyaktige mengden som kreves vil variere fra individ til individ, avhengig av arten, alder og generell tilstand hos individet, alvorligheten av tilstanden som behandles, det spesielle legemidlet eller legemidlene som benyttes,
35 administreringsmåte og liknende. En passende "effektiv" mengde i et hvilket som helst individuelt tilfelle kan bestemmes av en fagkyndig på området ved å anvende rutineforsøk, basert på informasjonen tilveiebrakt her.

Betegnelsen "omtrent", særlig med henvisning til en gitt mengde, er ment til å omfatte avvik som er pluss eller minus fem prosent.

5 "Progressiv neurodegenerativ sykdom" betyr at en hvilken som helst neurodegenerativ sykdom som er i den progressive tilstand (dvs. som forverres sammenlignet med et basislinjenivå) eller som har progressive egenskaper. En progressiv tilstand er således en forverring av symptomer over tid, og kan komme brått eller gradvis. Ifølge oppfinnelsen inkluderer progressive neurodegenerative sykdommer progressive former
10 av multipel sklerose som utelukker relapserende/remitterende multipel sklerose.

Der er fire anerkjente typer av multipel sklerose: (1) relapserende/remitterende multipel sklerose (RR multipel sklerose), (2) sekundær progressiv multipel sklerose (SP multipel sklerose), (3) progressiv relapserende multipel sklerose (PR
15 multipel sklerose), og (4) primær progressiv multipel sklerose (PP multipel sklerose). RR multipel sklerose betraktes ikke å falle innenfor kravrammen, men de andre formene av multipel sklerose, dvs. SP multipel sklerose, PR multipel sklerose og PP multipel sklerose betraktes til å være ett aspekt av den foreliggende oppfinnelse. I alle typer av progressiv MS, er der et tap av funksjon over tid
20 uavhengig av tilbakefall.

"Relapserende/remitterende multipel sklerose (RR multipel sklerose)" er kjennetegnet ved tilbakefall (også kjent som eksaserbasjoner) under hvilken tid nye symptomer kan forekomme, og gamle kan komme tilbake eller forverres.
25 Tilbakefallene etterfølges av perioder med remisjon, og under denne tid vil personen fullstendig eller delvis komme seg fra de mangler som er oppnådd under tilbakefallet. Tilbakefall kan vare i dager, uker eller måneder, og kan være sakte og gradvis eller nesten øyeblikkelig. Flesteparten av dem som blir stilt overfor multipel sklerose diagnostiseres først med relapserende/remitterende. Dette er typisk når de er i 20-
30 årene eller 30-årene, skjønt diagnoser tidligere eller senere er kjent. Rundt to ganger så mange kvinner som menn blir stilt overfor denne typen.

I "sekundær progressiv multipel sklerose (SP multipel sklerose)", begynner en person som initialt hadde relapserende/remitterende multipel sklerose å utvikle en
35 gradvis forringelse i nervefunksjon, med eller uten tilbakefall. Etter en rekke år vil mange mennesker som har hatt relapserende/remitterende multipel sklerose gå inn i en sekundær progressiv fase av denne sykdommen. Denne er kjennetegnet ved en

gradvis forverring av sykdommen mellom tilbakefall. I de tidligere faser av sekundær progressiv, kan personen fremdeles oppleve noen få tilbakefall, men etter en stund vil disse smelte sammen i en generell progresjon. Mennesker vil ofte ikke vende tilbake til sitt tidligere funksjonsnivå etter et tilbakefall. Mennesker med sekundær progressiv

5 kan erfare gode og dårlige dager eller uker, men, bortsett fra noe remisjon etter tilbakefallsepisoder, har de ingen reell bedring. Etter ti år, vil 50 % av mennesker med relapserende/remitterende multippel sklerose ha utviklet sekundær progressiv. Etter 25 til 30 år, vil dette tall ha økt til 90 %.

10 "Progressiv relapserende multippel sklerose (PR multippel sklerose)" viser klar progresjon i nivået av uførhet fra tidspunktet når de første symptomer begynte, men med episoder av klare tilbakefall som eventuelt kan være forbundet med noe bedring etter den akutte episoden. Denne formen av multippel sklerose følger et progressivt forløp fra begynnelse, ledsaget av tilbakefall. Der er signifikant bedring umiddelbart

15 etter et tilbakefall, men mellom tilbakefall er der en gradvis forverring av symptomer.

"Primær progressiv multippel sklerose (PP multippel sklerose)" er kjennetegnet ved en gradvis progresjon av sykdommen fra dens begynnelse uten remisjoner eller tilbakefall over hodet. Der kan være perioder med en utflating av sykdomsaktivitet og,

20 som med sekundær progressiv, kan der være gode og dårlige dager eller uker. PP multippel sklerose avviker fra relapserende/remitterende og sekundær progressiv ved at begynnelsen typisk er i slutten av 30-årene eller i begynnelsen av 40-årene, og menn har like stor sannsynlighet som kvinner til å utvikle den, og initial sykdomsaktivitet er i ryggmargen og ikke i hjernen. Primær progressiv multippel

25 sklerose migrerer ofte til hjernen, men har mindre sannsynlighet for å skade hjerneområder enn relapserende/remitterende eller sekundær progressiv, idet f.eks. mennesker med primær progressiv har mindre sannsynlighet til å utvikle kognitive problemer.

30 "Behandling" eller "behandle" progressive neurodegenerative sykdommer inkluderer å stanse utviklingen eller reversere symptomene på en progressiv neurodegenerativ sykdom.

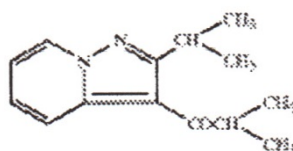
"Vedvarende neuronal skade eller aksonskade" inkluderer skade på neuroner som er

35 langtidsvarende eller permanente, slik som når neuroner dør og forsvinner.

“Vedvarende sort hull” defineres som en hypointens lesjon. Sorte hull, eller mørke områder i en T1 vektet (“weighted”) magnetisk resonansavbilding (MRI) skanning, viser tap av myelin og tap av aksoner. Som én fagkyndig på området vil forstå, anvender en T1 vektet skanning longitudinal relaksasjonstid, en kort relaksasjonstid (TR) og kort ekkotid (TE) (TR < 1000 msek., TE < 30 msek.).

Ibudilast

Metodene ifølge oppfinnelsen for behandling av progressive neurodegenerative sykdommer er basert på administrering av molekylet ibudilast. Ibudilast er et lite molekyllgemiddel (molekylvekt 230,3) med strukturen som vist nedenfor.



