



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2303268 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

Patentstyret

(21) Oversettelse publisert 2012.11.12

(80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2012.06.20

(86) Europeisk søknadsnr 09793880.7

(86) Europeisk innleveringsdag 2009.07.03

(87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2011.04.06

(30) Prioritet 2008.07.11, IT, MI20081264

(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR

Utpekte samarbeidende stater AL BA RS

(73) Innehaver Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A., Via Walter Tobagi, 8, 20068 Peschiera Borromeo, Italia

(72) Oppfinner GIULIANI, Sandro, Via Carlo Borroni 11, I-50012 Bagno A Ripoli (FI), Italia
MAGGI, Carlo, Alberto, Borgo Tegolaio 15, I-50125 Firenze, Italia

(74) Fullmektig Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge

(54) Benevnelse **Farmasøytiske sammensetninger basert på Kinin B2 reseptorantagonister og kortikosteroider, og anvendelse av samme**

(56) Anførte publikasjoner EP-A- 1 894 559
WO-A-03/000696
WO-A-2004/069266
WO-A-2006/040004
WO-A-2007/003411
SHARMA, JAGDISH N. ET AL: "Inhibition of rats adjuvant arthritis by a bradykinin antagonist Hoe 140 and its influence on kallikreins" GENERAL PHARMACOLOGY , 27(1), 133-6 CODEN: GEPHDP; ISSN: 0306-3623, 1996, XP008105253

Område for oppfinnelsen

Det beskrives farmasøytiske sammensetninger inneholdende, som aktive ingredienser, en blanding av et kortikosteroid og en kinin B2 reseptorantagonist. Nevnte sammensetninger har vist seg å være spesielt effektive, spesielt i behandling av inflammatoriske forstyrrelser så som astma, oftalmiske eller dermatologiske forstyrrelser, og fremfor alt, med hensyn til leddene, artritt.

Teknikkens stand

- 10 Osteoartritt (OA), også kjent som degenerativ leddsykdom, er en smertefull, progressiv, degenererende lidelse i leddene. De viktigste fysiologiske karakteristika av OA er ødeleggelse og tap av leddbrusk, hypertrofi, inflammasjon av synovialmembran, og påfølgende svelling av leddene. Disse effekter produserer symptomer så som smerte, stivhet og funksjonstap. Den høye forekomst av OA i den eldre populasjon, assosiert med økingen i forventet gjennomsnittlig livslengde, indikerer at antallet pasienter som påvirkes av denne forstyrrelse sannsynlig vil øke betydelig i nær fremtid. OA-pasienter vurderer at smertereduksjon er en svært viktig del av deres livskvalitet.
- 20 Ingen medikamenter som stopper utviklingen av sykdommen er for tiden tilgjengelig. De eksisterende behandlinger er i hovedsak konstruert for å redusere smertesymptomer og å gjenvinne leddfunksjon. Paracetamol og ikke-steroidale anti-inflammatoriske medikamenter (NSAIDer) utskrives i stor grad for behandling av smerte ved osteoartritt. Imidlertid, langtidsanvendelse av nevnte medikamenter kan ledsages av betydelige skadelige effekter, spesielt gastrointestinalt nivå (ulcus) og i termer av plateaggresjon.

30 Bradykinin (BK) er et medlem av kininene, en familie små peptider (8-11 aminosyrer) som er avledet fra forløpere med en høy molekylvekt (kininogener) etter angrep av enzymer med peptidaseaktivitet (kallikreiner). Kinindannelse aktiveres under forskjellige forhold, som involverer inflammasjon, iskemiske og immunprosesser eller bakterielle og virale infeksjoner.

35 To kininreseptorer har blitt farmakologisk karakterisert: B1-reseptoren, som er minimalt uttrykt under normale betingelser, men hvis ekspresjon induseres med stimuli listet ovenfor, og B2-reseptoren, som er konstitutivt uttrykt i mange celletyper.

Bradykinin, gjennom stimulering av B2-reseptoren, er en av de mest viktige mediatorer av inflammasjon og smerte, og er involvert i frigivelse av pro-inflammatoriske og hyperalgesiske mediatorer.

5 Det har blitt vist at bradykinin (BK) deltar i patofysiologi av OA ved forskjellige nivåer.

Det har lenge vært kjent at kininer frigjøres til det synoviale fluid i pasienter som lider av OA. Videre, i disse pasienter har B2-reseptoren blitt funnet i cellene som kler den synoviale kavitet, fibroblastene, og i endotelceller i blodkarene.

10

Mange studier med forskjellige prekliniske modeller indikerer at BK, idet den administreres via den intraartikulære rute, inkluderer plasmaekstravasasjon og akkumulering av neutrofiler i synovia i rotten mer effektivt enn andre inflammasjonsmediatorer så som substans P, histamin, og calcitonin genrelatert peptid. Videre, BK

15 reduserer proteoglykaninnhold i leddbrusk og genererer frigjørelse av prostaglandiner i murine OA-modeller.

Noen bradykinin B2 reseptorantagonister har vist seg å være effektive i å inhibere inflammatoriske hendelser og hyperalgesi i forskjellige synovitt-modeller.

20

Etter dets frigjørelse stimulerer og sensitiverer BK disse sensoriske nervefibre som forsyner den artikulære kapsel.

