



(12) **Øversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2515889 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.

**A61K 31/13 (2006.01)**  
**A61K 31/19 (2006.01)**  
**A61K 31/731 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

(21)	Øversettelse publisert	2015.05.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.10
(86)	Europeisk søknadsnr	10810910.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.12.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.31
(30)	Prioritet	2009.12.22, US, 282148 P
(84)	Utpekte stater	AL 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 RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Marinomed Biotechnologie GmbH, Veterinärplatz 1 Gebäude HA/3/Stg. 3, 1210 Vienna, AT-Østerrike
(72)	Oppfinner	GRASSAUER, Andreas, Kraygasse 94/2/8, A-1220 Vienna, AT-Østerrike PRIESCHL-GRASSAUER, Eva, Kraygasse 94/2/8, A-1220 Vienna, AT-Østerrike MEIER, Christiane, Hauptstrasse 20, A-2201 Seyring/Gerasdorf, AT-Østerrike KÖNIG-SCHUSTER, Marielle, Wehlistrasse 71 -81/8/22, A-1200 Wien, AT-Østerrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

---

(54) Benevnelse **Synergistisk antiviral sammensetning samt anvendelse derav**

(56) Anførte publikasjoner  
WO-A1-2009/027057  
WO-A2-2008/067982  
WO-A2-2008/147468  
GARCIA-SOSA ET AL: "Design of Multi binding site Inhibitors Ligand efficiency and Consensus Screening of Avian influenza H5N1 Wild Type Neuroaminidase and the Oseltamivir Resistant H274Y Variant", J.CHEM.INF:MODEL, vol. 48, 10 November 2008 (2008-11-10), pages 2074-2080, XP002639593,



## Beskrivelse

### OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse er innen området immunologi og angår anvendelsen av carrageenan i kombinasjon med en neuraminidase-inhibitor for profylaktisk eller  
5 terapeutisk behandling av influensavirus-infeksjon.

### TEKNIKKENS STILLING

Strukturelt er carrageenan-materialer en kompleks gruppe av polysakkarider dan-  
net av gjentakende galaktose-relaterte monomere enheter. For tiden er tre hoved-  
typer carrageenan-materialer særpreget, nemlig lambda, kappa og iota carragee-  
10 nan.

Den antivirale effekt av iota- og kappa-carrageenan mot ortomyxoviridae, para-  
myxoviridae og coronaviridae har tidligere blitt beskrevet i WO 2009/027057. Den  
antivirale effekt av iota- og kappa-carrageenan mot rhinovirus-infeksjon har tidlige-  
re blitt beskrevet i WO 2008/067982. Disse polymerene har blitt vist å være an-  
15 vendelige ved fremstillingen av antivirale farmasøytiske sammensetninger som er  
egnet for avlevering til mukosa i luftveiene.

Den terapeutiske anvendelsen av inhibitorer av neuraminidase er bredt beskrevet i  
litteraturen. Som gått gjennom av Burch et al., (Lancet Infect. Dis. 2009, sep.;  
9(9): 537-45) er den totale fordel med neuraminidase-inhibitorer primært obser-  
20 vert som en reduksjon i den gjennomsnittlige tidsperiode som forløper mellom opp-  
treden av de første symptomer på infeksjon og starten på symptomhelbredelse i  
influensavirus-infiserte voksne. For eksempel kan administrasjonen av det antivira-  
le medikament zanamavir til smittede pasienter hos ikke-risiko voksegruppen,  
dvs. til voksne som ikke tilhører YOPI-gruppen (YOPI = young, old, pregnant, im-  
25 muncompromised) redusere middelveidien for tidsintervallet som forløper inntil det  
oppnås en påviselig letting av symptomer med 0,57 dager, mens administrasjonen  
av et alternativt medikament oseitamivir, oppnår en reduksjon på 0,55 dager. Når  
administrert til individer av YOPI-gruppen, dvs. personer med øket risiko for å bli  
syke ved viral infeksjon, er den midlere tidsverdien inntil påvisning av symptom-  
30 lettelse, rapportert å bli redusert med 0,98 dager når det benyttes zanamivir og  
med 0,74 dager når det brukes oseltamivir. Disse data antyder at det også kan  
være rom for et behov for forbedrete terapeutiske strategier.

I henhold til foreskrivningsinformasjonen inneholdt i kommersielt tilgjengelige pakker av TAMIFLU® (oseltamivir) og RELENZA® (zanamivir) er de aktive bestanddelene indikert for behandling av ukomplisert akutt sykdom grunnet influensavirusinfeksjon hos pasienter som har hatt symptomer i ikke mer enn 2 dager. Således  
5 gjelder at for pasienter som har hatt symptomer i mer enn 2 dager synes for tiden ingen terapeutisk effektiv behandling å være tilgjengelig.