Ibudilast er også funnet under ChemBank ID 3227, CAS nr. 50847-11-5, og Beilstein Handbook referanse nr. 5-24-03-00396. Dets molekylformel tilsvarer $C_{14}H_{18}N_2O$. Ibudilast er også kjent ved forskjellige kjemiske navn som inkluderer 2-metyl-1-(2-(1-metyletyl)pyrazolo(1,5-a)pyridin-3-yl)1-propanon; 3-isobutyryl-2-isopropylpyrazolo(1,5-a)pyridin]; og 1-(2-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-2-metyl-propan-1-on. Andre synonymer for ibudilast inkluderer Ibudilastum (latin), BRN 0656579, KC-404, og MN-166. Dets varemerke er Ketas®. Ibudilast, som omtalt her, er ment til å inkludere hvilke som helst og alle farmasøytisk aksepterbare saltformer derav, prodrugformer (f.eks. det tilsvarende ketal), solvater og liknende, som er passende for anvendelse i den tilsiktede formulering for administrering.

Ibudilast er en selektiv inhibitor av sykliske nukleotidfosfodiesteraser (PDE'er) 3A, 4, 10A1 og 11A1 (Gibson et al., Eur J Pharmacol 538: 39-42, 2006), og er også blitt rapportert til å ha leukotrien D4- og PAF-antagonistiske aktiviteter. Dets profil synes å være effektiv antiinflammatorisk og unik sammenlignet med andre PDE-inhibitorer og antiinflammatoriske midler. PDE'er katalyserer hydrolysen av fosfoesterbindingen på 3'-karbonet til å gi det tilsvarende 5'-nukleotidmonofosfatet. Således regulerer de cellulære konsentrasjoner av sykliske nukleotider. Da ekstracellulære reseptorer for mange hormoner og neurotransmittere anvender sykliske nukleotider som andre budbringere, regulerer PDE'er også cellulære responser overfor disse ekstracellulære signaler. Der er minst åtte klasser av PDE'er: Ca_2+ /kalmodulin-avhengige PDE'er (PDE1); cGMP-stimulerte PDE'er (PDE2); cGMP-inhiberte PDE'er (PDE3); cAMP-spesifikke PDE'er (PDE4); cGMP-binding PDE'er (PDE5); fotoreseptor PDE'er (PDE6);

høyaaffinitet, cAMP-spesifikke PDE'er (PDE7); og høyaaffinitet cGMP-spesifikke PDE'er (PDE9). Ibudilast virker til å undertrykke informasjon via virkning på inflammatoriske celler (f.eks. gliaceller) som resulterer i suppresjonen av både pro-inflammatorisk mediator- og neuroaktiv mediator-frigivelse. Ibudilast kan også undertrykke

5 produksjonen av pro-inflammatoriske cytokiner (IL-1 β , TNF- α) og kan øke produksjonen av de antiinflammatoriske cytokiner (IL-4, IL-10). Referanser som relaterer til det foregående inkluderer de etterfølgende: Obernolte, R., et al. (1993) "The cDNA of a human lymphocyte cyclic-AMP phosphodiesterase (PDE IV) reveals a multigene family" Gene 129: 239-247; Rile, G., et al. (2001) "Potentiation of ibudilast

10 inhibition of platelet aggregation in the presence of endothelial cells" Thromb. Res. 102: 239-246; Souness, J. E., et al. (1994) "Possible role of cyclic AMP phosphodiesterases in the actions of ibudilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone" Br. J. Pharmacol. 111: 1081-1088; Suzumura, A., et al. (1999) "Ibudilast suppresses TNF alpha production by glial cells functioning

15 mainly as type III phosphodiesterase inhibitor in CNS" Brain Res. 837: 203-212; Takuma, K., et al. (2001) "Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signaling pathway in an in vitro reperfusion model" Br. J. Pharmacol. 133: 841-848.

Som angitt tidligere, skal en referanse til hvilket som helst eller flere av de ovenfor

20 beskrevne legemidler, særlig ibudilast, menes til å omfatte, hvor det er anvendelig, hvilken som helst og alle enantiomerer, blandinger av enantiomerer som inkluderer racemiske blandinger, prodruger, farmasøytisk aksepterbare saltformer, hydrater (f.eks. monohydrater, dihydrater, osv.), solvater, forskjellige fysiske former (f.eks. krystallinske faststoffer, amorfe faststoffer), metabolitter og liknende.

25

Administreringsmåte

Som angitt ovenfor, angår den foreliggende oppfinnelse en metode for å behandle et menneske som lider av en progressiv neurodegenerativ sykdom ved administrering av en terapeutisk effektiv dose av ibudilast. Slik administrering er effektiv for å redusere

30 omfanget av progressiv neurodegenerativ sykdom som oppleves av individet, dvs. til å resultere i en signifikant svekking eller til og med reversering av progressiv neurodegenerativ sykdom, som vist i de medfølgende eksempler. Ibudilast administreres foretrukket i en daglig doseringsmengde som varierer fra omtrent 30 mg til 240 mg daglig, eller fra omtrent 30 mg til 180 mg daglig, eller 60 mg til 120 mg

35 daglig.

Metoden kan, i spesielle tilfeller, omfatte et trinn med å velge et individ som opplever progressive neurodegenerative sykdommer før administrering av ibudilast dertil. Slike individer velges typisk fra dem som lider av: primær progressiv eller sekundær progressiv multipel sklerose, men med utelukkelse av relapserende, remitterende multipel sklerose.

Ibudilast kan også administreres i kombinasjon med et ytterligere middel som er effektivt for å behandle progressive neurodegenerative sykdommer. I en foretrukket utførelsesform utviser et slikt middel en virkningsmekanisme som er forskjellig fra ibudilast. Typiske midler inkluderer cholinesteraseinhibitorer (f.eks. Razadyne® (tidligere kjent som Reminyl®) (galantamin), Exelon® (rivastigmin), Aricept® (donepezil), og Cognex® (takrin)), N-metyl-D-aspartat (NMDA) inhibitorer (f.eks. Namenda® (memantin)), levodopapreparater (f.eks. levodopa/karbidopa (Sinemet® eller Atamet®), levodopa/benserazid (Madopar®), levodopa/karbiopa (Sinemet CR®), levodopa/benserazid (Madopar HBS®), karbidopa/levodopa/entakapon (Stalevo®)), catechol-O-metyltransferase (COMT) inhibitorer (f.eks. entakapin (Comtan®), tolkapon (Tasmar®)), dopaminagonister (f.eks. bromkriptin (Parlodel®), pergolid (Permax®), pramipeksol (Mirapex®), ropinirol (Requip®), kabergolin (Dostinex®), apomorfin (Apokyn®), lisurid (Dopergin®)), immunmodulerende legemidler (f.eks. interferon beta-1a (Avonex®, Rebif®), interferon beta-1b (Betaseron®), glatirameracetat (Copaxon®), natalizumab (Tysabri®)), immunsuppresjon/kjemoterapi-legemidler (f.eks. mitoksantron (Novantron®), azatioprin (Imuran®), kladribin (leustatin®), syklofosfamid (Cytosan®), syklosporin-A, metotreksat), orale medikamenter for relapserende-remitterende multipel sklerose (fingolimod (FTY720), BG12, laquinimod, teriflunomid), osv.

