



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2233135 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.10.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.06.27
(86)	Europeisk søknadsnr	09015563.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.10.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.09.29
(30)	Prioritet	2007.10.19, EP, 07291273 2007.11.21, US, 989507 P
(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
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(62)	Avdelt fra	EP2187878, med inndato 2008.10.16
(73)	Innehaver	Université Bordeaux Segalen, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, Frankrike Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, 12 rue Dubernat, 33404 Talence, Frankrike
(72)	Oppfinner	Léauté-Labréze, Christine, 8, Rue des Palombes, 33185 Le Haillan, Frankrike Dumas de la Roche, Éric, 4 rue du Capitaine Gilles, 33140 Villenave d'Ornon, Frankrike Taieb, Alain, 2 rue Lenôtre, 33000 Bordeaux, Frankrike Thambo, Jean-Benoit, 15 rue de Strasbourg, 33000 Bordeaux, Frankrike
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Anvendelse av en betablokker for fremstillingen av et medikament til behandlingen av hemangiomer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/015830 , WO-A-97/40830 WO-A1-2006/122007 AH-FAT F G ET AL: "Recurrent visual loss secondary to an iris microhaemangioma [1]" EYE 1994 GB, vol. 8, no. 3, 1994, page 357, XP008089190 ISSN: 0950-222X AKRAM I ET AL: "Iris microhaemangioma presenting with total hyphaema and elevated intraocular pressure.", EYE (BASINGSTOKE), vol. 17, no. 6, August 2003 (2003-08), pages 784-785, ISSN: 0950-222X BAGHESTANIAN M: "The role of beta-adrenergic blockers as antihypertensive medication in patients with peripheral arterial disease" ZEITSCHRIFT FUR GEFASSMEDIZIN 2006 AT, vol. 3, no. 2, 2006, pages 11-16, XP002590209 BLANCHET CATHERINE ET AL: "Management of infantile subglottic hemangioma: acebutolol or

propranolol?", INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY AUG 2010 LNKD- PUBMED:20557953, vol. 74, no. 8, August 2010 (2010-08), pages 959-961, ISSN: 1872-8464

BONIFAZI E ET AL: "Propranolol in rapidly growing hemangiomas" 2008, EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC DERMATOLOGY 2008 IT, VOL. 18, NR. 3, PAGE(S) 185 - 192 , XP008105082 ISSN: 1122-7672 * abstract * * page 185, column 1, paragraph 2 - page 186, column 2, paragraph 21 * * page 186 * * page 192, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1 *

BREM H ET AL: "The combination of antiangiogenic agents to inhibit primary tumor growth and metastasis" JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 1993 US, vol. 28, no. 10, 1993, pages 1253-1257, XP002473031 ISSN: 0022-3468

CREMER H -J: "Propranolol: A milestone in the treatment of problematic hemangiomas?" October 2008 (2008-10), MONATSSCHRIFT FÜR KINDERHEILKUNDE 200810 DE, VOL. 156, NR. 10, PAGE(S) 942 - 943 , XP002523410 ISSN: 0026-9298 * page 942 *

FITZGERALD PAUL J: "Testing whether drugs that weaken norepinephrine signaling prevent or treat various types of cancer.", CLINICAL EPIDEMIOLOGY 2010 LNKD- PUBMED:20865096, vol. 2, 2010, pages 1-3, ISSN: 1179-1349

GOODFIELD M J D ET AL: "The clinical presentation of cutaneous angiolipomata and the response to beta-blockade", CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, GB, vol. 13, no. 3, 1 January 1988 (1988-01-01), pages 190-192, XP008089157, ISSN: 0307-6938, DOI: 10.1111/J.1365-2230.1988.TB01968.X

GOODFIELD M J ET AL: "The clinical presentation of cutaneous angiolipomata and the response to beta-blockade." CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY MAY 1988, vol. 13, no. 3, May 1988 (1988-05), pages 190-192, XP008089157 ISSN: 0307-6938

KHAN ZIA A ET AL: "Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 118, no. 7, July 2008 (2008-07), pages 2592-2599, ISSN: 0021-9738

LEAUTE-LABREZE C ET AL: "Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: The physiopathological significance and therapeutic consequences" December 2008 (2008-12), ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VENEREOLOGIE, VOL. 135, NR. 12, PAGE(S) 860-862 , XP008105076 ISSN: 0151-9638 * page 860 - page 861, column 1, last paragraph *

LUTGENDORF SUSAN K ET AL: "Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines." CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 1 OCT 2003 LNKD- PUBMED:14555525, vol. 9, no. 12, 1 October 2003 (2003-10-01), pages 4514-4521, XP002590205 ISSN: 1078-0432

LÉAUTÉ-LABRÈZE CHRISTINE ET AL: "Propranolol for severe hemangiomas of infancy." 12 June 2008 (2008-06-12), THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 12 JUN 2008, VOL. 358, NR. 24, PAGE(S) 2649 - 2651 , XP002523408 ISSN: 1533-4406 * the whole document *

Orfanos Garbe: "Therapie der Hautkrankheiten", 2002, Springer-Verlag, Berlin pages 717-718, PAPATHANASSIU, ADONIA E.: "Novel inhibitors of angiogenesis and their mechanism(s) of action" 158 PP. AVAIL.: UMI, ORDER NO. DA9828828 FROM: DISS. ABSTR. INT., B 1998, 59(4), 1454, 1998, XP008089194

POPE ELENA ET AL: "Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study.", ARCHIVES OF DERMATOLOGY MAY 2010 LNKD- PUBMED:20479314, vol. 146, no. 5, May 2010 (2010-05), pages 564-565, ISSN: 1538-3652

RAZON MARIA J ET AL: "Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma" MICROCIRCULATION (PHILADELPHIA), vol. 5, no. 2-3, September 1998 (1998-09), pages 189-195, XP002590207 ISSN: 1073-9688

RITTER MATTHEW R ET AL: "Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights", EXPERT REVIEWS IN MOLECULAR MEDICINE, vol. 9, no. 32, November 2007 (2007-11), ISSN: 1462-3994