Dessuten understreker den økede frekvens av viral resistens overfor de for tiden tilgjengelige FDA-godkjente anti-influensavirusmedikamenter, det presserende behov for forbedrede antivirale forbindelser som kunne bli brukt for å bekjempe fremtidige influensavirus-epidemier eller -pandemier (Ludwig S., J. Antimicrob. Chemother. 2009, jul; 64(1): 1-4).  
10

#### BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Det er følgelig et mål for foreliggende oppfinnelse som er angitt i kravene, å fremskaffe en effektiv strategi for profylaktisk eller terapeutisk behandling av influensavirusinfeksjon og som overvinne de ovenfor nevnte ulemper og som fortrinnsvis til og med letter infeksjons-relaterte symptomer hos pasienter som har hatt symptomer i 2 dager eller mer.  
15

Det har overraskende blitt funnet at anvendelsen av iota- og/eller kappa-carrageenan i kombinasjon med en neuraminidase-inhibitor så som oseltamivir (TAMIFLU®) eller zanamivir (RELENZA®) oppviser synergistiske terapeutiske effekter, dvs. en vesentlig forbedret kurerende eller symptom-lindrende effekt under løpet av influensavirusinfeksjon i forhold til den tilsvarende effekt av hver av de tidligere nevnte forbindelser når administrert alene.  
20

Videre har det overraskende blitt funnet at kombinasjonen av iota- og/eller kappa-carrageenan med en neuraminidase-inhibitor gir ytterligere fordeler til pasienter. I motsetning til tidligere observasjoner ble det bestemt med en validert kvantitativ sanntids-PCR-prosedyre at mer enn halvparten av individene (24 av 42 barn) diagnostisert for en øvre luftveisinfeksjon, var infisert av et influensa A- eller B-virus og i tillegg minst et annet respiratorisk virus. Således kan det bli konkludert at en behandling som retter seg mot kun et virus, vil ha begrenset suksess. I motsetning til dette er en kombinert terapi med iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor svært trolig ikke bare å være effektiv mot influensavirus, men også mot respiratoriske virus som forårsaker ko-infeksjoner, hvor det re-  
30

spiratoriske virus fortrinnsvis er valgt fra gruppen bestående av rhinovirus, coronavirus og paramyxovirus.

Således angår foreliggende oppfinnelse i en første utførelsesform iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for anvendelse som et medikament i en profylaktisk eller terapeutisk behandling av et symptom, en tilstand eller sykdom forårsaket av eller assosiert med en infeksjon av et influensavirus, eventuelt innbefattende slike symptomer, tilstander eller sykdommer som er forårsaket av en ko-infeksjon av minst et annet respiratorisk virus, typisk valgt fra gruppen bestående av rhinovirus, coronavirus og paramyxovirus.

I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for en slik anvendelse, hvor influensaviruset er influensavirus A eller B.

I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for den tidligere nevnte anvendelse, hvor paramyxoviruset er respiratorisk cyncytialvirus, metapneumovirus eller parainfluenzavirus.

Neuraminidase-inhibitoren kan være valgt fra, men er ikke begrenset til gruppen bestående av zanamivir, oseltamivir, peramivir og laninamivir.

I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for slik anvendelse, hvor neuraminidase-inhibitoren er zanamivir eller oseltamivir.

TAMIFLU® er tilgjengelig på markedet omfattende oseltamivir-fosfat som er en pro-droge for den aktive metabolitt oseltamivir-karboksyilat, og er spesifikt tilpasset for oral administrasjon. Hvor intranasal administrasjon er påtenkt i henhold til foreliggende oppfinnelse, kan den aktive formen oseltamivir-karboksyilat bli brukt i stedet for forfat pro-medikament-formen.

Således refererer uttrykket "oseltamivir" som anvendt heri, til enten oseltamivir-fosfat, med mindre noe annet er eksplisitt angitt eller med mindre en forskjellig betydning kan utledes fra beskrivelsen.

Tilstanden eller sykdommen som skal forebygges, behandles eller lettes er i hovedsak valgt fra gruppen bestående av akutt bronkitt, kronisk bronkitt, rhinitt, sinusitt, krupp, akutt bronkolitt, faryngitt, tonsilitt, laryngitt, trakeitt, astma og lungebetennelse, mens nevnte symptom som skal forebygges, behandles eller lettes er valgt  
5 fra gruppen bestående av feber, smerte, svimmelhet, skjelving, svetting og dehydrering.

Ved eksperimentelle data i en musemodell ble det vist at den synergistiske effekt av iota- og/eller kappa-carrageenan med neuraminidase-inhibitorer gir en større terapeutisk vindusåpning forbi det for tiden tilgjengelige terapeutiske vindu på bare  
10 48 timer etter opptreden av de første symptomene på infeksjon, som rapportert i forbindelse med administrasjonen av de tidligere nevnte kommersielt tilgjengelige neuraminidase-inhibitor-medikamenter. Foreliggende oppfinnelse tillater for første gang en suksessfull behandling av syke pasienter selv etter n periode på mer enn 2 dager fra første opptreden av symptomer.