Foretrukne metoder for avlevering av ibudilastbaserte terapeutiske formuleringer for behandlingen av progressive neuropatiske sykdommer inkluderer systemisk og lokalisert avlevering. Slike administreringsruter inkluderer, men er ikke begrenset til, oral rute, intra-arteriell rute, intratekal rute, intraspinal rute, intramuskulær rute, intraperitoneal rute, intranasal rute og inhalasjonsrute.

Mer spesielt kan en ibudilastbasert formulering ifølge oppfinnelsen administreres for terapi ved hjelp av en hvilken som helst passende rute som inkluderer, uten begrensning, oral, rektal, nasal, topisk (som inkluderer transdermal, aerosol, bukkal og sublingval), vaginal, parenteral (som inkluderer subkutan, intravenøs, intramuskulær og intradermal), intratekal og pulmonal. Den foretrukne rute vil

selvfølgelig variere med tilstanden og alderen til mottakeren, særlig syndromet som behandles, og den spesifikke kombinasjonen av legemidler som benyttes.

Et ibudilastpreparat ifølge oppfinnelsen, når det omfatter mer enn ett aktivt middel, kan administreres som et enkelt kombinasjonspreparat som omfatter en kombinasjon av ibudilast og minst ett ytterligere aktivt middel som er effektivt for å behandle progressive neurodegenerative sykdommer. Med hensyn til pasientføyelighet og administreringstilgjengelighet, er en slik tilnærming foretrukket da pasienter ofte misliker å ta flere piller eller doseformer, ofte flere ganger daglig, over behandlingsvarigheten. Alternativt, skjønt mindre foretrukket, administreres kombinasjonen ifølge oppfinnelsen som separate doseringsformer. I tilfeller hvor legemidlene som omfatter det terapeutiske preparatet ifølge oppfinnelsen administreres som separate doseringsformer, og hvor koadministrering er nødvendig, kan ibudilast og hvert av de ytterligere aktive midler administreres samtidig, påfølgende i en hvilken som helst rekkefølge, eller separat.

Doseringer

Terapeutiske mengder kan bestemmes empirisk og vil variere med den spesielle tilstanden som behandles, individet og effektivitet og toksisitet til hvert av de aktive midler som er inneholdt i preparatet. Den aktuelle dosen som skal administreres vil variere avhengig av alder, vekt og den generelle tilstanden til individet, så vel som alvorligheten av tilstanden som behandles, bedømmelsen av den profesjonelle helsearbeideren, og særlig kombinasjonen som skal administreres.

Terapeutisk effektive mengder kan bestemmes av de fagkyndige på området, og vil justeres til de krav som er i hvert enkelt spesielle tilfelle. Generelt vil en terapeutisk effektiv mengde av ibudilast variere fra en total daglig dosering på omtrent 0,1 og 200 mg/dag, mer foretrukket i en mengde som er mellom 1-240 mg/dag, 30-240 mg/dag, 1-120 mg/dag, 30-120 mg/dag, administrert som enten en enkelt dosering eller som multiple doseringer. Foretrukne doseringsmengder inkluderer doseringer som er større enn omtrent 10 mg BID eller TID. Det vil si at en foretrukket doseringsmengde er større enn omtrent 20 mg/dag eller større enn 30 mg/dag. Doseringsmengder kan velges fra 30 mg/dag, 60 mg/dag, 90 mg/dag eller 120 mg/dag eller mer. Avhengig av doseringsmengden og den nøyaktige tilstanden som skal behandles, kan administrering gjennomføres én, to eller tre ganger daglig i et tidsforløp som er fra én dag til flere dager, uker, måneder og til og med år, og kan til og med være for resten av livet til pasienten. Illustrerende doseringsregimer vil være i en periode på minst

omtrent en uke, fra omtrent 1-4 uker, fra 1-3 måneder, fra 1-6 måneder, fra 1-52 uker, fra 1-24 måneder, eller lenger.

Praktisk sett, kan en enhetsdose av et hvilket som helst gitt preparat ifølge
 5 oppfinnelsen eller aktivt middel administreres ved en rekke doseringsplaner, som
 avhenger av legens vurdering, pasientens behov, osv. Den spesifikke doseringsplan vil
 være kjent for de fagkyndige på området, eller kan bestemmes eksperimentelt ved
 anvendelse av rutinemetoder. Eksempler på doseringsplaner inkluderer, uten
 begrensning, administrering fem ganger pr. dag, fire ganger pr. dag, tre ganger pr.
 10 dag, to ganger daglig, én gang daglig, eller hver annen dag, tre ganger ukentlig, to
 ganger ukentlig, én gang ukentlig, to ganger hver måned, én gang hver måned, osv.

Metoder for behandling av progressive neurodegenerative sykdommer

Ibudilast er en potent suppressor av gliaaktivering (Mizuno et al. (2004)
 15 Neuropharmacology 46: 404-411). På en doseavhengig måte, er ibudilast blitt vist til å
 undertrykke produksjonen av nitrogenoksid (NO), reaktive oksygenarter, interleukin
 (IL)-1-beta, IL-6, og tumornekrosefaktor (TNF) og øke produksjonen av inhiberende
 cytokin, IL-10, sammen med ytterligere neurotropiske faktorer som inkluderr
 nervevekstfaktor (NGF), gliaavledet neurotropisk faktor (GDNF), og neurotrofin (NT)-4
 20 i aktiverte mikrogia. Således ble ibudilastmediert neurobeskyttelse funnet til primært
 å skyldes inhiberingen av inflammatoriske mediatorer og oppreguleringen av
 neurotropiske faktorer.

Ibudilast krysser blod-hjernebarrieren når administrert systemisk (Sugiyama et al.
 25 (1993) No To Shinkei 54(2): 139-42; fig. 5), og eliminerer således behovet for mer
 invasive administreringsmetoder for å få tilgang til sentrale steder av progressive
 neurodegenerative sykdommer.