SMITH SALLY K SOMMERS ET AL: "Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells" IN VITRO CELLULAR AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY ANIMAL, vol. 38, no. 5, May 2002 (2002-05), pages 298-304, XP002590208 ISSN: 1071-2690

SUNDINE MICHAEL J ET AL: "Hemangiomas: an overview.", CLINICAL PEDIATRICS APR 2007 LNKD- PUBMED:17416876, vol. 46, no. 3, April 2007 (2007-04), pages 206-221, ISSN: 0009-9228

THAKER PREMAL H ET AL: "Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma" NATURE MEDICINE, vol. 12, no. 8, August 2006 (2006-08), pages 939-944, XP002590206 ISSN: 1078-8956

Anvendelse av en betablokker for fremstillingen av et medikament til behandlingen av hemangiomer

Teknisk område

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av en betablokker for fremstillingen av et medikament til behandlingen av hemangiomer, for eksempel av spedbarnshemangiomer, som spesifisert i kravene.

I den følgende teksten er referansene i firkantparenteser referanser til de siterte dokumentene og publikasjonene som også er gjengitt i referanselisten etter den
10 delen av denne beskrivelsen som omhandler eksemplene.

Kjent teknikk

Kapillære spedbarnshemangiomer (IH) hos barn blir oftest funnet i huden og i leveren. IH kapillære spedbarnshemangiomer (IH) er de vanligste bløtvevstumorene
15 hos spedbarn, og forekommer hos 4 til 10 % av barn under 1 år som beskrevet i Frieden I.J., et al., "Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions, Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas", Pediatr. Dermatol. 2005; 22:383-406 [1].

IH utgjøres av en kompleks blanding av celletyper inkludert en hoveddel av
20 endotelceller, assosiert med pericytter, dendrittceller og mastceller. Endotelceller avledet fra prolifererende hemangiomer er klonale i opphav som beskrevet i dokument [1] og av Bielenberg D.R. et al., "Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversly correlated with expression of the endogenous
25 angiogenesis inhibitor", INF-beta. Int. J. Oncol.; 14:401-408 [10], Boye E., et al., Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. J. Clin. Invest. 2001;107:745-52 [9] noe som tyder på at hemangiomer fremkommer fra den klonale ekspansjonen av en forløperendotelcelle som kan være avledet fra en haematopoetisk stamcelle som beskrevet i [1].

30 IH endotelceller oppviser en distinkt molekulær fenotype som er kjennetegnet ved immunhistokjemisk positivitet i dokument [1]: indolamin-2,3-dioksygenase (IDO) og LYVE-1 er begge positive i tidligfase IH og tapt i løpet avmodning til en blodvaskulær fenotype, glukosetransporter-1 (Glut-1), Lewis Y Ag (Le Y), FcRγII, merosin, CCR6 og CD15.

35 Regulatorer av IH-vekst og involusjon er fremdeles dårlig forstått, men det har blitt vist at i løpet av deres vekstfase at to pro-angiogene hovedfaktorer er involvert: basisk fibroblastvekstfaktor (bFGF) og vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF) som er til stede in situ, men også i blod og urin slik det er beskrevet i dokument [1], og i

Mancini A.J. et al., "Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas", A.M. J. Dermatopathol. 1996; 18:505-514 [11].

I tillegg har *in situ*-hybridisering for VEGF-reseptoren (VEGF-R) i proliferativ IH vist at VEGF-Rs er jevnt spredt i hemangiomet og ennå ikke satt sammen til blodkar.

I løpet av vekstfasen til IH har histologiske studier vist at både endotelceller og interstitialceller er i proliferativ tilstand (MIB1-farging er sterkt positiv) slik dette er beskrevet i Mancini et al., Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas, Am. J. Dermatopathol. 1996; 18:505-14 [10], og på den andre side, i løpet av involusjonsfasen, så oppviser cellene markører for apoptose som vis i [10] og i Razon M.J. et al., "Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma", Microcirculation 1998; 5:189-195 [11]. En hypotese for å forklare endotelcelleapoptose i kapillære hemangiomer er uttrykkningen av ICAM-1 på celleoverflaten, men en alternativ mulighet kan være tapet av stimulatoriske faktorer slik som VEGF [1].

Det adrenerge systemet er hovedregulatoren av hjerte- og vaskulærfunksjon. Kapillære endotelceller uttrykker beta-2-adrenerge reseptorer som beskrevet i D'Angelo G. et al., "cAMP-dependant protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation", J. Cell Biochem. 1997; 67:353-366 [13] som modulerer frigjøringen av NO og forårsaker endotelavhengig vasodilasjon. I tillegg tilhører beta-adrenerge reseptorer familien av G-proteinkoblede reseptorer og når de blir aktivert av adrenerge katekolaminer kan de fremme en serie intracellulære signaloverføringsveier som beskrevet i Laccarino G., et al., Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta-2-adrenergic receptors overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. Circ. Res. 2005; 97:1182-1189 [12] og [13]. Beta-reseptorstimulering kan indusere modifiseringer av signaloverføringsveier for angiogene faktorer slik som VEGF eller bFGF som vist i [13]. Det har blitt vist at økningen av cAMP-nivåer inhiberer VEGF- og bFGF-indusert endotelcelleproliferasjon. Farmakologiske eller beta-adrenerge reseptormedierte forhøyninger i cAMP blokkerer mitogenindusert aktivering av MAPK-signaliseringsveier som fører til blokkering av Raf-1-aktivitet via økt PKA-aktivitet [13].

I tillegg har det blitt vist at betablokkering kan indusere apoptose hos dyrkede kapillærendotelceller som beskrevet i Sommers Smith S.K. et al., "Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells", In Vitro Cell Dev. Biol. Anim. 2002; 38:298-304 [14].

WO 97/40830 fremlegger hypotesen, som en parallell med maligne tumorer, om at anti-VEGF-terapi ved å benytte PKC- β -inhibitorer kan være like effektivt som

terapi som benytter interferon- α 2a eller kan bli vurdert som redningsterapi i tilfellet med interferon- α 2a-terapisvikt.