15 Følgelig angår oppfinnelsen også en kombinert anvendelse av iota- og/eller kappa-carrageenan og en neuraminidase-inhibitor for de ovenfor nevnte formål, hvor medisinerings startes 24 timer eller mer etter infeksjon.

I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen iota- og/eller kappa-carrageenan i kombinasjon med en neuraminidase-inhibitor for den tidligere nevnte anvendelse, hvor  
20 administrasjonen av medikamenter inneholdende carrageenan-komponenten og neuraminidase-inhibitor-komponenten enten separat eller blandet sammen i en enkel farmasøytisk sammensetning blir startet 48 timer eller mer etter infeksjon.

Farmasøytiske doseringsenheter for kombinert terapi ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli administrert via enhver passende rute som innbefatter, men ikke er begrenset til oral, inhalatorisk eller intranasal administrasjon eller til enhver kombina-  
25 sjon av oral, inhalatorisk og intranasal administrasjon.

I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen en slik fremgangsmåte hvor administrasjonen blir foretatt ved oral, inhalatorisk eller intranasal administrasjon eller enhver kombinasjon derav. I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen en slik fremgangs-  
30 måte hvor neuraminidase-inhibitoren er fremskaffet som en flytende farmasøytisk sammensetning og blir administrert oralt, mens carrageenan-forbindelsen er fremskaffet som en flytende oppløsning og blir administrert intranasalt, eventuelt ved spraying.

I et annet aspekt angår oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning som er egnet for profylaktisk eller terapeutisk applikasjon mot influensavirus-infeksjon og som omfatter en antiviral effektiv mengde av iota og/eller kappa carrageenan og en antiviralt effektiv mengde av en neuraminidase-inhibitor.

5 Den absolutte biotilgjengelighet av den aktive metabolitt av oralt administrert oseltamivir har blitt funnet å være omkring 80% i musemodellen. Den aktive metabolitten kan påvises i murint plasma innen 30 minutter etter administrasjon og når maksimal konsentrasjon etter 3 til 4 timer etter administrasjon av medikamentet. Den absolutte biotilgjengelighet av oralt administrert zanamivir har imidlertid blitt  
10 funnet å være svært lav, dvs. kun omkring 2% i gjennomsnitt. Etter intranasal applikasjon eller oral inhalering av zanamivir var et middel på 10 til 20% av den administrerte dosen systemisk absorbert med maksimale serumkonsentrasjoner generelt nådd innen 1 til 2 timer etter administrasjon.

Grunnet en høyere viskositet av en flytende oppløsning omfattende en neuraminidase-inhibitor sammen med iota og/eller kappa carrageenan i forhold til en slik flytende oppløsning uten en carrageenanforbindelse, er forsinkelsestiden av neuraminidase-inhibitoren til mukosa øket og derved er det systemiske opptak i kroppen forbedret.

Således gir intranasal administrasjon av en flytende oppløsning omfattende en  
20 neuraminidase-inhibitor sammen med iota og/eller kappa carrageenan ikke bare muligheten for direkte behandling av et individ med neuraminidaseinhibitoren, dvs. zanamivir eller den aktive metabolitt av oseltamivir i nesehulrommet som er hovedstedet for viral replikasjon, men tillater også å oppnå de nødvendige systemiske medikamentnivåer av neuraminidase-inhibitoren ved administrasjon av en lavere  
25 mengde av nevnte medikament.

I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen en slik farmasøytisk sammensetning som omfatter begge av en neuraminidase-inhibitor og iota- og/eller kappa-carrageenan tilpasset som en nesenspray.

I tilfellet med zanamivir er ingen oral formulering for tiden tilgjengelig, noe som  
30 resulterer i dårlig salg av medikamentet som for tiden trenger å bli inhalert. Inkluderingen av en anti-viral effektiv mengde av zanamivir i en nesensprayformulering omfattende iota og/eller kappa carrageenan resulterer i lokal og systemiske effekt av zanamivir i kombinasjon med den anti-virale effekt av iota- og/eller kappa-

carrageenan og derved i en dramatisk forbedring av den anti-influenza terapeutiske effekt av zanamivir.

I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen en slik farmasøytisk sammensetning hvor nevnte neuraminidase-inhibitor er zanamivir.

- 5 I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen en slik farmasøytisk sammensetning hvor nevnte neuraminidase-inhibitor er oseltamivir, spesielt oseltamivir-karboksyilat.

I et annet aspekt angår oppfinnelsen et sett av deler som er egnet for profylaktisk eller terapeutisk behandling av influensavirus-infeksjon omfattende en første be-  
holder omfattende en antiviral effektiv mengde av iota og/eller kappa carrageenan  
10 sammen med et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel og en andre beholder omfat-  
tende en antiviral effektiv mengde av en neuraminidase-inhibitor sammen med et  
farmasøytisk akseptabelt bæremiddel og fortrinnsvis et pakkeinnstikk inneholdende  
instruksjoner for en kombinert anvendelse av nevnte antiviralt effektive komponenter.