Som vist i eksempel 1, fant oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelse
 30 overraskende, i et humant klinisk forsøk, at administrering av ibudilast kan redusere
 hjernevolumtap hos pasienter som lider av en lidelse som bevirker at hjernevolumet
 krymper. Uten at man ønsker å være bundet av en spesiell teori, mener de
 foreliggende oppfinnere at ibudilast administrert i overensstemmelse med de
 foreliggende krav vil bevirke en stans eller reversering i tap av hjernevolum som
 35 skyldes atrofi og død av neuroner i en progressiv neurodegenerativ sykdom som fører
 til at hjernen krymper, idet disse forandringer kan etterspores i cerebral MR eller CT-
 avbildinger. Dette funn med stans eller reversering av hjernevolumkrymping har

signifikant anvendelse i behandling av progressive neurodegenerative sykdommer beskrevet i denne søknad.

Dyremodeller

5 Ibudilast sin evne til å behandle progressive neuropatiske sykdommer kan evalueres ved en hvilken som helst standard progressiv neuropatisk sykdomsmodell som er kjent innen teknikken. Eksempler på slike modeller er beskrevet i Animal Models of Neurological Disease: Neurodegenerative Diseases (Neuromethods) av Alan A. Boulton, Glen B. Baker og Roger F. Butterworth (1992); Handbook of Laboratory
10 Animal Science, andre utgave: bind I-III (Handbook of Laboratory Animal Science) av Jann Hau (utgiver), Jr., Gerald L. Van Hoosier (utgiver) (2004); Animal Models of Movement Disorders av Mark LeDoux (utgiver) (2005); og Animal Models of Cognitive Impairment (Frontiers in Neuroscience) (2006) av Edward D. Levin (utgiver), Jerry J. Buccafusco (utgiver).

15

Formuleringer ifølge oppfinnelsen

I tillegg til å omfatte ibudilast kan en terapeutisk formulering ifølge oppfinnelsen eventuelt inneholde én eller flere ytterligere komponenter som beskrevet nedenfor.

20

Eksipienser/bærere

I tillegg til ibudilast, kan preparatene ifølge oppfinnelsen for å behandle progressive neurodegenerative sykdommer videre omfatte én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser eller bærere. Eksempler på eksipienser inkluderer, uten begrensning, polyetylenglykol (PEG), hydrogenert ricinusolje (HCO), kremoforer, karbohydrater,
25 stivelser (f.eks. maisstivelse), uorganiske salter, antimikrobielle midler, antioksidanter, bindemidler/fyllstoffer, surfaktanter, smøremidler (f.eks. kalsium- eller magnesiumstearat), glidemidler slik som talkum, desintegrerende midler, fortynningsmidler, buffere, syrer, baser, filmbelegg, kombinasjoner derav og liknende.

30

Et preparat ifølge oppfinnelsen kan inkludere ett eller flere karbohydrater slik som et sukker, et derivatisert sukker slik som en alditol, aldonsyre eller forestret sukker, og/eller en sukkerpolymer. Spesifikke karbohydrateksipienser inkluderer f.eks.: monosakkarider slik som fruktose, maltose, galaktose, glukose, D-mannose, sorbose og liknende; disakkarider slik som laktose, sukrose, trehalose, cellobiose eller
35 liknende; polysakkarider slik som raffinose, melezitose, maltodekstriner, dekstraner, stivelser og liknende; og alditoler, slik som mannitol, xylitol, maltitol, laktitol, xylitol, sorbitol (glukitol), pyranosylsorbitol, myoinositol, og liknende.

Også passende for anvendelse i preparatene ifølge oppfinnelsen er potetstivelse og kornbaserte stivelser slik som natriumstivelsesglykolat og direkte kompressibel modifisert stivelse.

5

Ytterligere representative eksipienser inkluderer uorganisk salt eller buffere slik som sitronsyre, natriumklorid, kaliumklorid, natriumsulfat, kaliumnitrat, monobasisk natriumfosfat, dibasisk natriumfosfat og kombinasjoner derav.

10

Et ibudilastinneholdende preparat ifølge oppfinnelsen kan også inkludere et antimikrobielt middel, f.eks. for å forebygge eller forhindre mikrobiell vekst. Ikke-begrensede eksempler på antimikrobielle midler som er egnet for den foreliggende oppfinnelse inkluderer benzalkoniumklorid, benzetoniumklorid, benzylalkohol, cetylpyridiniumklorid, klorbutanol, fenol, fenyletylalkohol, fenylkvikksølvnitrat, timersol og kombinasjoner derav.

15

Et preparat ifølge oppfinnelsen kan også inneholde én eller flere antioksidanter. Antioksidanter anvendes for å forebygge oksidasjon, for derved å forhindre ødeleggelse av legemidlet/legemidlene eller andre komponenter i preparatet.

20

Passende antioksidanter for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse inkluderer f.eks. askorbylpalmitat, butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen, hypofosforsyre, monotioglyserol, propylgallat, natriumbisulfitt, natriumformaldehydsulfoksydat, natriummetabisulfitt og kombinasjoner derav.

25

Ytterligere eksipienser inkluderer surfaktanter slik som polysorbater, f.eks. "Tween 20" og "Tween 80", og pluroniske midler slik som F68 og F88 (som begge er tilgjengelige fra BASF, Mount Olive, NJ), sorbitanestere, lipider (f.eks. fosfolipider slik som lecitin og andre fosfatidylcholin, og fosfatidyletanolaminer), fettsyrer og fettsyreestere, steroider slik som kolesterol, og gelaterende midler slik som EDTA, sink og andre slike passende kationer.

30

Videre kan et preparat ifølge oppfinnelsen eventuelt inkludere én eller flere syrer eller baser. Ikke-begrensede eksempler på syrer som kan anvendes inkluderer de syrer som er valgt fra gruppen som består av saltsyre, eddiksyre, fosforsyre, sitronsyre, eplesyre, melkesyre, maursyre, triklorediksyre, salpetersyre, perklorisyre, fosforsyre, svovelsyre, fumarsyre og kombinasjoner derav. Eksempler på passende baser inkluderer, uten begrensning, baser valgt fra gruppen som består av

35

natriumhydroksid, natriumacetat, ammoniumhydroksid, kaliumhydroksid, ammoniumacetat, kaliumacetat, natriumfosfat, kaliumfosfat, natriumsitrat, natriumformat, natriumsulfat, kaliumsulfat, kaliumfumarat og kombinasjoner derav.

- 5 Mengden av en hvilken som helst individuell eksipiens i preparatet vil variere avhengig av eksipiensens rolle, doseringskravene med hensyn til aktivt middel komponentene, og særlige behov for preparatet. Den optimale mengden av en hvilken som helst individuell eksipiens bestemmes typisk gjennom rutineforsøk, dvs. ved å fremstille preparater som inneholder varierende mengder av eksipiens (som varierer fra lav til
10 høy), undersøke stabiliteten og andre parametere og deretter bestemme området hvorved en optimal ytelse oppnås uten signifikante bivirkninger.