5 Lutgendorf et al. ("Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines". Clinical Cancer Research: an official journal of the American association for cancer research. Vol.9. nr.12, 2003-10-01, 4514-4521) beskriver effekten av propranolol på VEGF-utskilling induisert eksperimentelt ved katekolamin ved injeksjon eller ved induksjon av stress.

10 Thaker et al., ("Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse modell of ovarian carcinoma". Nature medicine, vol.12, nr.8, 2006-08, 939-944) beskriver det faktumet at propranolol blokkerer økningen i tumorvekst induisert ved isoproterenol.

15 Razon et al. ("Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma". Microcirculation (Philadelphia), vol.5, nr.2-3, september 1998, side 189-195) beskriver hypotesen om at et middel som induserer apoptose for proliferative endotelceller kan være en effektiv behandling for potensielt dødelig hemangiom, og legger frem hypotesen om at antiangiogene midler som induserer apoptose i endotelet kan stoppe den proliferative fasen og akselerere involusjonsprosessen hos farlig hemangiom.

20 Smith et al. ("Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells". In vitro Cellular and Developmental Biology Animal, vol.38, nr.5, mai 2002, s.298-304) tilkjennevir at propranolol induserer apoptose hos modne endotelceller i kultur via en mekanisme med blokkering av beta-adrenerge reseptorer.

25 Baghestanian M. ("The role of beta-adrenergic blockers as antihypersensitive mediation in patients with peripheral arterial disease", Zeitschrift fur Gefassmedizin 2006 AT, vol.3, nr.2, 2006, s.11-16) beskriver effektene av en beta-blokker i behandlingen av PADs (perifere arterielle sykdommer) og ser for seg det faktum at ikke-selektive beta-blokkere slik som propranolol har en perifer vasokonstriktoreffekt som er skadelig hos pasienter med artritt.

30 Brem et al. ("The combination agents to inhibit primary tumor growth and metastasis", Journal of Pediatric Surgery, 1993, US, vol.28, nr.10, 1993, s.1253-1257) beskriver effekten av koadministreringen av to angiogeneseinhibitorer: AGM-1470 og interferon- α på murine, primære lungetumorer og metastaser.

35 På tross av deres selvbegrensende utvikling er IH i løpet av deres proliferative fase sjelden ansvarlige for lokale komplikasjoner slik som sårdannelse eller blødning. Den såkalte alarmerende IH som er beskrevet i for eksempel Enjolras O. et al., "Managment of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases", Pediatrics 1990; 85:491-8 [4] kan påvirke vitale eller sensoriske funksjoner, spesielt når den foreligger henholdsvis i øvre luftveier og orbitale områder.

I tillegg forårsaker IH i det minste forbigående kosmetisk vansiring som utløser psykologisk sykелighet først hos foreldre og deretter hos rammede barn som beskrevet i dokument [1] og i Tanner J.L. et al., "Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaption, Pediatrics", 1998; 101:446-452 [2].

Systemiske eller intralesjonale kortikosteroider blir benyttet som førstelinjebehandlinger for problematiske lesjoner under den proliferative fasen som beskrevet i Bennett M.L. et al., Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas, An evidence-based evaluation, Arch. Dermatol. 2001; 137:1208-13 [3].

Selv ved høye doseringer (2 til 5 mg/kg kroppsvekt/dag) ligger likevel responsrater for behandling fra 30 til 60 % som vist i dokument [1], [3] og [4]. Skadelige effekter er vanligvis forbigående og begrensede, slik som månefjes ("cushingoid fjes"), irritabilitet, vekstundertrykking, men kan forårsake mer bekymringsfull hypertrofisk myokardiopati.

Andre behandlingsmuligheter inkluderer interferon-alfa-2a og -2b (40 til 50 % fullstendig respons med dosering 1-3 mU/m²/dag) (millioner av enheter per m²) men en risiko for nevrotoksisitet har blitt rapportert for barn under 1 år, slik dette er vist i dokumentene [1] og [5]; vincristin blir også benyttet for sine antimitotiske egenskaper som vist i dokument [1] men dets velkjente uheldige virkninger er perifer nevropati, forstoppelse og hematologisk toksisitet.

De nye anti-angiogene faktorene slik som avastatin er videre kontraindikerte hos unge barn på grunn av bivirkninger.

Fordi de fleste pasienter som mottar behandling er spedbarn eller små barn blir pasienttoleranse for de kjente forbindelsene videre av avgjørende viktighet.

Dermed eksisterer det behov for mer effektive og mindre toksiske forbindelser for behandlingen av IH, spesielt for infantile kapillære hemangiomer. Foreliggende oppfinnelse oppfyller disse og andre behov.

30 **Beskrivelse av oppfinnelsen**

Propranolol er en godt tolerert, ikke-selektiv betablokker som vanlig blir benyttet på unge barn for kardiologiske indikasjoner som beskrevet i Villain E. et al. i Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome, Eur. Heart J. 2004; 25:1405-11 [6], av Fritz K.I. et al., Effect of a beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. J. Perinatol. 1998; 18:38-44 [7], og av Kilian K. I Hypertension in neonates causes and treatments, J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2003; 17:65-74 [8]. Men denne

betablokkeren og betablokkere generelt har aldri blitt utprøvd eller beskrevet til anvendelse i behandlingen av hemangiomer.

Foreliggende oppfinnere er de første som har utført eksperimenter og observert at betablokkere kan være effektive til å kontrollere veksten av IH og til og med
5 behandle IH. Observasjonene og de eksperimentelle resultatene er gitt i foreliggende søknad.

Dermed tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelsen av betablokker for fremstillingen av et medikament til behandlingen av hemangiomer, der betablokkeren er valgt fra gruppen som består av en ikke-selektiv betablokker
10 og/eller en beta-1-selektiv betablokker.