25

Den kliniske betydning av BK har blitt vist i et fase II-forsøk utført på 58 pasienter med symptomatisk OA i kneet, hvor en enkel intra-artikulær administrering av B2 reseptorantagonisten icatibant (90 µg/1 ml) reduserte intensiteten av smerte i kneet i større grad enn placebo (55 pasienter). Sanofi-Aventis rapporterte nylig at i pasienter med OA i kneet, induserte intra-artikulær infiltrering av icatibant (3 x 500 µg injeksjoner med en uke i mellom) en sterk analgesisk respons som varte i opptil 3

30 måneder etter behandling, og denne betydelige analgesiske effekt oppnås med neglisjerbare eller ingen bivirkninger.

35

Kininer er potente inflammatoriske midler i luftveiene og annet sted. Lokal applisering av bradykinin eller endogent frigjorte kininer i luftveiene produserer inflammatoriske effekter og bronkokonstriksjon i astmapasienter, men få effekter i friske frivillige. Kininantagonister, spesielt kinin B3 reseptorantagonister, kan være nyttige i behandling av allergisk astma.

Mange bradykinin B2 reseptorantagonister har blitt beskrevet i litteraturen: Steward, J.M. et al Immunopharmacology, 1999, 43, 155-61 (compounds B10056, B9430).

- 5 Pruneau, D et al. Br.J. Pharmacol 1998, 125, 365-72 (compounds FR167344, FR173657, LF160687, Bradizide, LF160335).

EP370453 beskriver noen forbindelser med en peptidstruktur som virker som bradykininantagonister, og nevnte forbindelser inkluderer den ene som er definert som icatibant. Icatibant er også oppfinnelsen i patent EP1594520, hvor dets anvendelse ved profylakse og behandling av osteoartritt er beskrevet.

WO03103671 beskriver en gruppe svært nyttige ikke-peptid bradykininantagonister. En seleksjon av spesielt potente antagonister er rapportert i WO2006040004, inkluderende forbindelsen MEN16132; og også disse antagonister har vist seg å være svært effektive i profylakse og behandling av osteoartritt, spesielt i intra-artikulære behandlinger i kneet.

20 Naturlige kortisoner (glukokortikoider eller kortikosteroider), kortison og kortisol, produseres i binyrebarken, og har en steroidale molekylær struktur.

Deres anti-inflammatoriske og anti-allergiske virkning produseres hovedsakelig ved å indusere syntese av enzymet lipokortin, som inhiberer fosfolipase A2. Dette enzym omdanner membran fosfolipider til arakidonsyre, som deretter, via enzymene syklo-oksigenase og lipooksygenase, omdannes til inflammasjonsmediatorer så som prostaglandiner og leukotriener. Videre, kortisonene interfererer med syntese av proteiner og enzymer, og stabiliserer celledemembranene.

30 Kortikosteroidene inhiberer den inflammatoriske respons, enten det stimulerende middel som produserte den var kjemisk, infektøs eller immunologisk. Selv om kortisonccholicadministrering har egenskapene til symptomatisk behandling, på grunn av at kortison ikke virker på årsakene til forstyrrelsen, gjør undertrykkelse av inflammasjon og påfølgende konsekvenser disse midler svært nyttige i klinisk praksis. Kortisoner inhiberer ikke kun de tidlige symptomer av den inflammatoriske prosess (ødem og forandring i hematisk og lymfatisk mikrosirkulering) men også påfølgende symptomer så som rødhet og smerte.

Syntetiske kortikosteroider, som er avledet fra gallesyre, avviker svakt fra naturlige kortikosteroider; modifikasjonene introdusert er konstruert for å øke halveringstid av substansene, mens de biokjemiske aktivitetene av de naturlige forbindelser er uforandret.

5

Kortisoner anvendes generelt lite via den orale rute i degenerativ eller inflammatorisk osteoartikulære forstyrrelser, på grunn av deres lave effektivitet og potensielle alvorlige systemiske bieffekter som utvikler seg spesielt ved langtidsbehandlinger, som ofte er nødvendig i kroniske inflammatoriske forstyrrelser.

10

Administrering med lokal infiltrering har blitt økende viktig i de siste år i behandling av osteoartikulær og osteomuskulære forstyrrelser. Denne behandlingsprosedyre er indikert i akutte inflammatoriske prosesser assosiert med smerte og nedsatt funksjonsdyktighet, og i degenerative leddsykdommer så som osteoartritt, ikke-infeksiøs artritt, tendinit, bursitt, fasciitt, fibromyalgi og radikulære syndromer.

15

Formålet med infiltrering med kortisoner er å redusere eller eliminere den artikulære eller periartikulære inflammasjon og hindre systemisk diffusjon. Mikrokrystallinske suspensjoner med en lang oppløsningsstid, som forlenger virkningsvarigheten, anvendes for dette formål. Nærvær av mikrokrystaller introdusert inn i leddet kan forårsake postinfiltrasjonssmerte; de administreres således sammen med lokale anestetiske midler for å redusere smerten. Pasientene rådføres til å hvile leddet i minst 24 timer for å hindre systemisk absorpsjon av medikamentet. Høye doseringer av kortisoner, selv dersom de appliseres lokalt, må unngås for å hindre systemisk absorpsjon, som er kontraindikasjon i en serie vanlige forstyrrelser så som ulcer, diabetes, hjertesvikt, osteoporose og hypertensjon.

20

25

For intra-artikulær eller intrabursal administrering og injeksjon inn i seneskjæret og dannelse av senecyster, evalueres doseringen av kortisoner således over tid, avhengig av alvorligheten av symptomene og størrelsen på leddet eller andre lokale områder som skal behandles (doseringene er generelt i området mellom 1 og 100 mg). I utviklede former med polyartikulære symptomer administreres høye doseringer, noen ganger med enkelte injeksjoner utført ved forskjellige steder samtidig.