Generelt vil eksipiensen imidlertid være tilstede i preparatet i en mengde på omtrent 1 til omtrent 99 vekt%, foretrukket fra omtrent 5 til omtrent 98 vekt%, mer foretrukket
15 fra omtrent 15 til omtrent 95 vekt% av eksipiensen. Generelt er mengden av eksipiens tilstede i et ibudilastpreparat ifølge oppfinnelsen valgt fra de etterfølgende: minst omtrent 2 vekt%, 5 vekt%, 10 vekt%, 15 vekt%, 20 vekt%, 25 vekt%, 30 vekt%, 35 vekt%, 40 vekt%, 45 vekt%, 50 vekt%, 55 vekt%, 60 vekt%, 65 vekt%, 70 vekt%, 75 vekt%, 80 vekt%, 85 vekt%, 90 vekt% eller til og med 95 vekt%.

20 Disse ovennevnte farmasøytiske eksipienser sammen med andre eksipienser er beskrevet i "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19. utgave, Williams & Williams, (1995), the "Physician's Desk Reference", 52. sup.nd. red., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998), og Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical
25 Excipients, 3. Sup.rd. utgave, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000.

Andre aktive midler

En formulering (eller kit) ifølge oppfinnelsen kan i tillegg til ibudilast inneholde ett eller
30 flere ytterligere aktive midler som er effektive i behandling av progressive neurodegenerative sykdommer. Foretrukket er det aktive midlet ett som kan ha en virkningsmekanisme forskjellig fra ibudilast. Slike aktive midler inkluderer kombinasjoner for smerte angitt i US patentsøknad nr. 2006 0160843, så vel som de aktive bestanddeler som gjenkjennes for behandling av de tilsiktede sykdommene.
35 Slike aktive bestanddeler kan man finne angitt i FDAs Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird,

A. Gilman, 11. utgave, 2005, The Merck Manual, 18. utgave, 2007, og The Merck Manual of Medical Information 2003.

5 Dosemengdene tilveiebrakt ovenfor er ment som kun å være retningsgivende, og den
nøyaktige mengden av et sekundært aktivt middel for administrering gjennom
kombinasjonsterapi med ibudilast vil selvfølgelig bli justert deretter og vil avhenge av
faktorer så som påtenkt pasientpopulasjon, det spesielle progressive neuropatiske
sykdomssymptomet eller tilstanden som skal behandles, potensielle synergier mellom
de aktive midlene som administreres og liknende, og kan lett bestemmes av en
10 fagperson på området basert på retningslinjene tilveiebrakt her.

Formuleringer med vedvarende avlevering

Formuleringene er foretrukket formulert for å forbedre stabilitet og forlenge
halveringstiden til ibudilast. F.eks. kan ibudilast avleveres i en formulering med
15 vedvarende frigivelse. Kontrollerte formuleringer eller formuleringer med vedvarende
frigivelse fremstilles ved å innlemme ibudilast i en bærer eller vehikkel så som
liposomer, ikke-resorberbare impermeable polymerer så som etylenvinylacetat-
kopolymerer og Hytrel.RTM. kopolymerer, svellbare polymerer så som hydrogeler,
eller resorberbare polymerer så som kollagen og visse polysyrer eller polyestere så
20 som dem anvendt for å fremstille resorberbare suturer. I tillegg kan ibudilast
innkapsles, adsorberes til, eller assosieres med partikulære bærere. Eksempler på
partikulære bærere inkluderer dem avledet fra polymetylmetakrylatpolymerer, så vel
som mikropartikler avledet fra poly(laktider) og poly(laktid-ko-glykolider), kjent som
PLG. Se f.eks. Jeffery et al., Pharm. Res. (1993) 10:362-368; og McGee et al., J.
25 Microencap. (1996).

Avleveringsformer

Ibudilastpreparatene beskrevet her omfatter alle typer av formuleringer, og særlig
dem som er egnet for systemisk eller intratekal administrering. Orale doseringsformer
30 inkluderer tabletter, sugetabletter, kapsler, siruper, orale suspensjoner, emulsjoner,
granuler og pelletter. Alternative formuleringer inkluderer aerosoler, transdermale
plastre, geler, kremer, salver, stikkpiller, pulvere eller lyofilisater som kan
rekonstitueres, så vel som væsker. Eksempler på passende fortynningsmidler for
rekonstituering av faste preparater, f.eks. før injeksjon, inkluderer bakteriostatisk
35 vann for injeksjon, dekstrose 5 % i vann, fosfatbufret saltvann, Ringers oppløsning,
saltvann, sterilt vann, deionisert vann og kombinasjoner derav. Med hensyn til
flytende farmasøytiske preparater, regner man med oppløsninger og suspensjoner. Et

ibudilastpreparat ifølge oppfinnelsen er foretrukket ett som er egnet for oral administrering.

5 Med hensyn til orale avleveringsformuleringer, kan tabletter fremstilles ved kompresjon eller forming, eventuelt med én eller flere tilleggsbestanddeler eller tilsetningsstoffer. Komprimerte tabletter fremstilles f.eks. ved å komprimere, i en passende tabletteringsmaskin, de aktive bestanddelene i en frittstrømmende form slik som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel (f.eks. povidon, gelatin, hydroksypropylmetylcellulose), smøremiddel, inert fortynningsmiddel, 10 konserveringsmiddel, desintegrerende middel (f.eks. natriumstivelsesglykolat, kryssbundet povidon, kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose) og/eller overflateaktivt middel eller dispergeringsmiddel.

Støpte tabletter er f.eks. fremstilt ved forming i en passende tabletteringsmaskin av 15 en blanding av pulverformede forbindelser som er fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. Tablettene kan eventuelt belegges eller merkes, og kan formuleres for å tilveiebringe sakte eller kontrollert frigivelse av de aktive bestanddeler ved f.eks. anvendelse av hydroksypropylmetylcellulose i varierende mengdeandeler for å tilveiebringe den ønskede frigivelsesprofilen. Tabletter kan eventuelt tilveiebringes 20 med et belegg slik som en tynn film, sukkerbelegg eller et enterisk belegg for å tilveiebringe frigivelse i deler av tarmen annet enn magen. Prosesser, utstyr og "toll manufacturers" for fremstilling av tabletter og kapsler er vel kjent innen teknikken.

Formuleringer for topisk administrering i munnen inkluderer sugetabletter som 25 omfatter de aktive bestanddeler, generelt i en smakssatt basis slik som sukrose og akasie eller tragant, og pastiller som omfatter de aktive bestanddeler i en inert basis slik som gelatin og glyserin, eller sukrose og akasie.