”Betablokkere” som refererer til betareseptorblokkerende midler, beta-adrenerg reseptorblokkeringsmiddel, betablokkeringsmiddel betablokkeringsmiddel eller beta-adrenerg reseptorblokkeringsmiddel eller enhver annen betegnelse som indikerer en kjemisk forbindelse som inhiberer bindingen av agonister, naturlige
15 eller kunstige, til beta-adrenerge reseptorer av enhver type (beta-1, beta-2, beta-3 eller andre) er tilkjennegett.

En ikke-selektiv betablokker, en beta-1-selektiv betablokker, en blanding av alfa-1/beta-adrenerge antagonist, en beta-2-selektiv betablokker er tilkjennegett. Betablokkerne som en blanding av to eller flere betablokkere blir tilkjennegett.

Eksempler på betablokkere er beskrevet i Goodman og Gilmans The Pharmacological Basis of Therapeutics, ellefte utgave, kapittel 10, s. 271-295, 2006
20 [19].

En ikke-selektiv betablokker kan fortrinnsvis bli valgt fra for eksempel alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, levobunolol, medroxalol, mepindolol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propafenon (propafenon er et natriumkanalblokkerende legemiddel som også er en beta-adrenerg reseptorantagonist), propranolol, sotalol, timolol eller farmasøytisk akseptable salter
25 derav. En blanding derav blir tilkjennegjort.

Når en beta-1-selektiv betablokker blir benyttet kan den for eksempel bli valgt fra gruppen som består av acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol.
30

Betablokkeren som har en iboende sympatomimetisk aktivitet som acebutolol, betaxolol, carteolol, carvedilol, labetalol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol blir tilkjennegjort.

Propranolol eller et farmasøytisk salt derav, for eksempel L- eller D-propranolol eller en blanding derav blir tilkjennegjort. Blandingen kan være en blanding av L- og D-propranolol, med en mengde derav på 0:1 til 1:0, for eksempel 1:1. Farmasøytisk akseptabelt salt av propranololet kan være propranololklorhydrat eller
35

enhver annen fremstilling av propranolol, uavhengig av om preparatet endrer de farmakologiske egenskapene eller metaboliseringen av propranolol.

Ifølge foreliggende oppfinnelse kan medikamentet være et medikament til behandling av infantile kapillære hemangiomer.

- 5 Andre vaskulære tumorer, for eksempel de valgt fra gruppen som består av hemangiomer (d.v.s. epiteloid hemangiom, sinusoidalt hemangiom, spindle cell hemangiom), tuftet angiom, hemangioendoteliomer (d.v.s. kaposiform hemangioendoteliom), hemangiom i von Hippel-Lindau-syndrom, angiofibrom og angiolipom i Borneville-sykdom, pyogent granulom, angiosarkomer, for eksempel
- 10 Kaposi sarkom, ekspanderende arterievenøse feildannelser, tumorasosiert vaskulær proliferasjon kan også bli behandlet. Referanse M. Wassef og Coll. Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging. Ann. Chir. Plast. Esth. 2006; 51:263-281 [20] tilkjennegir anatomipatologisk klassifisering av disse aktive proliferasjonstumorene.
- 15 Medikamentet kan foreligge i enhver form som kan bli administrert til et menneske eller dyr. Administrering kan bli utført direkte, d.v.s. ren eller i hovedsak ren, eller etter blanding av propranololet eller et farmasøytisk salt derav med en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller medium.
- 20 I følge foreliggende oppfinnelse kan medikamentet være en sirup eller en injiserbar løsning.
- Ifølge foreliggende oppfinnelse kan medikamentet være en oral suspensjon. Ifølge foreliggende oppfinnelse kan medikamentet foreligge i en form valgt fra gruppen som består av en pellet, et pulver, et granulat, en spray, en krem, et transdermalt plaster og collyrium.
- 25 Et medikament til oral administrering kan bli valgt fra gruppen som består av en flytende formulering, en oral brusende doseringsform, et oralt pulver, et multipartikulært system, en orodispergerbar doseringsform er beskrevet.
- Et medikament for oral administrering valgt fra gruppen som består av en løsning, en sirup, en suspensjon, en emulsjon og orale dråper er beskrevet. Et medikament i
- 30 formen av en oral brusende doseringsform valgt fra gruppen som består av tabletter, granulater, pulvere er beskrevet. Et oralt pulver eller multipartikkulært system, i en form valgt fra gruppen omfattende kuler, granulater, minitabletter og mikrogranuler er beskrevet. Et medikament i formen av en orodispergerbar doseringsform, valgt fra gruppen som består av orodispergerbare tabletter, lyofiliserte lameller,
- 35 tynnfilmer, en tyggbar tablett, en tablett og en kapsel, en medisinsk tyggegummi er beskrevet.
- Et medikament for buccal eller sublingual administrering, for eksempel valgt fra gruppen som består av buccale eller sublinguale tabletter, muko-adhesivt preparat, sugetabletter, oro-mukodrops og spray er beskrevet.

Et medikament til topisk-transdermal administrering, f.eks. valgt fra gruppen som består av salver, krem, gel, lotion, plaster og skum er beskrevet.

Et medikament for nasal administrering, for eksempel valgt fra gruppen som består av nesedråper, nesespray, nesepulver er beskrevet.

- 5 Et medikament til rektal administrering, for eksempel stikkpille eller hard gelatinkapsel er beskrevet.

Et medikament for parenteral administrering, for eksempel subkutan, intramuskulær, intravenøs administrering er beskrevet.

- 10 Fagfolk på området er helt på det rene med at uttrykket "form", slik det blir benyttet her, refererer til den farmasøytiske formuleringen av medikamentet for dets praktiske anvendelse. For eksempel er en form valgt fra gruppen som består av en injiserbar form (for eksempel som Avlocardy 5 mg/ml), sirup (for eksempel som Effergal 3 %), oral suspensjon (for eksempel som Effergal 3 %), en pellet (for eksempel som Dafalgan 1 g), pulver (for eksempel som Doliprane 100 mg), granuler
15 (for eksempel som Zoltum 10 mg), spray, transdermalt plaster (for eksempel som Cordipatch 5 mg/24 t) eller lokal form (krem, lotion, collyrium) (for eksempel som henholdsvis Dermoval-krem, som Betneval-lotion og som Chibroxine-collyrium) beskrevet.