30

35

I ethvert tilfelle har flertallet skadelige effekter av kortisoner, både systemiske og på lokalt nivå, ført til søk etter alternative løsninger konstruert for å redusere doseringen eller anvendelsen av kortisoner.

- 5 Den anti-inflammatoriske og analgesiske aktivitet av begge klasser av forbindelser (B_2 reseptorantagonister og kortisoner) er godt kjent i den vitenskapelige litteratur. I samsvar med teknikkens stand vil det være fornuftig å vurdere at både kortisoner og bradykinin B_2 reseptorantagonister produserer antinociseptive og anti-inflammatoriske effekter med lignende mekanismer. Spesielt, både inhibering av prostaglandinsyntese og likeledes å ha en inhibitorisk effekt på syntese av andre pro-inflammatoriske forbindelser (cytokiner). På basis av disse faktorer, kan det ikke utledes at de to klasser av forbindelser vil ha en additiv effekt idet de administreres sammen. Imidlertid, våre eksperimentelle observasjoner har demonstrert ikke kun en additiv effekt men også en uventet synergi mellom bradykinin B_2 reseptorantagonister og kortisoner, med en markert boostingeffekt ved inhibering av inflammatorisk og algogenisk respons i modellene som er studert, og disse funn utgjør kjernen med foreliggende oppfinnelse.

- 20 Det er også godt kjent at syntetiske kortikosteroider, spesielt etter repetert, langtidsadministrering, forårsaker alvorlige bieffekter og kontraindikerer i en rekke forstyrrelser, som angitt over, på grunn av at de kan forverre disse. Videre, som vist, for eksempel i prekliniske studier med eksperimentelle osteoartrittmodeller i kne, er effekten av kortisoner partiell og løser ikke mer enn 50% av parameterne som forandres av den inflammatoriske prosess så som smerte, økning i pro-inflammatoriske celler og ødem.

En formulering inneholdende kortisoner som fullstendig inhiberer inflammasjon i lavere doseringer ville således være hensiktsmessig ut fra et terapeutisk ståsted.

- 30 En uventet og overraskende aktivitet som er avledet fra assosiering av kinin B_2 reseptorantagonister og kortikosteroider i å redusere inflammatoriske prosesser har nå blitt funnet. Denne aktivitet kan være svært nyttig i forskjellige forstyrrelser så som osteoartritt, reumatoid artritt, astma, COPD, eller inflammatorisk oftalmologiske og dermatologiske forstyrrelser, med en betydelig additiv og synergistisk effekt av de 35 to klasser forbindelser.

For eksempel, i osteoartritt i kneet, produserer assosiering av B₂ antagonister og kortisoner; 1) en komplett anti-inflammatorisk terapeutisk effekt, 2) lengre virkende effekter, og 3) opp til ti gangers reduksjon i dosering av kortikosteroid.

- 5 Denne uventede additive egenskap, og fremfor alt den gjensidige boosting av de to klasser forbindelser, gjelder for alle andre former av inflammasjon hvor kininer spiller en viktig rolle, så som astma, hvor effektiviteten av kortikosteroider er godt kjent. Muligheten for å oppnå signifikante effekter med en lavere mengde kortikosteroider er en viktig og oppfinnerisk løsning ved behandling av inflammatoriske prosesser
10 generelt.

Detaljert beskrivelse

- 15 Det er noe overraskende blitt funnet at anvendelse av naturlige eller syntetiske kortisoner administrert i forbindelse med kinin B₂ reseptorantagonister er overraskende effektive i behandling av inflammatoriske forstyrrelser, så som, men ikke begrenset til, osteoartritt og degenerative leddsykdommer, artritt, reumatoid artritt, astma og COPD, oftalmologiske og dermatologiske forstyrrelser.
- 20 Den foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske sammensetninger inneholdende, som aktive ingredienser:
- a) et naturlig eller syntetisk kortikosteroid
 - b) en kinin B₂ reseptorantagonist, i samsvar med kravene,
- sammen med farmasøytisk akseptable vehikler og eksipienter, og anvendelse av
25 nevnte aktive ingredienser for fremstilling av nevnte sammensetninger.

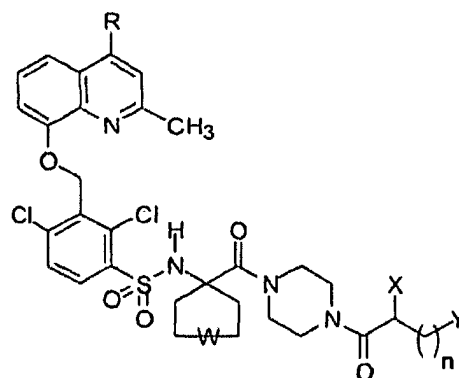
- Nevnte aktive ingredienser kan administreres ikke kun i sammensetninger hvor de to aktive ingredienser er tilstede samtidig, men også i separate former med samtidig eller sekvensvis administrering, hvor behandling med sammensetningen inne-
30 holdende kinin B₂ reseptorantagonister kan komme før eller etter behandling med sammensetningen inneholdende kortikosteroid, med et intervall mellom de to behandlinger i området mellom 1 minutt og opp til 8 timer, fortrinnsvis mellom 1 og 30 minutter.