Et farmasøytisk preparat for topisk administrering kan også formuleres som en salve, 30 krem, suspensjon, lotion, pulver, oppløsning, pasta, gel, spray, aerosol eller olje.

Alternativt kan formuleringen være i form av et plaster (f.eks. et transdermalt plaster) eller en dressing slik som en bandasje eller klebeplaster impregnert med aktive bestanddeler, og eventuelt én eller flere eksipienser eller fortynningsmidler. Topiske 35 formuleringer kan i tillegg inkludere en forbindelse som øker absorpsjon eller penetrering av bestanddelene gjennom huden eller andre berørte områder, slik som

dimetylsulfoksidem-bisabolol, oleinsyre, isopropylmyristat og D-limonen, for å nevne noen få.

5 For emulsjoner er den oljeaktige fase satt sammen av kjente bestanddeler på kjent måte. Mens denne fase kan omfatte kun et emulgeringsmiddel (for øvrig kjent som en emulgent), omfatter den ønskelig en blanding av minst ett emulgeringsmiddel med et fett og/eller en olje. Et hydrofilt emulgeringsmiddel er foretrukket inkludert sammen med et lipofilt emulgeringsmiddel som virker som en stabilisator. Sammen vil emulgeringsmidlet/emulgeringsmidlene med eller uten én eller flere stabilisatorer
10 utgjøre den såkalte emulgerende voks, og voksen utgjør sammen med olje og/eller fett den såkalte emulgerende salvebasen som danner den oljedispergerte fasen i kremformuleringer. Illustrerende emulgeringsmidler og emulsjonsstabilisatorer inkluderer Tween 60, Span 80, cetostearylalkohol, myristylalkohol, glycerylmonostearat og natriumlaurylsulfat.

15

Formuleringer for rektal administrering er typisk i form av en stikkpille med en passende basis som omfatter f.eks. kakaosmør eller et salisylat.

20

Formuleringer som er egnet for vaginal administrering har generelt form av en stikkpille, tampong, krem, gel, pasta, skum eller spray.

25

Formuleringer som er egnet for nasal administrering, hvor bæreren er et fast stoff, inkluderer et grovt pulver med en partikkelstørrelse som er f.eks. i området fra omtrent 20 til omtrent 500 mikron. En slik formulering administreres typisk ved rask
inhalasjon gjennom nesegangen, f.eks. fra en beholder, av pulveret holdt i umiddelbar nærhet av nesen. Alternativt kan en formulering for avlevering i nesen være i form av en væske, f.eks. en nesespray eller nesesdråper.

30

Aerosolformuleringer for inhalasjon kan være i form av et tørt pulver (f.eks. egnet for administrering ved en tørt-pulver inhalator), eller kan alternativt være i flytende form, f.eks. for anvendelse i en forstøver. Forstøvere for avlevering av en aerosoloppløsning inkluderer AERx.TM. (Aradigm), Ultravent® (Mallinkrodt), og Acorn II® (Marquest Medical Products). Et preparat ifølge oppfinnelsen kan også avleveres ved å anvende en trykksatt, målt doseinhalator (MDI), f.eks. Ventolin® målt doseinhalator, som
35 inneholder en oppløsning eller suspensjon av en kombinasjon av legemidler som beskrevet her i et farmasøytisk inert flytende drivmiddel, f.eks. et klorfluorkarbon eller fluorkarbon.

Formuleringer egnet for parenteral administrering inkluderer vandige og ikke-vandige isotone sterile oppløsninger som er egnet for injeksjon, så vel som vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner.

5

Parenterale formuleringer ifølge oppfinnelsen er eventuelt inneholdt i enhetsdose- eller multidoseforseglede beholdere, f.eks. ampuller og hetteglass, og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som kun krever tilsetningen av den sterilt flytende bærer, f.eks. vann for injeksjoner, umiddelbart før bruk. Ekstemporære injeksjonsoppløsninger og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter av typene som tidligere er beskrevet.

10

15

En formulering ifølge oppfinnelsen kan også være en formulering med vedvarende frigivelse, slik at hver av legemiddelkomponentene frigis eller absorberes sakte over tid, sammenlignet med en formulering med ikke-vedvarende frigivelse. Formuleringer med vedvarende frigivelse kan benytte prodrug former av den aktive bestanddel, avleveringssystemer med forsinket frigivelse av legemiddel slik som liposomer eller polymere matrikser, hydrogeler eller kovalent festing av en polymer slik som polyetylglykol til det aktive middel.

20

I tillegg til bestanddelen som særlig er nevnt ovenfor, kan formuleringen ifølge oppfinnelsen eventuelt inkludere andre midler som er vanlig anvendt innen det farmasøytiske området, og for den særlige type av formuleringer som f.eks. anvendes for orale administreringsformer kan preparatet for oral administrering også inkludere ytterligere midler slik som søtningsstoffer, fortykningsstoffer eller smaksstoffer.

25

Kit

Tilveiebrakt her er også et kit som inneholder minst ett kombinasjonspreparat ifølge oppfinnelsen, sammen med brukerinstruksjoner.

30

I de tilfeller hvor hvert av legemidlene f.eks. selv administreres som individuelle eller separate doseringsformer, omfatter kittet ibudilast i tillegg til hvert av legemidlene som utgjør preparatet ifølge oppfinnelsen, sammen med brukerinstruksjoner. Legemiddelkomponentene kan være emballert på en hvilken som helst måte som er egnet for administrering, så lenge emballeringen, når den vurderes sammen med instruksjoner for administrering, klart indikerer den måte hvorved hver av legemiddelkomponentene skal administreres på.

35

For et illustrerende kit som omfatter ibudilast og gabapentin kan kittet f.eks. være organisert for en hvilken som helst passende tidsperiode, slik som for et døgn. Som et eksempel, for dag 1, kan et representativt kit omfatte enhetsdoser av hver av

5 ibudilast og gabapentin. Dersom hvert av legemidlene skal administreres to ganger daglig, da kan kittet inneholde, tilsvarende som for dag 1, to rader av enhetsdoseformer av hver av ibudilast og gabapentin, sammen med instruksjoner for tidspunkt for administrering. Alternativt, dersom ett eller flere av legemidlene er forskjellig med hensyn til tidspunkt eller mengde av enhetsdoseformen som skal

10 administreres sammenlignet med de andre legemiddelmedlemmene i kombinasjonen, da vil dette bli reflektert i emballeringen og instruksjonene. Man kan se for seg forskjellige utførelsesformer ifølge det ovennevnte, og dette vil selvfølgelig avhenge av den spesielle kombinasjonen av legemidler i tillegg til ibudilast som benyttes for behandling, deres tilsvarende doseformer, anbefalte doseringer, den tilskittede

15 pasientpopulasjonen og liknende. Emballeringen kan være i en hvilken som helst form som er vanlig anvendt for emballering av farmasøytika, og man kan benytte et hvilket som helst av en rekke trekk slik som forskjellige farger, innpakning, forfalsknings-sikker emballering, blisterpakning, tørkemidler og liknende.