- 15 Effektive doseringsmengder av kombinasjoner av kappa- og/eller iota-carrageenan med neuraminidase-inhibitor i samsvar med foreliggende oppfinnelse, kan omfatte vanlige farmasøytiske doseringsenheter inneholdende kombinasjonen av neuraminidaseinhibitor ved en dose som typisk strekker seg fra 0,01-10 mg/kg/dag (oseltamivir) eller strekker seg fra 0,01-1 mg/kg/dag (zanamivir) og av carrageenan-  
20 polymer ved en dose fra 0,1-50 µg/kg/dag, fortrinnsvis fra 2-35 µg/kg/dag og mest foretrukket fra 8-25 µg/kg/dag.

Polymerdosene blir tilført intranasalt eller ved inhalering typisk fra 100-400 µl per applikasjon. For eksempel blir et kombinasjonsprodukt inneholdende kappa og iota carrageenan ved en konsentrasjon på 2400 µg/ml tilført tre ganger per dag ved å  
25 spraye 140 µl i hvert nesebor. Dette tilsvarer en daglig dose på 2016 µg/dag eller omkring 27 µg/kg/dag.

Foreliggende oppfinnelse blir videre illustrert ved de følgende figurer og eksempler uten å være begrenset til disse.



## KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Fig. 1 viser effekten av en kombinasjonsbehandling med iota-carrageenan og Tamiflu® på overlevelsen av mus infisert med influensavirus; antiviral behandling ble startet 2 dager etter infeksjon. Ordinatt = Overlevelse av mus i prosentandel; Abscisse = dager etter infeksjon.

Åpne rutersymboler = Negativ kontroll (placebo); behandlet intranasalt med 25 µl av 5% NaCl-oppløsning per nesebor, mørke firkanter = Behandlet med iota-carrageenan, mørke sirkler = Behandlet med TAMIFLU®, mørke trekkanter = Behandlet med en kombinasjon av iota-carrageenan og TAMIFLU®.

Fig. 2 viser effekten av en kombinasjonsbehandling med iota-carrageenan og Tamiflu® på vekten av mus infisert med influensavirus når behandling ble startet 1 dag etter infeksjon. Ordinatt = gjennomsnittsvekt av mus i gram, Abscisse = dager etter infeksjon.

Åpne sirkler = Negativ kontroll (placebo) behandlet med 25 µl av 0,5% NaCl per nesebor; Mørke firkanter = Behandlet med iota-carrageenan, Mørke sirkler = Behandlet med TAMIFUL®, Mørke trekkanter = Behandlet med en kombinasjon av iota-carrageenan og TAMIFLU®.

Fig. 3 viser effekten av en kombinasjonsbehandling med iota-carrageenan og oseltamivir på overlevelsen av mus infisert med influensavirus; antiviral behandling ble startet 2 dager etter infeksjon. Ordinatt = Overlevelse av mus i prosentandel; Abscisse = Dager etter infeksjon.

Mørke sirkler = Negativ kontroll (placebo); behandlet intranasalt med 25 µl av 0,5% NaCl-oppløsning per nesebor, Mørke firkanter = Behandlet med oseltamivir, mørke rutersymboler = behandlet med iota-carrageenan, mørke trekkanter = Behandlet med en kombinasjon av iota-carrageenan og oseltamivir.

Fig. 4 viser effekten av en kombinasjonsbehandling med iota-carrageenan, kappa-carrageenan og zanamivir på overlevelsen av mus infisert med influensavirus; antiviral behandling ble startet 2 dager etter infeksjon. Ordinatt = overlevelse av mus i prosentandel; abscisse = Dager etter infeksjon.

Mørke sirkler = negativ kontroll (placebo), behandlet intranasalt med 25 µl av 0,5% NaCl-oppløsning per nesebor; mørke firkanter = behandlet med zanamivir; mørke rutersymboler = behandlet med en kombinasjon av iota-carrageenan og kappa-carrageenan; mørke trekkanter = Behandlet med en kombinasjon av iota-carrageenan, kappa-carrageenan og zanamivir.

## EKSEMPLER

For at foreliggende oppfinnelse skal bli bedre forstått, er de følgende eksempler presentert. De skal imidlertid ikke bli tolket for å begrense oppfinnelsen på noen måte.

- 5 Eksempel 1: Synergistisk terapeutisk effekt av iota-carrageenan og TAMIFLU® på mus hvor behandling startet 48 timer etter infeksjon.

40 C57B16-mus ble infisert med en dødelig dose ( $10 \times LD_{50}$ ) av influensa A/PR/8/34-virus med intranasal instillasjon (i.n.) uten bedøvelse. Etter infeksjon av nesehulen sprer viruset seg i luftveiene og forårsaker til slutt dødelig lungebe-  
10 tennelse hos mus. Denne modellen etteraper den naturlige influensainfeksjon hos mennesker via luftveiene og som enkelte ganger forårsaker alvorlige tilstander.