Blant kortikosteroidene er spesielt foretrukket:

5 kortison, hydrokortison, beklometason, betametason, budesonin, deksa-
metason, flumetason, flunisolid, flukorton, flutikason, metylprednisolon,
metylprednison, parametason, prednisolon, triamcinolon, som de er eller i
form av en ester med acetisk, benzoisk, kaproisk, sukkinisk, fosforisk,
propionisk eller valerisk syre, eller i form av acetonider;

B2 kinin reseptorantagonistene kan være valgt blant gruppen som består av:

10 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl- Arg-OH (B 10056),
H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (B9430),
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant),
4-[2-[[[3-(3-Brom-2-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl oksymetyl)- 2,4-diklor-
feny]]-metyl-karbamoyl]-metyl)-karbamoyl]-vinyl]-N,N- dimetyl-benzamid,
15 (FR167344)
3-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-N-([[2,4-diklor-3-(2-metyl-quinolin-8-yl
oksymetyl)-fenyl]-metyl-karbamoyl]-metyl)-akrylamid, (FR173657 op.FK3657)
1-[2,4-Diklor-3-(2,4-dimetyl-quinolin-8-yl oksymetyl)-benzen sulfonyl]-
pyrrolidin-2-karboksylik syre [3-(4-karbamidoyl-benzoylamino)- propyl] -amid,
20 (LF160687, Anatibant)
Bradizid,
4-(4-[1-[2,4-Diklor-3-(2,4-dimetyl-quinolin-8-yl oksymetyl)- benzen sulfonyl]-
pyrrolidin-2-karbonyl]-piperazin- 1-karbonyl)- benzamidin, (LF160335)
2-[5-(4-Cyano-benzoyl)-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl]-N-[2,4-diklor-3-(2-metyl-
25 quinolin-8-yl oksymetyl)-fenyl]-N-metyl-acetamid, eller en av forbindelsene
beskrevet i WO2006/04004, som har formelen (I)



(I)

hvor

- R er hydrogen eller metyl;
- 5 - W representerer en enkeltbinding eller et oksygenatom;
- n = 3, 4;
- X er hydrogen eller en amingruppe -NR₁R₂ hvor R₁ og R₂ er, uavhengig av hverandre, hydrogen eller en gruppe valgt blant metyl, etyl, n-propyl, isopropyl;
- 10 - Y er et kvaternært ammonium -NR₃R₄R₅ hvor R₃, R₄, R₅, , uavhengig av hverandre, er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, n-pentyl; og A⁻ er et anion formelt avledet fra en farmasøytisk akseptabel syre;

15 og de farmasøytiske akseptable salter, enantiomerer og enantiomeriske blandinger derav.

For formålet med denne oppfinnelse er en farmasøytisk akseptabel syre en syre valgt blant hydroklorisk, hydrobromisk, fosforisk, karbonisk, acetisk, sulfurisk, trifluoracetisk, metansulfurisk, sukkinisk, maleisk, malisk, malonisk, sitrisk, edetisk 20 syre; og idet anionet bærer to eller flere negative ladninger har A⁻ en fraksjonsverdi.

Denne oppfinnelse vedrører spesielt farmasøytiske sammensetninger hvor kinin B2 reseptorantagonisten er valgt blant:

- icatibant eller en forbindelse med generell formel (I).
- 25

Av forbindelsene med generell formel (I), er følgende forbindelse spesielt foretrukket: (4-(S)-amino-5-(4- {4-[2,4-diklor-3-(2,4-dimetyl- quinolin-8-yloksymetyl)-benzen-sulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-karbonyl}-piperazin-1-yl)-5-okso-pentyl]-trimetyl-ammonium, i saltform med ioner formelt avledet fra en syre valgt blant hydroklorisk, 30 acetisk, sulfurisk, trifluoracetisk, metansulfonisk, sukkinisk og edetiske syrer; hvor klorid bi-hydroklorid er forbindelsen definert som MEN16132 (MW 871,5). hvor mengden av B2 kinin reseptorantagonist per enkelt doseringsenhet er i området fra 6×10^{-5} til 2×10^{-2} , fortrinnsvis fra 1×10^{-4} til 1×10^{-2} , mer fortrinnsvis fra 3×10^{-4} til 6×10^{-3} , millimol, korresponderende til en mengde av MEN 16132 i området fra 0,05 til 35 17, fra 0,09 til 9 og fra 0,26 til 5 mg per enkelt enhetsdosering, respektivt.

Sammensetningene i samsvar med oppfinnelsen inneholder en mengde bradykinin-antagonist per dosering på mellom 6×10^{-5} og 2×10^{-2} mmol (i tilfellet MEN16132 korresponderer dette til ca. mengde på 0,05 til 17 mg), fortrinnsvis mellom 1×10^{-4} og 1×10^{-2} mmol (i tilfellet for MEN16132 korresponderer dette til tilnærmet mengde på 0,09 til 9 mg), og enda mer foretrukket mellom 3×10^{-4} og 6×10^{-3} mmol (i tilfellet for MEN16132 korresponderer dette til tilnærmet mengde på 0,26 til 5 mg).

Videre, nevnte sammensetninger inneholder et kortikosteroid i en mengde av 0,05 til 100 mg, fortrinnsvis 0,1 til 10 mg per dosering.

Farmasøytiske formuleringer i samsvar med oppfinnelsen kan inneholde én eller flere farmasøytiske aktive bærere/eksipienter.