- 20 I disse eksemplene kan betablokkeren, for eksempel én av de ovenfor beskrevne betablokkerne, bli tilsatt eller kan erstatte de aktive ingrediensene i nevnte medikamenter.

- Den farmasøytisk akseptable bæreren kan være enhver kjent farmasøytisk bærer benyttet til administreringen av en betablokker til et menneske eller til et dyr, avhengig av individet. Denne bæreren kan for eksempel være valgt fra gruppen som
25 for eksempel består av mononetykso-polyetylenglykol (for eksempel som Viraferonpeg) eller liposom (for eksempel som Ambizome).

- Mediet kan være ethvert kjent medium benyttet til administreringen av en betablokker til et menneske eller et dyr. Mediet kan for eksempel være valgt fra gruppen som består av for eksempel kremofor (for eksempel som i Sandimmun)
30 eller cellulose (for eksempel som i Avlocardyl LP 160 mg).

Den farmasøytiske formen av legemiddelet er valgt med hensyn på mennesket eller dyret som skal behandles. For et barn eller en baby er for eksempel en sirup eller en injeksjon foretrukket. Administrering kan bli utført med en vektgradert pipette.

- 35 Ifølge foreliggende oppfinnelse kan medikamentet omfatte enhver farmasøytisk akseptabel og effektiv dose av betablokkeren ifølge kravene for å behandle hemangiomer. Medikamentet kan for eksempel omfatte en dose som tillater en administrering på 1 til 5 mg/kg kroppsvekt per dag, for eksempel 2 til 4 mg/kg kroppsvekt/dag.

Hemangiomer og betablokkere, i tillegg til anvendbare formuleringer, er som definert ovenfor.

Administreringen kan bli utført ved å benytte enhver farmasøytisk måte som er kjent for fagfolk på området og som er nyttig for administrering av en betablokker.

5 Eksempler på administrerbare former av medikament er tilveiebrakt ovenfor.

Administreringen kan for eksempel bli utført ved direkte injeksjon av betablokkeren. Denne administreringsmåten, i tillegg til en sirup, er selvfølgelig foretrukket for spedbarn.

10 Administreringen kan bli definert slik at det tillates levering av en farmasøytisk akseptabel og effektiv dose til behandlingen av hemangiomer. Administreringen kan for eksempel omfatte en dose på 1 til 5 mg/kg kroppsvekt per dag, for eksempel 2 til 4 mg/kg kroppsvekt/dag. Administreringen kan bli utført med én dose eller med et flertall av doser per dag.

15 Oppfinnerne av foreliggende søknad viser klart eksperimentelt an sterk anti-angiogen effekt på infantile kapillære hemangiomer (IH) ved anvendelse av en betablokker som er valgt fra gruppen som består av en ikke-selektiv betablokker, en beta-1-selektiv betablokker og en blanding av de to betablokkerne.

20 Ytterligere søk utført av foreliggende oppfinnere med hensyn på hemangiom viser at adrenerge beta2-reseptorer er til stede på overflaten av endotelcellene hos hemangiom (se eksempler nedenfor). Dette bekrefter resultatene som er oppnådd med foreliggende oppfinnelse, tilveiebringer fysiopatologiske forklaringer og bekrefter virkningsmekanismen for betablokkere i rammen av foreliggende oppfinnelse. Dette bekrefter også linkene mellom effektivitet av propranolol og dens aktivitet som betablokker.

25 Fordi de nye anti-angiogene faktorene ifølge den kjente teknikken slik som avastatin er kontraindikerte for unge barn på grunn av at bivirkningen deres, så utgjør anvendelsen av propranolol ifølge foreliggende oppfinnelse et trygt alternativ i forhold til systemiske kortikosteroider, og til og med i forhold til interferon eller vincristin.

30 Propranolol er en ikke-selektiv betablokker med svak iboende sympatomimetisk aktivitet, og dens dramatiske, terapeutiske effekt på IH kan bli forklart ved tre mekanismer:

1. en perifer vasokonstriktoreffekt som induserer cellehypoksi, propranolol er ansvarlig for perifer vasokonstriksjon, og denne effekten er
35 umiddelbart synlig på IH som vi har behandlet.
2. en minsket uttrykking av VEGF- og bFGF-gener via nedreguleringen av Raf/MAPK-veien, eller HIF-veien (Giatromanolaki A., Arvanitidou V., Hatzmichael A., Simopoulos C., Sivridis E. [17]. Aktiveringen av HIF-2alfa/VEGF-veien i kutane kapillære hemangiomer (Shyu K.G., Liou

J.Y., Wang B.W., Fang W.J., Chang H., Cardiovedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. J. Biomed. Sci. 2005; 12:409-420 [18].

- 5 3. en apoptoseutløsende effekt på kapillære endotelceller.

I de eksperimentelle resultatene som er beskrevet nedenfor ble en endring i farge fra intens rød til fiolett, som er assosiert med en merkbar oppmykning av lesjonen, observert på spedbarn presentert med IH. Denne effekten kunne indusere en kronisk hypoksi i hemangiomet ansvarlig for en stopp i endotelcelleproliferasjon.

I oppfinnernes eksperimenter tydet likevel den progressive forbedringen av IH under propranololbehandling sterkt på en vedvarende virkning på proliferative vekstfaktorer.

I så henseende er det ikke klart hvorvidt målene for behandlingen er endotelcellene i seg selv eller andre celler slik som interstitielle celler eller mastceller. Den tredje mekanismen som muligens er involvert for å forklare involusjonen av IH er en tidlig endotelcelleapoptose induisert ved betablokkeringen.