20 EKSEMPLER

Eksempel 1

En fase II placebokontrollert, randomisert, dobbelblind studie ble gjennomført ved å anvende ibudilast i pasienter med multippel sklerose. Under år 1, ble pasienter behandlet med 0 mg tid (placebo), 10 mg tid eller 20 mg tid av ibudilast; under år 2

25 ble pasienter på placebo randomisert til å motta enten 10 mg tid eller 20 mg tid av ibudilast (pasienter på 10 mg tid eller 20 mg tid under det første året av studien fortsatte på denne dosen under det andre året). En basislinje MRI-skanning ble tatt to uker før behandling. Hjernevolumforandringer ble bestemt på en årlig basis med påfølgende MRI-skanninger. MRI-skanninger ble gjennomført hver annen måned i 2-

30 årsperioden for å fastslå forandringer i T1 og T2 lesjoner. Resultatene fra det første året av andreårs-studien er oppsummert i tabell 1 nedenfor:

Tabell 1

Resultat måling	p-verdi (pbo vs. 60 mg/dag)
Tilbakefallsrate på årsbasis: pbo – 0,8, 60 mg – 0,6 (fullførere)	0,0752 0,1106

pbo – 0,9, 60 mg – 0,7 (ITT)	
Tid til første tilbakefall (ITT): Median for 60 mg > 1 år Median for pbo – 244 dager	0,0438
% av individer uten eksaserbasjon i 1 år (ITT): pbo – 41 %, 60 mg – 56,1 %	0,033
EDSS (% forverret) (ITT): pbo – 30 %, 60 mg – 21,4 %	0,1771
IDSS (AUC av forandring fra basislinje EDSS): pbo: – 0,05, 60 mg: – 0,24 (fullførere) pbo: – 0,05, 60 mg: – 0,16 (ITT)	0,0365 0,1761
Progresjon av funksjonshemming (forverret $\geq 1,0$ på EDSS i 4 mnd.) (ITT): Pbo – 8 %, 60 mg – 4%	0,334

Eksempel 2 (ikke ifølge oppfinnelsen)

En rotte-dyrmodell for Alzheimers sykdom fikk administrert ibudilast og en forbedring i kognitiv funksjon oppnås fra gruppen av dyr som får administrert ibudilast, noe som derved indikerer at denne modellen vil kunne være effektiv for behandling av Alzheimers sykdom i mennesker.

Eksempel 3

En dyremodell for progressiv multippel sklerose fikk administrert ibudilast og en forbedring i funksjonseffekt oppnås for gruppen av dyr som får administrert ibudilast som derved indikerer at denne modellen vil kunne være effektiv for å behandle progressiv multippel sklerose.

Eksempel 4 (ikke ifølge oppfinnelsen)

En dyremodell for Parkinsons sykdom fikk administrert ibudilast og en forbedring i bevegelse oppnås for gruppen av dyr som fikk administrert ibudilast, som derved indikerer at denne modellen vil kunne være effektiv for behandling av Parkinsons sykdom.

Eksempel 5

Tabell 2 nedenfor viser at progresjon av funksjonshemming (større enn eller lik en 1,0 punkts økning i "the Expanded Disability Status Scale" (EDSS) skår i 4 påfølgende

måneder, se Kurtzke JF (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". *Neurology* **33** (11): 1444-52), var mindre sannsynlig i de pasienter som mottok MN-166 i 24 måneder enn dem som mottok legemidlet i 12 måneder ($p=0,026$). p -verdiene etter 24 måneder var: 2 år aktiv (sammenslåing av 30 mg og 60 mg dosegrupper) vs. placebo til aktiv ($p=0,0264$); 60 mg vs. placebo til aktiv ($p=0,0516$), og 30 mg vs. placebo til aktiv ($p=0,0832$). Tap av hjernevolum på MRI er blitt vist til å korrelere med klinisk progresjon og funksjonshemming i MS-pasienter. Disse resultater er konsistente med en potensiell neurobeskyttende effekt av MN-166 i MS-pasienter med tilbakefall.

10

Tabell 2

Progresjon av funksjonshemming

Tidsperiode	Placebo til aktiv (N=100)		30 mg (N=94)	60 mg (N=98)
1 år	8 (8,0 %)		5 (5,3 %)	4 (4,1 %)
2 år	(til 30 mg/d)	(til 60 mg/d)	10 (10,6 %)	10 (10,2 %)
	8/51 15,7 %	13/49 (26,5 %)	$p=0,0832$	$p=0,0616$
	21/100 (21 %)		20/194 (10,4 %)	
			$p=0,0264$	

15

Eksempel 6

Tabell 3 viser en dobbelblind analyse av MRI-dataene fra det første året med behandling av det to-årige fase II kliniske forsøket av MN-166 for multippel sklerose (MS) som var gjennomført. Analysene viser at MN-166 nedsatte dannelsen av sorte hull (permanente hjernelesjoner som antas å indikere nervedød i hjernen) på magnetisk resonansavbildning (MRI) i MS-pasienter. Data viste at en 60 mg/dag doseringskur av MN-166 signifikant reduserte andelen av nye T1 gadoliniumøkende eller nye T2-lesjoner identifisert på den andre måneden av studien som utviklet seg til persistente sorte hull i måned 10 sammenlignet med placebo (RR 0,63, $p=0,011$). Behandling med en 30 mg/dag doseringskur av MN-166 viste en tilbøyelighet mot redusert risiko for ny lesjonsutvikling til persistente sorte hull sammenlignet med placebo (RR 0,735, $p=0,074$). Av de 292 pasientene som mottok enten placebo ($n=100$), 30 mg/dag av MN-166 ($n=94$) eller 60 mg/dag av MN-166 ($n=98$), hadde

25

72 av de placebobehandlede pasientene, 64 av pasientene som mottok 30 mg/dag av MN-166 og 56 av pasientene som mottok 60 mg/dag av MN-166 nye lesjoner i måned 2 av studien. Andelen av nye lesjoner som utviklet seg til persistente sorte hull var henholdsvis 0,24, 0,20 og 0,16 i placebogruppen, 30 mg/dag av MN-166 og 60 mg/dag av MN-166 behandlingsgruppene. Den relative risikoen (RR) for ny lesjonsutvikling til persistente sorte hull var signifikant lavere (RR 0,63, $p=0,011$) i MS-pasienter behandlet med 60 mg/dag av MN-166 og hadde en tendens til å bli lavere (RR 0,735, $p=0,074$) i pasienter behandlet med 30 mg/dag av MN-166 sammenlignet med placebobehandlede pasienter.