Musene ble delt opp i fire grupper på 10 mus hver. 48 timer etter infeksjon ble musene behandlet to ganger daglig i.n. uten bedøvelse, hvor den første gruppen ble behandlet med en placebo (25  $\mu$ l 0,5% vandig NaCl-oppløsning per nesebor)  
15 som en negativ kontroll og den andre gruppen ble behandlet kun med 25  $\mu$ l per nesebor av en vandig iota-carrageenan-polymeroppløsning ved en konsentrasjon på 1200  $\mu$ g/ml. Gruppe tre og fire ble matet med 10 mg/kg/fag av TAMIFLU® per os hvor den tredje gruppen i tillegg mottok iota-carrageenan-polymer intranasalt ved den ovennevnte konsentrasjonen mens den fjerde gruppen mottok den intranasale  
20 placebo-behandlingen i tillegg til den orale Tamiflu®-administrasjonen. Behandlingen uten bedøvelse sikrer at carrageenan-polymeren som administreres, ikke når lungene og således tillater måling av den inhibitoriske effekten av polymeren på spredningen av viruset i luftveiene. Overlevelsen av dyrene ble bestemt daglig som en surrogat-parameter for helse. Forskjellen i antall overlevende dyr ble evaluert  
25 ved å bruke en log-rank-test.

Som vist i Figur 1, døde alle musene i den placebo-behandlede gruppen (åpne rutesymboler) innen 11 dager. Overlevelsen av musene var vesentlig forbedret når behandlet enten med iota-carrageenan (mørke firkanter, 4/10 = 4 overlevende av 10) eller TAMIFLU® (mørke sirkler, 3/10). Imidlertid når musene ble behandlet  
30 med iota-carrageenan i kombinasjon med TAMIFLU® (mørke trekenter), overlevde 6 av 10 dyr den dødelige influensavirus-infeksjonen.

Gitt den høye forutsigbarheten av musemodeller for utviklingen av anti-influensa-medikamenter, viser dette resultatet at den terapeutiske effekt av orale TAMIFLU®-doser kan bli vesentlig øket når gitt i kombinasjon med intranasal administrasjon av iota-carrageenan-doser selv i tilfeller hvor terapien starter kun 48 timer etter infeksjon. Dette er av spesiell viktighet siden intet terapeutisk regime for tiden synes å være tilgjengelig for slike tilfeller.

Eksempel 2: Synergistisk terapeutisk effekt av iota-carrageenan og TAMIFLU® hos mus hvor behandling starter 24 timer etter infeksjon.

Siden det er kjent for TAMUFLU® (oseltamivir-fosfat) at den terapeutiske effekt er best når behandling startes innen 24 timer etter opptreden av de første symptomer på infeksjon, ble det analysert hvorvidt den kombinerte behandling med iota-carrageenan kunne forbedre den terapeutiske effekt av TAMUFLU®. Siden behandlingen med TAMIFLU® allerede gir en stor grad av beskyttelse for dødelig utbrudd av sykdommen, ble den gjennomsnittlige dyrevekten brukt som en surrogatparameter for beregningen av dyrets helse. Dyrets vekt ble sammenlignet ved å bruke t-testen. Forsøket ble utført som beskrevet i Eksempel 1 hvor den eneste forskjellen var at behandlingen startet allerede 24 timer etter infeksjon.

Som vist i Figur 2, opplever alle dyrene et vekttap grunnet den dødelige influensavirus-infeksjonen. Selv om behandling med enten TAMIFLU® (mørke sirkler) eller iota-carrageenan (mørke firkanter) som eneste aktive ingrediens, allerede resulterte i en dramatisk økning i overlevelseshetsgrad (se Eksempel 1), klarte nevnte behandling, selv om den startet allerede 24 timer etter infeksjon, ikke å gi noen signifikant fordel med hensyn til vekttap i de første syv dagene. I motsetning til dette resulterte den kombinerte behandling med TAMUFLU® og iota-carrageenan (mørke trekkanter) i en synergistisk effekt som bestemt ved et vesentlig mindre vekttap i forhold til placebo-behandling (åpne sirkler) slik det kan bli sett i figuren fra dag 3 og videre ( $p_{\max} < 0,004$ ). I tillegg var kombinasjonen av TAMUFLU® og iota-carrageenan vesentlig bedre enn TAMIFLU® alene på dag 2, 3 og 4, noe som indikerer en terapeutisk overlegenhet av den kombinerte behandling i forhold til den enkle behandling med TAMIFLU® som det eneste aktive middel.

Eksempel 3: Synergistisk terapeutisk effekt av iota-carrageenan og oseltamivir i mus ved behandling som starter 48 timer etter infeksjon.