Nyveksten for hemangiomet støtter likevel ikke denne hypotesen i to av de presenterte tilfellene, når behandlingen ble stoppet i løpet av den proliferative fasen av IH. I det andre tilfellet fant oppfinnerne i tillegg ikke apoptotiske cellemarkører ved immunhistokjemi ved å benytte antistoffer mot kløyvde kaspaser 3 og 8.

Anvendelsen av betablokkere er nå vidt utbredt for nyfødte pasienter eller barnepasienter med god toleranse i hjertesykdommer som langt QT-syndrom som vist i dokument Villain E. et al., "Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome", Eur. Heart J. 2004; 25:1405-1411 [6], hydrotrofisk kardiomyopati som vist i dokument Fritz K.I. et al., "Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review", J. Perinatal 1998; 18:38-44 [7] eller hypertensjon som vist i dokument Kilian K. et al., "Hypertension in neonates causes and treatments", J. Perinat. Neonatal Nurs. 2003; 17:65-74 [8].

Denne oppfinnelsen er ytterligere illustrert ved de følgende eksemplene med hensyn på de tilhørende figurene.

35 **Kort beskrivelse av figurene**

Figur 1 er et bilde som viser aspektet av et hemangiom etter 4 uker med en forutgående systemisk steroidbehandling, før start med propranololbehandling.

Figur 2 er et bilde som viser aspektet av hemangiomet kun syv dager etter starten på propranololbehandling ifølge foreliggende oppfinnelse.

Figur 3 er et bilde som viser eksperimentelle resultater ved 6 måneders alder der barnet fremdeles blir behandlet ifølge foreliggende oppfinnelse og forutgående
5 steroidbehandling var blitt avsluttet ved 2 måneders alder.

Figur 4 er et bilde som viser de eksperimentelle resultatene ved 9 måneder med propranololbehandling ifølge foreliggende oppfinnelse.

Figur 5 er et bilde som er fremskaffet med en fremgangsmåte med immunhistokjemi som viser at beta2-reseptorer blir uttrykt på endotelceller med IH.

10 Figur 6 er et bilde fremskaffet med en immunhistokjemifremgangsmåte som viser at HIF1-alfa (rødfarging) blir uttrykt på endotelceller med IH.

Eksempel 1: Første eksperimenter ifølge foreliggende oppfinnelse.

Et guttespedbarn presentert med en IH som involverte nesen. Ved 2 måneders alder
15 ble systemiske steroider introdusert på grunn av dyspnoe assosiert med nesepartisjon og columella necrosis. Etter en én-måneders behandling med 3 mg/kg kroppsvekt/dag (mg/kg/dag) med prednisolon ble hemangiomet stabilisert, men nesenekrose utviklet seg videre. Fordi spedbarnet progressivt nektet å ta prednisolontabletter introduserte vi en ekvivalent dose med betametason i dråper
20 (0,5 mg/kg/dag). Ved 4 måneders alder hadde hemangiomet stoppet å vokse og sårddannelser inni i nesen var helet.

Likevel returnerte barnet på et kontrollbesøk med takykardi med 180 til 200 pulsslag per minutt, assosiert med systolisk hjerteulyd. En hjertesonografi viste en obstruktiv hypertrofisk myokardiopati, noe som rettferdiggjorde en minskning av
25 betametasondoseringen fra 3 til 2 mg/kg kroppsvekt/dag (mg/kg/dag).

Vi igangsatte en behandling med en betablokker, propranolol (kjemisk IUPAC-navn: (2RS)-1-[(1-metyletyl)amino]-3-(naftalen-1-yloksy)-propan-2-ol) ved 3 mg/kg/dag. Propranolol ble administrert som en kapsel inneholdende kommersielt propranololpulver. Dagen etter starten på propranololbehandling endret
30 hemangiomet farge fra intenst rød til fiolett, og ble mykere. Betametason ble erstattet med prednisolon som progressivt ble trappet ned og stoppet 6 uker etter start med propranolol.

På tross av minskningen med systemiske steroider fortsatte IH fremdeles å forbedres. Ved 5,5 måneders alder, når steroider var avsluttet, var tilbakefall i
35 størrelse eller farging av IH ikke registrerbart. Ved 14 måneders alder ble barnet fremdeles gitt propranolol, og den kortikosteroidinduserte hypertrofiske kardiomyopati var regrediert. IH var fullstendig flat med kun gjenværende hud-

telangiektasier på en gul-orange, feilfarget hudbakgrunn, og følgetilstander med intranasal necrose og columella necrose.

Eksempel 2: Andre eksperiment ifølge foreliggende oppfinnelse.

- 5 Det andre spedbarnet, en gutt som var trilling, født ved 30 uker, presentert siden fødsel med plakkliknende IH som involverte hele øvre del av høyre arm og det høyre, fremre issebeinet og øvre øyelokkområder.

Ved 1 måneds alder utviklet det seg en subkutan komponent på 3 områder inkludert øvre øyelokk, øreregionen og armhulen. På grunn av risikoen for visuell berøvelse
10 ble prednisolon startet ved 3 mg/kg/dag.

Etter 2 uker med behandling var likevel ikke situasjonen under kontroll og vi bestemte oss for å øke prednisolon til 5 mg/kg/dag i 2 uker.

På tross av dette regimet fortsatte IH å vokse og ved 2 måneders alder var det umulig å åpne øyelokket, høyre side av ansiktet var deformert av en enorm tumor
15 som vist i figur 1. I tillegg var armhulen okkupert av en IH-tumorkomponent som klinisk målte 5 cm i diameter.

MRI viste ingen intra-cerebrale avvik, men avslørte at IH involverte ekstra- og intra-konale orbitale områder og var ansvarlig for utstående øyne. I tillegg viste MRI at den paroditale IH var i kontinuitet med en kompressiv intra-cervical
20 komponent som førte til trachea- og øsofagus-avvik, massen i armhulen målte 26 mm x 45 mm x 40 mm og strakk seg til høyre pulmonære apex.

En hjertesonografi viste økt hjertegjennomstrømning.