Væskeformige og semifaststofformige farmasøytiske former egnet for topikal administrering, så som løsninger, kremer, geler eller transdermale lapper, er foretrukket; spesielt former egnet for intraartikulær eller intrabursal injeksjon, så som løsninger, og transdermal applisering, så som semifaststofformer så som kremer eller geler og transdermale lapper. Den farmasøytiske form kan også bestå av en form hvor noe eller alle av komponentene er i tørrform, muligens lyofilisert, og kan rekonstitueres til en vandig løsning eller andre egnede vehikler før anvendelse.

Nevnte formuleringer kan produseres med fremgangsmåter godt kjent innen fagfeltet ved anvendelse av kjente eksipienter så som bindere, desintegrerende midler, fyllmidler, stabiliserende midler, fortynningsmidler og fargemidler. De kan også inkludere forsinket eller langsomt frigjørende former fremstilt av egnete polymerer kjent innen den farmasøytiske teknologi.

Farmasøytisk akseptable bærere/eksipienter så som oppløsningsmidler, konserverende midler så som antioksidanter og/eller kelaterende midler og antimikrobiologiske midler, regulatorer av isotonisitet, og buffersystemer er foretrukket for fremstilling av væskeformer egnet for injiseringsbruk.

Vann er foretrukket som oppløsningsmiddel, muligens med co-oppløsningsmidler så som glykoler, eller polyalkoholer så som etylenglykol.

5 Konserverende eller kelaterende midler kan også anvendes, natriumedetat og natriummetabisulfitt er foretrukket, og antimikrobielle midler, hvor benzylalkohol er foretrukket.

Natriumklorid eller mannitol er spesielt foretrukket som isotoniske regulatorer.

10 De foretrukne buffersystemer kan være komplekser av salter for fosfat- og sitratbuffer, fortrinnsvis i form av natrium eller kaliumsalter.

15 Ved fremstilling av væskeformer egnet for nebulisering, er farmasøytisk akseptable vehikler/eksipienter foretrukket som oppløsningsmidler, med konserverende midler så som antioksidanter og/eller kelaterende midler og antimikrobielle midler, isotonisitetsregulerende midler, og buffersystemer.

20 I former egnet for aerosoladministrering for applisering i luftveiene, er farmasøytisk akseptable vehikler/eksipienter og drivmidler foretrukket, fortrinnsvis hydrofluorkarboner.

25 For nasal administrering er tørrpulverformer som administreres med en egnet anordning eller sprayform foretrukket.

Typiske eksempler på formuleringer i samsvar med oppfinnelsen er:

1. Kortikosteroid, 0,1-10 mg, MEN16132 0,26-5 mg, i saltløsning (0,9% NaCl), 0,1N HCl q.s. til en pH på mellom 4,5 og 6, vann q.s. til 1 ml.
- 30 2. Kortikosteroid, 0,1-10 mg, MEN16132 0,26-5 mg, i saltløsning (0,9% NaCl), buffersystem for pH 6-8, vann q.s. til 1 ml.
3. Ekstemporert fremstilling oppnådd med å oppløse 0,26-5 mg lyofilisert MEN16132 med 0,1-10 mg av en kortikosteroidløsning, med et buffersystem i saltløsning (0,9% NaCl), vann q.w. til 1 ml.
- 35 4. Kortikosteroid, 0,1-10 mg, icatibant (MW 1304,5) 0,39-7,8 mg, i saltløsning (0,9% NaCl), buffersystem ved pH 6-8, vann q.s. til 1 ml.

De farmasøytiske sammensetninger i samsvar med oppfinnelsen er nyttige i profylakse og behandling av akutte eller kroniske inflammatoriske, autoimmune, traumatisk og degenerative forstyrrelser i leddene, så som: osteoartritt og posttraumatisk osteoartritt, degenerativ osteoartritt (gonartritt, spondylartritt);
5 spondylose, synovitt, tenosynovitt, bursitt, kontusjon, forstuing, dislokalisasjon og subluksasjoner, og giktangrep.

Videre, nevnte sammensetninger er nyttige i inflammatoriske forstyrrelser i luftveiene, spesielt astma, rinitt, kronisk obstruktiv pulmonal sykdom (COPD),
10 pulmonal fibrose og forstyrrelser hvor bronkial ødem eller bronkospasmer spiller en viktig rolle; og i allergiske og ikke-allergiske inflammatoriske dermatologiske forstyrrelser og oftalmiske forstyrrelser avdekket fra kjemiske og fysiske midler eller traumer. I dermatologiske forstyrrelser er hoved terapeutisk indikasjon for dermatitt forårsaket av forbrenning (varme eller solbrenthet), dermatitt eller eksem forårsaket
15 av kontakt med allergiske eller irriterende substanser, atopisk dermatitt og autoimmun dermatitt (psoriasis), mens tilfellet for oftalmiske forstyrrelser er hoved applikasjon for blefaritt, konjunktivitt og blefarokonjunktivitt.

Doseringen kan variere i samsvar med pasientens alder og generelle helsetilstand, formen og alvorligheten av sykdommen eller forstyrrelsen, og rute og type av administrasjon. I tilfellet intra-artikulær anvendelse i et voksent menneske, kan den farmasøytiske sammensetning i samsvar med oppfinnelsen administreres som en ukentlig dosering (i en enkelt administrasjon) av bradykinin antagonist i størrelsesorden på mellom 3×10^{-4} og 6×10^{-3} mmol (i tilfellet MEN16132 korresponderer dette til
25 ca. 0,26 til 5 mg) og mellom 0,1 og 10 mg kortikosteroid.