Infeksjonen av mus ble foretatt som beskrevet i Eksempel 1. Musene ble oppdelt i fire grupper på 10 mus hver. 48 timer etter infeksjon ble musene behandlet to ganger daglig i.n. uten bedøvelse, hvor den første gruppen ble behandlet med en placebo (25 µl 0,5% vandig NaCl-oppløsning per nesebor) som en negativ kontroll, den andre gruppen ble behandlet oralt med oseltamivir ved en dose på 5 mg/kg/dag, den tredje gruppen ble behandlet med 25 µl per nesebor med en vandig iota-carrageenan polymeroppløsning ved en konsentrasjon på 1200 µg/ml og den fjerde gruppen ble behandlet med en kombinasjon av iota-carrageenan og oseltamivir to ganger daglig, hvor oseltamivir ble administrert oralt ved en dose på 5 mg/kg/dag og den totale mengden av iota-carrageenan administrert intranasalt var 100 µl tilsvarende en mengde på 120 µg per dag. Overlevelsen av dyrene ble bestemt daglig som en surrogat-parameter for helse. Forskjellen i antallet overlevende dyr ble evaluert ved å bruke en log-rank-test.

Som vist i figur 3, var overlevelsen av musene vesentlig forbedret når behandlet med en kombinasjonsterapi omfattende intranasal administrasjon av iota-carrageenan og oral administrasjon av oseltamivir (6/10) i forhold til placebo (0/10), en behandling med oseltamivir alene (3/10) eller en behandling med iota-carrageenan alene (4/10). Dette resultatet viser at en behandling av mus 48 timer etter infeksjon med oseltamivir kan bli vesentlig forbedret når den kombineres med intranasal behandling med iota-carrageenan.

Eksempel 4: Synergistisk terapeutisk effekt av iota-carrageenan, kappa-carrageenan og zanamivir i mus med behandling som starter 48 timer etter infeksjon.

Forsøket ble utført som beskrevet i Eksempel 3 hvor forskjellen var at intranasalt administrert zanamivir (0,5 mg/kg/dag) ble brukt i stedet for oralt administrert oseltamivir, at en kombinasjon av iota-carrageenan og kappa-carrageenan ble brukt i stedet for iota-carrageenan alene (total mengde av carrageenan-polymer administrert intranasalt var 100 µl tilsvarende en mengde på 120 µg per dag), gruppestørrelsen var 20 mus per gruppe og zanamavir-konsentrasjonen i den benyttede vandige oppløsningen var 0,1 mg/ml tilsvarende 0,5 mg av aktivt medikament per 1 kg kroppsvekt (gjennomsnittlig vekt per mus omkring 20 g).

Som vist i Figur 4, var overlevelsen av mus vesentlig forbedret når behandlet med en trippel kombinasjon av iota-carrageenan, kappa-carrageenan og zanamivir (13/20) i forhold til behandling med zanamivir alene (7/20), en kombinasjon av

iota-carrageenan og kappa-carrageenan (3/20) eller placebo (5/20). Dette resultatet viser at en ellers ineffektiv intranasal behandling kan bli vesentlig forbedret med en blanding av kappa- og iota-carrageenan, noe som antyder et positivt terapeutisk utfall selv når behandlingen startes senere enn 48 timer etter infeksjon.

**P a t e n t k r a v**

1. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for anvendelse som et medikament i en kombinert profylaktisk eller terapeutisk behandling av t symptom, en tilstand eller en sykdom forårsaket av eller assosiert  
5 med en infeksjon av et influensa-virus eller forårsaket eller assosiert med en ko-  
infeksjon av et influensa-virus og minst et annet respiratorisk virus.
2. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for anvendelse som et medikament ifølge krav1, hvor influensa-viruset er influensa-  
virus A eller B og/eller hvor det respiratoriske virus er valgt fra gruppen bestående  
10 av rhinovirus, coronavirus og paramyxovirus.
3. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for anvendelse som et medikament ifølge krav 1, hvor neuraminidase-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av zanamivir, laninamivir, peramivir og oseltamivir.
4. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med enn neuraminidase-inhibitor  
15 for anvendelse som et medikament ifølge krav 1, hvor nevnte tilstand eller sykdom  
er valgt fra gruppen bestående av akutt bronkitt, rhinitt, sinusitt, krupp, akutt  
bronkiolitt, faryngitt, tonsillitt, laryngitt, trakeitt, astma og lungebetennelse.
5. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for anvendelse som et medikament ifølge krav 1, hvor iota- og/eller kappa-  
20 carrageenan blir tilført i en mengde på fra 0,1 – 50 µg/kg/dag, fortrinnsvis fra 2 –  
35 µg/kg/dag og mest foretrukket fra 8 – 25 µg/kg/dag.
6. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for anvendelse som et medikament ifølge krav 1, hvo administrasjon av nevnte medikament startes 24 timer eller mer etter infeksjon.
- 25 7. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for anvendelse som et medikament ifølge krav 1, hvor administrasjon av nevnte medikament startes 48 timer eller mer etter infeksjon.
8. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning eller et sett av deler som er eg-  
30 net for en kombinert profylaktisk eller terapeutisk behandling av et symptom, en

tilstand eller en sykdom forårsaket av eller assosiert med en infeksjon av et influensa-virus eller forårsaket eller assosiert med en ko-infeksjon av et influensa-virus og minst et annet respiratorisk virus.

9. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor  
5 for anvendelse som et medikament ifølge krav 1, hvor nevnte medikament er egnet for oral, inhalativ eller intranasal administrasjon eller enhver kombinasjon derav.
10. Iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med en neuraminidase-inhibitor for anvendelse som et medikament ifølge krav 1, hvor neuraminidase-inhibitoren er presentert som en flytende farmasøytisk sammensetning for oral administrasjon,  
10 mens carrageenan-komponenten er presentert som en flytende oppløsning for intranasal administrasjon.
11. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i profylaktisk eller terapeutisk behandling av et symptom, en tilstand eller en sykdom forårsaket av eller assosiert med en infeksjon av et influensavirus eller forårsaket eller assosiert med en ko-  
15 infeksjon av et influensa-virus og minst et annet respiratorisk virus, omfattede en antiviral effektiv mengde av iota- og/eller kappa-carrageenan og en antiviral effektiv mengde av en neuraminidase-inhibitor.
12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, hvor nevnte neuraminidase-inhibitor er valgt fra gruppen bestående av zanamivir, laninamivir, peramivir og  
20 oseltamivir.
13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 eller 12, tilpasset som en nese-spray.
14. Sett av deler for anvendelse i den profylaktiske eller terapeutiske behandling av et symptom, en tilstand eller en sykdom forårsaket av eller assosiert med en  
25 infeksjon av et influensa-virus eller forårsaket av en ko-infeksjon av et influensa-virus og minst et annet respiratorisk virus, omfattende en første beholder omfattende en antiviral effektiv mengde av iota- og/eller kappa-carrageenan sammen med et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel og en andre beholder omfattende en antiviral effektiv mengde av en neuraminidase-inhibitor sammen med et farmasøytisk  
30 akseptabelt bæremiddel samt instruksjoner for n kombinert anvendelse av nevnte antiviralt effektive komponenter.

15. Sett av deler ifølge krav 14, hvor neuraminidase-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av zanamivir og oseltamivir.