Doseringen av prednisolon ble redusert til 3 mg/kg/dag og en behandling med propranolol, 2 mg/kg/dag, ifølge foreliggende oppfinnelse, ble satt i gang.

- 25 Slik som for det forrige spedbarnet (se eksempel 1 ovenfor) ble lesjonene mykere kun 12 timer etter start med propranolol.

Syv dager etter var spontan okulær åpning mulig på grunn av en dramatisk reduksjon i størrelse på den subkutane komponenten av hemangiomet som vist i bildet som er vist i figur 2. Massene ved øre og armhule var vesentlig redusert i
30 størrelse.

Disse uventede resultatene som er oppnådd med foreliggende oppfinnelse må sammenlignes med de som er vist på bildet i figur 1 som viser aspektet med hemangiomet før starten på propranololbehandling og etter 4 uker med en tidligere behandling med systemiske steroider (2 uker 3 mg/kg/dag og 2 uker 5 mg/kg/dag).

- 35 Prednisolonbehandling ble progressivt trappet ned mens IH fortsatte å forbedres. Ved 3 måneders alder ble en biopsiprøve tatt på armen, og den viste en typisk IH.

Endotelceller viste dårlig farging med det monoklonale antistoffet MIB-1, noe som tyder på svak proliferasjonsaktivitet for et IH i et spedbarn.

For å kunne vurdere en mulig pro-apoptotisk rolle for propranolol ble immunhistokjemisk analyse ved å benytte monoklonale anti-kløyvede kaspase-3- og -8-antistoffer (Ozyme, Saint Quentin en Yvelines, Frankrike) utført, men viste ikke positiv immunfarging [15].

Prednisolon ble stoppet ved 4 måneders alder, uten tilbakefall, men et 3 dagers avbrudd i propranololbehandling var ansvarlig for en mild økning i størrelse av hemangiomet på områder for øvre øyelokk og øre.

Reintroduksjon av propranololbehandling ved 2 mg/kg/dag var vellykket etter kun 24 timer.

Ved 6 måneders alder var øyeåpningen tilfredsstillende og ingen stor, tydelig forringelse kunne bemerkes, de subkutane hemangiomøse komponentene ved øre- og armhuleområdene var ikke tydelige og IH var vesentlig svekket på både fjøs og arm.

Figur 3 viser et bilde som viser disse eksperimentelle resultatene ved 6 måneders alder der barnet fremdeles tar 2 mg/kg/dag med propranolol, men systemiske steroider ble stoppet siden 2 måneders alder. Ingen subkutan komponent av hemangiomet ble bemerket, og den kutane komponenten var vesentlig svekket. I tillegg led ikke barnet av noen synlig svekkelse.

Ved 9 måneders alder ble behandlingen stoppet, uten noen gjenvekst av IH som vist i bildet i figur 4.

Eksempel 3: Tredje eksperimentering ifølge foreliggende oppfinnelse.

Et jentespedbarn presentert med periokulær IH, først registrert ved 3 ukers alder og lokalisert på interne canthus. Ved 2 måneders alder strakk den subkutane komponenten av IH seg inn i øyenhulen og begrenset åpningen av øvre øyelokk.

Doppler-ultrasonografi viste en IH som målte 32 mm i diameter og 12 mm i tykkelse.

Etter informert samtykke fra foreldrene ble hun behandlet med propranolol 2 mg/kg/dag. Utflating av lesjonen ble registrert i løpet av 12 timer, etterfulgt av progressiv forbedring.

Kontroll-ultrasonografi, utført 7 dager etter starten med propranolol, viste en minsket størrelse for IH: 21 mm i diameter versus 32 mm, og 6 mm i tykkelse versus 12 mm uten noen hemodynamiske modifiseringer.

Propranolol ble stoppet etter 1 måned, men en ny økning i størrelsen på IH ble registrert, slik at behandlingen nødvendigvis måtte bli tatt opp igjen.

Ved 7 måneders alder var IH flat og fargen var svekket, og ultrasonografi kunne ikke identifisere noen subkutan komponent.

Propranolol ble stoppet ved 8 måneder uten tilbakefall for hemangiomet.

- 5 Syv andre barn som led av hemangiomer har blitt behandlet med propranolol og tilsvarende resultater ble oppnådd. Ingen behandlingssvikt har blitt observert med foreliggende oppfinnelse. Denne typen resultater har aldri blitt oppnådd i den kjente teknikken, for eksempel med kortikoterapi eller interferon.

- 10 Oppsummert viser disse eksemplene klart at propranolol har en sterk anti-angiogen effekt på IH. Fordi de nye anti-angiogene faktorene slik som avastatin er kontraindikerte for spedbarn på grunn av deres bivirkninger, så kan propranolol utgjøre et rimelig trygt alternativ til systemiske kortikosteroider, og til og med til interferon eller vincristin.

Eksempel 4: Kommentarer og ytterligere eksperimentelle resultater.

- 15 Oppfinnerne har ved et lykketreff observert at propranolol, som er en godt tolerert, ikke-selektiv betablokker som er vanlig å benytte vanlig på unge barn mot kardiologiske indikasjoner, kan kontrollere vekstfasen av IH som rapportert av Léauté-Labréze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J.B. Propranolol for severe hemangiomas o fincancy. New England J. Med. 2008, 358; 20 24:2650-51 [16]. En mulig forklaring på den skeive kjønnsfordelingen og at aktiveringen av HIF-2alfa-veien og den påfølgende overuttrykkingen av VEGF ved endotelceller er involvert i patogenesen for kutane kapillære hemangiomer (Giatromanolaki et al., The HIF-2alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary haemangiomas. Pathology 2005:149-51 [17]). Ved undersøkelse av 25 betablokkere for behandlingen av hjertehypertrofi avslørte Shyu et al overraskende at cardivedilol reverserer både protein og mRNA for HIF-1alfa og VEGF til baselinjeverdier (Shyu et al., Cardiovedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. J. Biomed. Sci. 2005; 12:409-420 [18]). 30 Ytterligere søk er utført for å se på den angiogene kaskaden nedstrøms for beta-adrenerge reseptorer *in vivo* og *in vitro* i IH og på mulige genetiske determinanter som påvirker HI-fenotypen.