De påfølgende eksempler av sammensetninger inneholdende de to aktive ingredienser illustrerer oppfinnelsen i mer detalj:

30

Eksempel 1

Betametason, 1 mg, MEN16132 0,5 mg, i saltløsning (0,9% NaCl), 0,1 N HCl q.s. til pH 4,5, vann q.s. til 1 ml. Løsningen plasseres i prefylte 2,25 ml sprøyter.

35

Eksempel 2

5 Beklometason, 0,25 mg, MEN16132 0,5 mg, i saltløsning (0,9% NaCl), inneholdende fosfatbuffer (Na_2HPO_4 0,16 mg, NaH_2PO_4 0,04 mg), vann q.s. til 1 ml. Løsningen plasseres i prefylte 2,25 ml sprøyter.

Eksempel 3

10 Betametason 1 mg, i saltløsning (0,9% NaCl), inneholdende fosfatbuffer (Na_2HPO_4 0,16 mg, NaH_2PO_4 0,04 mg), vann q.s. til 1 ml MEN16132, i lyofilisert form, oppløses med løsningen beskrevet over.

Eksempel 4

15 Deksametason, 4 mg, icatibant 0,5 mg, i saltløsning (0,9% NaCl), inneholdende fosfatbuffer (Na_2HPO_4 0,16 mg, NaH_2PO_4 0,04 mg), vann q.s. til 1 ml. Løsningen plasseres i prefylte 2,25 ml sprøyter.

Eksempel 5

20

Et typisk eksempel på sekvensvis administrering av to aktive ingredienser involverer anvendelse av to sammensetninger av følgende type:

- 25 a) MEN16132 0,5 mg oppløst i en isotonløsning av NaCl (0,9% NaCl), 0,1 N HCl til pH5, EDTA 100 mikromol/ml, isotonløsning q.s. til 2 ml, plassert i sprøyter med en kapasitet på 2,25 ml; doseringen moduleres ved å justere volumet administrert med den intra-artikulære rute (0,5 ml korresponderer til 0,125 mg, 1 ml til 0,250 mg, 1,5 til 0,375 mg, og 2 ml til 0,500 mg). I tilfellet doseringer som overstiger 0,5 mg, kan innholdene i de to sprøyter
- 30 injiseres.
- b) Betametason dinatriumfosfat 1,97 mg oppløst i en isotonløsning av NaCl q.s. til 2 ml inneholdende fenol, natrium edetat og natrium metabisulfitt som stabiliserende midler, plassert i sprøyter med en kapasitet på 2,25 ml; doseringen moduleres ved å justere volumet administrert med intra-
- 35 artikulær rute.

Biologisk aktivitet

5 Aktiviteten av MEN16132, icatibant og kortison ble målt i en eksperimentell modell av artritt induisert med intra-artikulær injeksjon av karragenan som forårsaker en sterk inflammatorisk effekt.

10 Karragenan (25 µl av en 2% løsning) ble injisert inn i intraartikulært rom i det høyre kne i rotten, mens 25 µl saltløsning ble administrert til det venstre kne for å gi en intern kontroll.

15 Administreringen av karragenan forårsaker leddødem, smerte, vanskeligheter med å gå og manglende evne til å bære vekten på den pute som korresponderer til det behandlede kne, med en topp effekt 6 timer etter administrering; vekten av kroppen faller dermed i hovedsak på den venstre pute i en grad som er direkte proporsjonal til smerten som oppleves i den høyre pute. Vektubalansen på de to vektbærende puter, evaluert på en ikke-invasiv måte med inkapasitanstesten, måler smerten som et resultat av leddinflammasjon. Diameteren av kneleddet ble også målt for å måle ødemet.

20 Formålet med dette forsøk var å evaluere den beskyttende effekt av kinin B2 reseptorantagonister mot karragenan-indusert leddødem og smerte og å etablere effekten produsert av co-administrering av et kortikosteroid, spesielt deksametason eller hydrokortison.

25 MEN16132 eller icatibant (100 µg/25 µl i.a.) (intraartikulært) 30 min før karragenan, reduserte ødemet induisert av det irriterende middel med 45 ± 3 og $48 \pm 5\%$ (n=6) respektivt, med maksimal inhibitorisk effekt 6 timer etter administrering av forbindelsene.

30 Administrering av deksametason (100 µg/25 µl i.a. 30 min før karragenan) reduserte ødemet med $57 \pm 3\%$, mens det tilveiebrakte inaktivitet ved 10 µg.

35 Co-administrering av MEN16132 med deksametason (100 µg/25 µl i.a.) boostet markert den anti-ødem effekt og eliminerte fullstendig knesvellingen forårsaket av karragenan. Tilsvarende resultater ble overraskende observert selv idet doseringen av deksametason ble redusert ti ganger, til 10 µg/25 µl i.a.