10

Studien er resultatet av en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert analyse av år 1 MRI-data med MN-166 administrering. MRI'er ble samlet annenhver måned under ett års behandlingsperioden, og ble re-evaluert på en dobbeltblind måte for denne nye analyse. Predefinerte endepunkter for denne evaluering var utviklingsraten av nye lesjoner til persistente sorte hull, og remyeliniserte lesjoner. De predefinerte statistiske endepunkter var ved utviklingsraten av nye lesjoner (NL) til persistente sorte hull (PBH) og remyeliniserte lesjoner (RL). Nye T1 gadoliniumøkende eller nye T2 lesjoner ble definert som NL i den første på-studie MRI i måned 2. Lesjoner som var hypointense og inaktive i måned 10 ble definert som PBH. Hypointense lesjoner i måned 2 eller 4 som var isointense i måned 10 var RL. Relativ risiko (RR) av NL-utvikling til PBH og RL pr. pasient ble analysert ved å anvende en generell lineær modell med avviket fra Poisson-fordeling.

Totalt sett vil fordelene for multippel sklerose pasienter med utvidet (minst omtrent to år) ibudilastadministrering inkludere, men er ikke begrenset til, forlengelse av tiden til tilbakefall (ved et gjennomsnitt på omtrent 130 dager sammenlignet med ubehandlede pasienter), lavere sannsynlighet for vedvarende progresjon av funksjonshemming (et fall i raten med omtrent 50 % sammenlignet med pasienter behandlet i mindre enn to år), reduksjon i tap av hjernevolum, og reduksjon i omdannelsen av akutte lesjoner til persistente sorte hull.

30

Tabell 3

Reduksjon av dannelse av persistent sort hull (PBH)

Parameter	Behandlingsgrupper		
	Placebo	30 mg/dag	60 mg/dag
Antall pasienter med nye lesjoner i måned 2	72	64	56
Gjennomsnittlig andel av lesjoner som utvikles til PBH	0,24	0,20	0,16
Median andel av lesjoner som utvikles til PBH	0,17	0,08	0,04
Relativ risiko (for utvikling til PBH) versus placebo	-	0,74	0,63
p-verdi	-	0,074	0,011

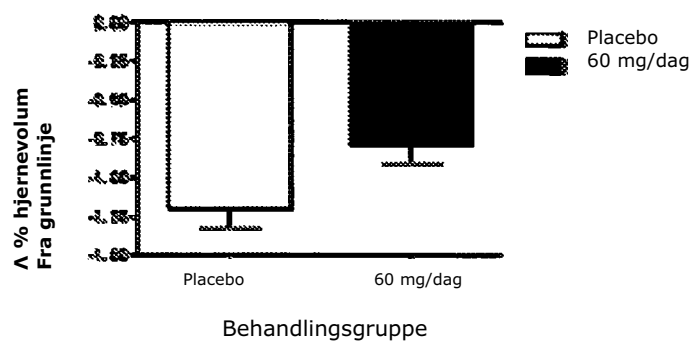
PATENTKRAV

1. Ibudilast eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav for anvendelse i en metode for å lindre de negative effekter av progressiv neurodegenerativ sykdom i en human pasient, hvor pasienten lider av primær progressiv eller sekundær progressiv multippel sklerose.
2. Ibudilast eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav for anvendelse ifølge krav 1, hvor pasientens neurodegenerative sykdom har utviklet seg ut over relapserende, remitterende multippel sklerose.
3. Ibudilast eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor metoden omfatter administrering av ibudilast eller farmasøytisk aksepterbart salt derav fem ganger pr. dag, fire ganger pr. dag, tre ganger pr. dag, to ganger pr. dag, hver annen dag, tre ganger pr. uke, to ganger pr. uke, én gang pr. uke, to ganger pr. måned eller én gang pr. måned.
4. Ibudilast eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor metoden omfatter oral administrering av ibudilast eller det farmasøytisk aksepterbare salt derav.
5. Ibudilast eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor metoden omfatter administrering av ibudilast eller det farmasøytisk aksepterbare salt derav i en mengde på 30 mg til 240 mg daglig.
6. Ibudilast eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor metoden omfatter administrering av ibudilast eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav i 1-2 år.

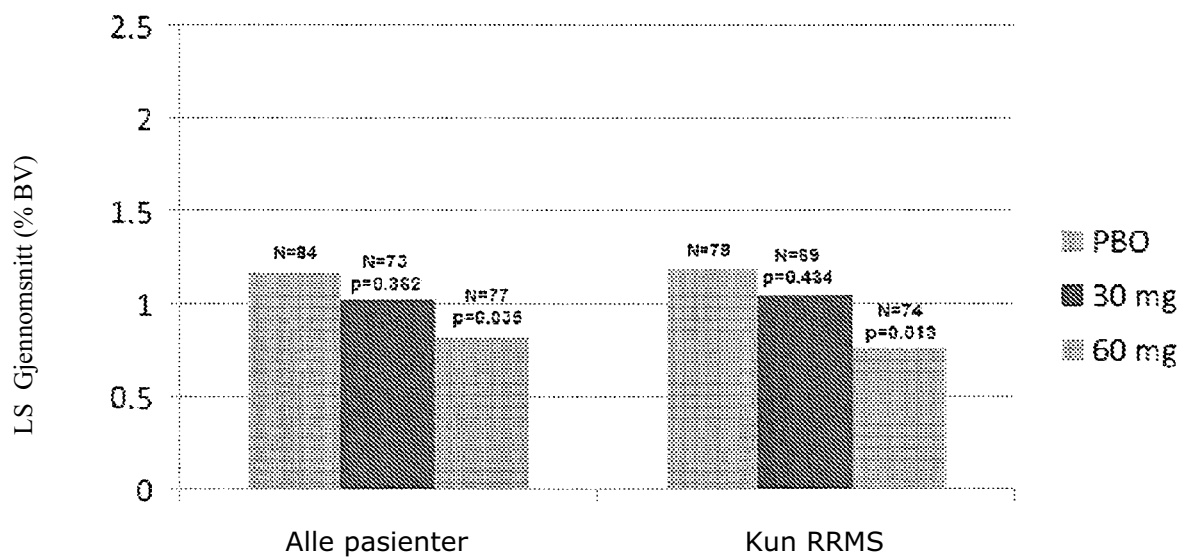
1/2

Figur 1

Effekter av MN-166 på forandring i hjernevolum (ITT)



% forandring hjernevolum: pbo:-1,2%, 60mg: -0,79%, p=0,352

Figur 2

2/2

Figur 3