Histologi og immunhistokjemi

- 35 Hudbiopsi ble innkapslet i parafin, skåret i snitt på 5 µm og farget med hematoksylin-eosin for å undersøke den generelle morfologien. For å visualisere tilstedeværelsen av alfa2-adrenerg reseptor og nivået av uttrykking av HIF1-alfa ble snittene inkubert med henholdsvis monoklonal kanin-anti-menneske alfa2-adrenerg

reseptor 1:100 (PA1-20659, ABR, Golden USA) eller monoklonal mus-anti-menneske HIF1-alfa 1:1000 (ab8366, abcam, Cambridge, UK) over natt ved 4 °C. Som sekundært system ble det benyttet Envision-pepperotperoksidasesystem (K4002, K4000 Dako, Trappes, Frankrike) som forsterker fargingssensitivitet rettet
 5 på kanin for alfa2-adrenerg reseptor og mus for HIF1-alfa. Snitt ble avslørt med aminoetylkarbamid (K3461, Dako, Frappes, Frankrike) og tilbakefarget med hematoksylin.

Preliminære immunhistokjemifunn viste at beta2-reseptorer (figur 5) blir uttrykt på endotelceller fra IH. HIF1-alfa (figur 6) ble også uttrykt på endotelceller fra IH som
 10 nylig observert.

Referanseliste

- 15 [1] Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, and coll. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:383-406.
- [2] Tanner JL, Dechert MP, BA; Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics*. 1998; 101:446-452.
- 20 [3] Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. An evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 :1208-13.
- [4] Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*
 25 1990;85:491-8.
- [5] Ezekowitz RAB, Phil CBD, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *New Engl J Med* 1992; 326:1456-63.
- 30 [6] Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Guicheney P, Hainque B, Lucet V, Bonnet D. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25:1405-11.
- 35 [7] Fritz KI, Bhat AM. Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. *J Perinatol* 1998; 18:38-44.

- [8] Kilian K. Hypertension in neonates causes and treatments. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003; 17:65-74.
- [9] Boye E, Yu Y, Paranya G, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001;107:745-52.
- [10] Mancini AJ, Smoller BR. Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas. *Am J Dermatopathol* 1996;18:505-14.
- [11] Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998; 5:189-95.
- [12] Iaccarino G, Ciccarelli M, Soriento D, Galasso G, Campanile A, Santulli G, Cipolletta E, Cerullo V, Cimini V, Altobelli GG, Piscione F, Priante O, Pastore L, Chiarello M, Salvatore F, Koch WJ, Trimarco B. Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptors overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ Res* 2005; 97:1182-1189.
- [13] D'Angelo G, Lee H, Weiner RI. cAMP-dependant protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. *J Cell Biochem* 1997; 67:353-366.
- [14] Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002;38:298-304.
- [15] Chaturvedi V, Sitailo LA, Bodner B, Denning MF, Nickoloff BJ. Defining the caspase-containing apoptotic machinery contributing to cornification in human epidermal equivalents. *Exp Dermatol*. 2006 Jan;15(1):14-22.
- [16] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New Engl J Med* 2008, 358; 24:2650-51.
- [17] Giatromanolaki A, Arvanitidou V, Hatzimichael A, Simopoulos C, Sivridis E. The HIF-2alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary haemangiomas. *Pathology* 2005:149-51.

- [18] Shyu KG, Liou JY, Wang BW, Fang WJ, Chang H. Cardiovedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. J Biomed Sci. 2005 ; 12 :409-420.
- 5 [19] Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eleventh edition, chapter 10, pp 271-295, 2006.
- [20] M. Wassef and coll. Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging. Ann Chir Plast Esth 2006; 51:263-281.

PATENTKRAV

1. Anvendelse av en betablokker for fremstillingen av et medikament for
behandlingen av hemangiomer, der betablokkeren er valgt fra gruppen som består
5 av en ikke-selektiv betablokker og/eller en beta-1-selektiv betablokker.
2. Anvendelse ifølge krav 1, der betablokkeren er en ikke-selektiv betablokker.
3. Anvendelse ifølge krav 1, der den ikke-selektive betablokkeren er valgt fra
10 gruppen som består av alprenolol, carteolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol,
nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, sotalol, timolol, farmasøytisk akseptable
salter derav og blandinger derav.
4. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der betablokkeren er en beta-1-selektiv
15 betablokker.
5. Anvendelse ifølge krav 1, der betablokkeren er valgt fra gruppen som består
av carteolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol.
- 20 6. Anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-5, der medikamentet er et
medikament for behandling av kapillære hemangiomer og/eller kapillære
barnehemangiomer.
7. Anvendelse ifølge kravene 1-6, der medikamentet er en sirup eller en
25 injiserbar løsning.
8. Anvendelse ifølge krav 1-7, der medikamentet er en oral suspensjon.
9. Anvendelse ifølge krav 1-8, der medikamentet er i en form som er valgt fra
30 gruppen som består av en pellet, et pulver, en granul, en spray, et transdermalt
plaster, en krem, en lotion og et collyrium.



FIGURE 1



FIGURE 2



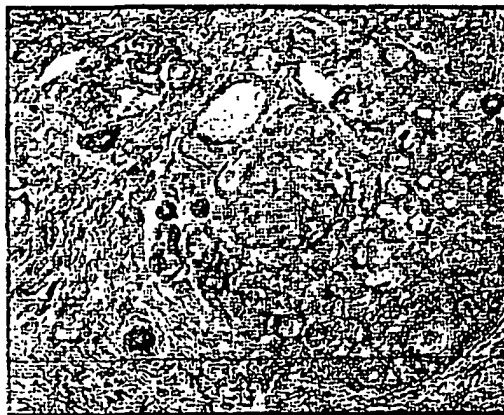
FIGUR 3



FIGUR 4



FIGUR 5



FIGUR 6