- Resultatene av effekten av MEN16132 og deksametason for leddsmerter var kvalitativt og kvantitativt lignende til det som ble observert med ødem. MEN16132 eller deksametason 100 µg i.a. 30 min før karragenan reduserte leddsmerter med 38±4% og 44±3% respektivt, 6 timer etter irriterende middel. Deksametason ved 10 µg i.a. reduserte smerter med 14±4%. Co-administrering av MEN16132 (100 µg i.a.) og deksametason, ved 100 og 10 µg i.a., reduserte leddsmerte med 92±2% og 91±2% respektivt, med en signifikant boostingeffekt selv ved en dose av deksametason ti ganger lavere.
- 10 Tilsvarende overraskende resultater ble oppnådd på karragenan-indusert knesvelling i rotten med kombinasjon av MEN16132 og hydrokortison, som er tilnærmet 25 ganger mindre effektfull enn deksametason. MEN16132 ved 100 µg i.a., administrert 30 min før karragenan, reduserte knesvellingen med 42±3% (n=6), mens hydrokortison ved 100 µg i.a. ga praktisk talt inaktiv (-4±3%). Samtidig administrering av
- 15 nevnte to forbindelser reduserte svellingen med 85±6%, noe som bekrefter den sterke boosting-effekt av kombinasjonen mellom en bradykinin B2 reseptor-antagonist og en kortison, uavhengig av dets kjemiske struktur.
- I eksperimentelle modeller av inflammatoriske forstyrrelser i luftveiene (astma, respiratorisk hyperreaktivitet induert av allergener eller lipopolysakkarid), oftalmiske forstyrrelser (konjunktivitt forårsaket av allergener, alkaliske løsninger og karragenan) og dermatologiske forstyrrelser (allergisk dermatitt), co-administrering av kinin B2 reseptorantagonister og kortisoner har produsert resultater tilsvarende til de som tidligere er rapportert i artritt i kneet, noe som demonstrerer en beviselig additiv
- 25 og synergistisk effekt mellom de to klasser forbindelser.
- I modellen av luftveisinflammasjon induert med lipopolysakkarid (LPS) i marsvin økte antallet leukocytter innsamlet med bronkoalveolar vasking tilnærmet ti ganger sammenlignet med kontroll. Behandling med MEN16132 eller icatibant (aerosol av en 1 mg/ml løsning i 15 min) reduserte med 6% og 5% respektivt antallet inflammatoriske saker som foreligger i luftveiene etter prebehandling med LPS, mens deksametason (aerosol av en 0,03 mg/ml løsning på 15 min) reduserte celleinfiltrasjon med 8%.
- 35 Co-administrering av en kinin B2 reseptorantagonist (MEN16132 eller icatibant) med deksametason, i doseringene angitt over, inhiberte med ca. 50% celleinfiltrasjon i

luftveiene i marsvin forårsaket av LPS med en markert uventet synergistisk effekt mellom de to klasser av forbindelser.

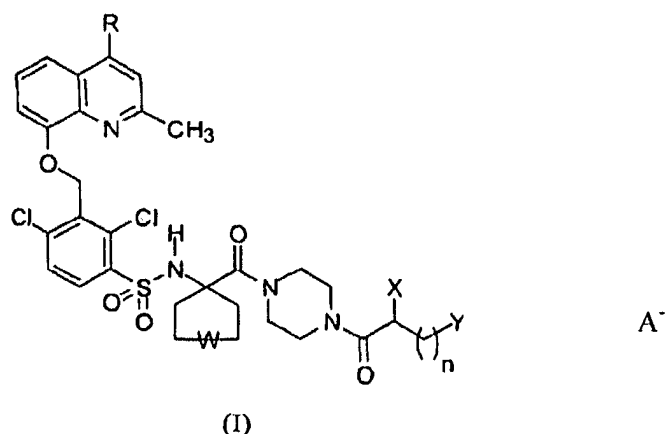
5 Tilsvarende funn ble oppnådd med en *in vitro* modell, i kultur av humane luftveismuskelceller stimulert i 24 timer med 1 g/ml LPS, hvor en tilnærmet 16-gangers økning i produksjon av PGE2 ble observert sammenlignet med kontroll.

10 MEN16132 eller icatibant ved 100 nM reduserte LPS-indusert frigjørelse av PGE2 med 39% og 30% respektivt, mens deksametason (1 μM) reduserte den med 45%. Kombinert behandling med en B2 reseptorantagonist (MEN16132 eller icatibant) og deksametason opphevet LPS-indusert produksjon av PGE2.

15 I denne oppfinnelse, spesielt i beskrivelsen av forbindelser med en peptidstruktur, har følgende forkortelser blitt anvendt for noen ikke-naturlige aminosyrer: Nal = naftyl-alanin; NMePhe = N-metylfenylalanin, Oic = oktahydroindol-2-karboksylik syre, Hyp = hydroksyprolin, Igl = aminoindankarboksylik syre, Cpg 1-aminosyklopentan-karboksylik syre, Tic = 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-karboksylik syre, F5F = pentafluorfenylalanin.

Patentkrav

1. En farmasøytisk sammensetning omfattende, som de aktive ingredienser, et kortikosteroid og en B2 kinin reseptorantagonist, sammen med farmasøytiske akseptable bærere og eksipienter, hvor:
- 5
- a) kortikosteroidet, enten naturlig eller syntetisk, er valgt blant kortison, hydrokortison, beklometason, betametason, budesonin, deksametason, flumetason, flunisolid, flucorton, flutikason, metylprednisolon, metylprednison, para-
- 10 metason, prednisolon, triamcinolon, valgfritt i form av en ester med acetisk, benzoisk, kaproisk, sukkinisk, fosforisk, propionisk eller valerisk syre, eller i form av acetonid;
- b) B2 kinin reseptorantagonisten er valgt blant:
- 15 - H-D=Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH;
- H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl=Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH;
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant);
- 4-[2-[[[3-(3-Brom-2-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl oksymetyl)-2,4-diklor-fenyl]-metyl-karbamoyl]-metyl]-karbamoyl]-vinyl]-N,N- dimetyl-benzamid;
- 20 - 3-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-N-([[2,4-diklor-3-(2-metyl-quinolin-8-yl oksymetyl)-fenyl]-metyl-karbamoyl]-metyl)-akrylamid;
- 1-[2,4-Diklor-3-(2,4-dimetyl-quinolin-8-yl oksymetyl)-benzen sulfonyl]-pyrrolidin-2-karboksylik syre [3-(4-karbamidoyl-benzoylamino)- propyl] -amid, (LF160687, Anatibant);
- Bradizid,
- 25 - 4-(4-[1-[2,4-Diklor-3-(2,4-dimetyl-quinolin-8-yl oksymetyl)- benzen sulfonyl]-pyrrolidin-2-karbonyl]-piperazin- 1-karbonyl)- benzamidin;
- 2-[5-(4-Cyano-benzoyl)-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl]-N-[2,4-diklor-3-(2-metyl-quinolin-8-yl oksymetyl)-fenyl]-N-metyl-acetamid,
- en forbindelse av generell formel (I)
- 30



hvor

- R er hydrogen eller metyl;
- 5 W representerer en enkeltbinding eller et oxygenatom;
 $n = 3, 4$;
- X er hydrogen eller en amingruppe $-NR_1R_2$ hvor R_1 og R_2 er, uafhængig af hverandre, hydrogen eller en gruppe valgt blandt metyl, etyl, n-propyl, isopropyl;
- 10 Y er et kvaternært ammonium $-NR_3R_4R_5$ hvor R_3, R_4, R_5 , uafhængig af hverandre er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, n-pentyl;
- A^- er et anion formelt afledet fra en farmasøytisk akseptabel syre; og farmasøytiske akseptable salter, enantiomerer og enantiomeriske blandinger derav.
- 15 2. Farmasøytisk sammensætning i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte B2 kinin reseptorantagonist er icatibant eller en forbindelse med generell formel (I).
3. Farmasøytisk sammensætning i samsvar med krav 2, k a r a k t e r i s e r t
- 20 v e d at nevnte B2 kinin reseptorantagonist er, i samsvar med den generelle formel (I), forbindelsen (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-diklor-3-(2,4-dimetyl-quinolin-8-yloksy-metyl)-benzensulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-karbonyl}-piperazin-1-yl)-5-okso-pentyl]-trimetyl-ammonium, som et salt med hydroklorisk, acetisk, sulfurisk, trifluor-acetisk, metansulfonisk, sukkinisk eller edetisk syre; fortrinnsvis i form av bis-hydro-
- 25 klorid klorid (MEN16132).

4. Farmasøytisk sammensetning i samsvar med krav 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden av kortikosteroid per enkelt doseringsenhet er 0,04-100 mg, fortrinnsvis 0,1-10 mg.
- 5 5. Farmasøytisk sammensetning i samsvar med krav 1-4, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden av B2 kinin reseptorantagonist per enkelt doseringsenhet er i området fra 6×10^{-5} til 2×10^{-2} , fortrinnsvis fra 1×10^{-4} til 1×10^{-2} , mer foretrukket fra 3×10^{-4} til 6×10^{-3} , mmol, korresponderende til en mengde av MEN16132 i området fra 0,05 til 17, fra 0,09 til 9 og fra 0,26 til 5 mg per enkelt enhetsdosering, respektivt.
- 10 6. Farmasøytisk sammensetning i samsvar med krav 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er i form av en intra-artikulær eller intrabursal injiserbar løsning eller i en transdermal form valgt blant krem, gel, transdermal bandasje, øyendråper, spray eller aerosol-løsninger, nesespray.
- 15 7. Farmasøytisk sammensetning i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at kininantagonisten er i formen av et krystallinsk, amorft eller lyofilt faststoff, som kan oppløses før anvendelse i en løsning inneholdende en kortikosteroid for å gi intra-artikulær eller intrabursale injiserbare løsninger.
- 20 8. Farmasøytisk sammensetning i samsvar med krav 1-7, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen ytterligere inneholder, uavhengig av hverandre, et fosfat- eller sitratsalt som en buffer, natriumklorid som et tonisitettsmiddel, natrium-edetat som et konserverendemiddel og kelaterende middel.
- 25 9. Anvendelse av en kombinasjon av et kortikosteroid og en B2 kinin reseptor-antagonist i samsvar med krav 1, for fremstilling av et medikament for hindring eller behandling av artikulær inflammasjon, skader og degenerasjon, spesielt osteoartritt og posttraumatisk osteoartritt, osteoartrose (gonartrose, spoldylartrose), spondylyse, synovitt, tenosynovitt, bursitt, kontusjon, distorsjon, dislokalisjon og sub-dislokalisjon, og i artropi forårsaket av vekstforandringer så som osteokontrose, dysplasi.
- 30

10. Anvendelse av en kombinasjon av et kortikosteroid og en B2 kinin reseptorantagonist i samsvar med krav 1, for fremstilling av et medikament for hindring og terapi av inflammasjon i respirasjonskanal av dermatologisk og oftalmologiske skader, enten allergiske eller ikke, kroniske eller akutte, spesielt astma, rinitt, 5 obstruktiv kronisk bronkopati, brennskadedermatitt (ved varme eller sol), dermatitt eller eksem ved eksponering til allergiske eller irriterende substanser, atopisk dermatitt, autoimmun dermatitt (psoriasis), blefaritt, konjunktivitt og blefarkonjunktivitt.
- 10 11. Anvendelse av en kombinasjon av et kortikosteroid og en B2 kinin reseptorantagonist i samsvar med krav 9 eller 10, hvor nevnte B2 kinin reseptorantagonist er MEN16132.