1 / 2

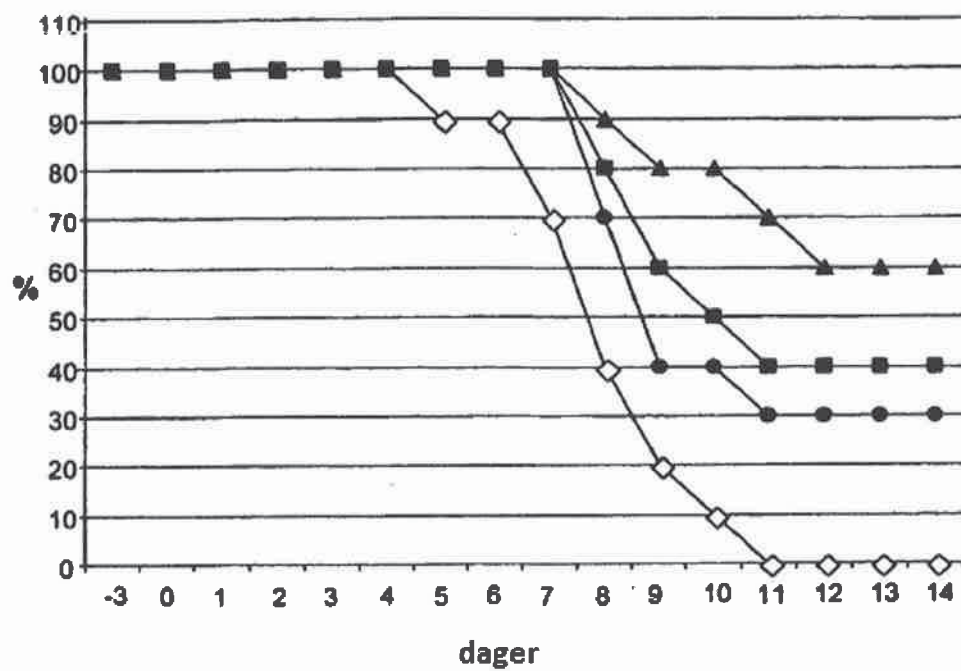


Fig 1

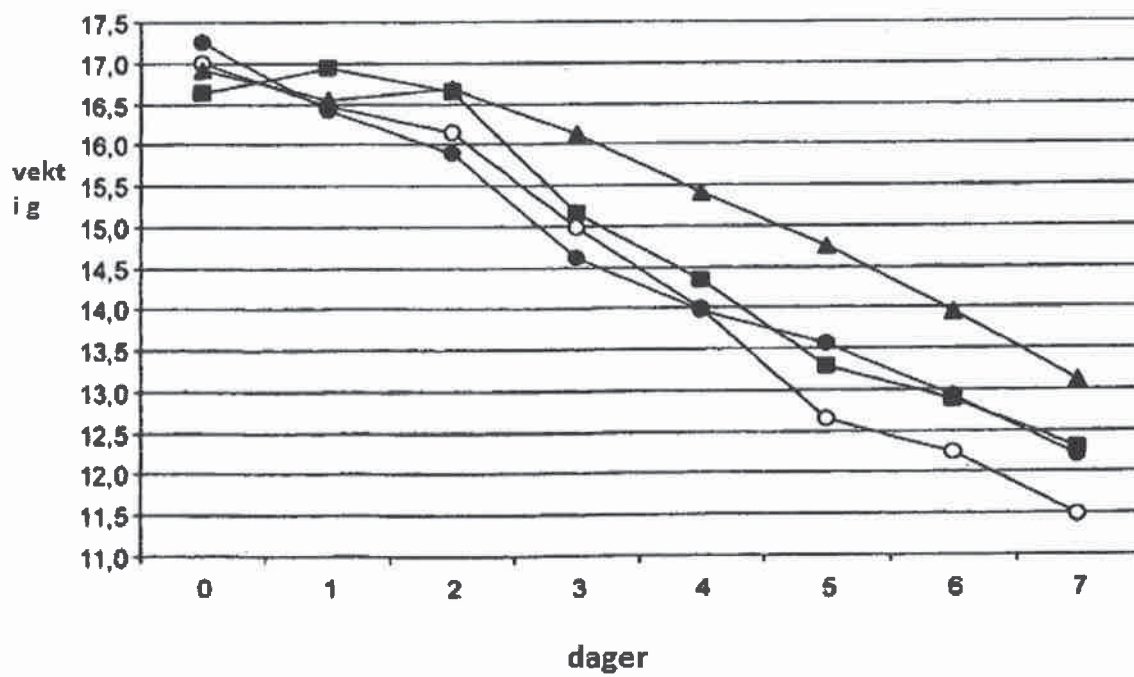


Fig 2

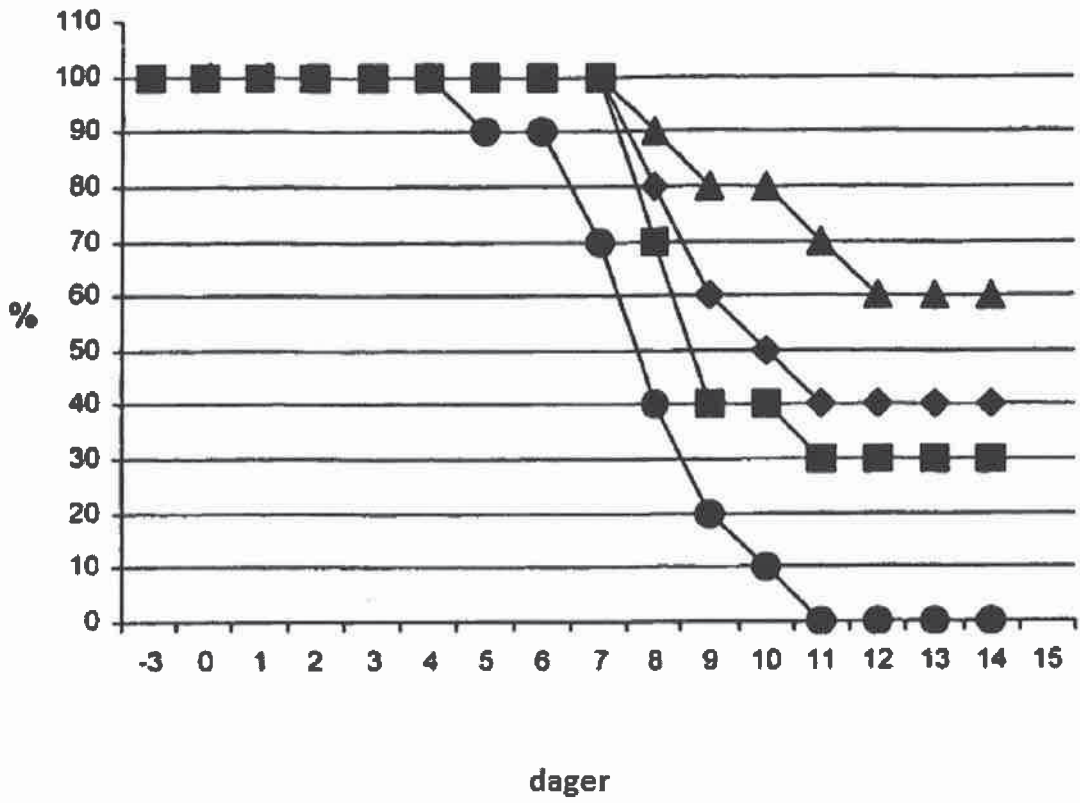


Fig 3

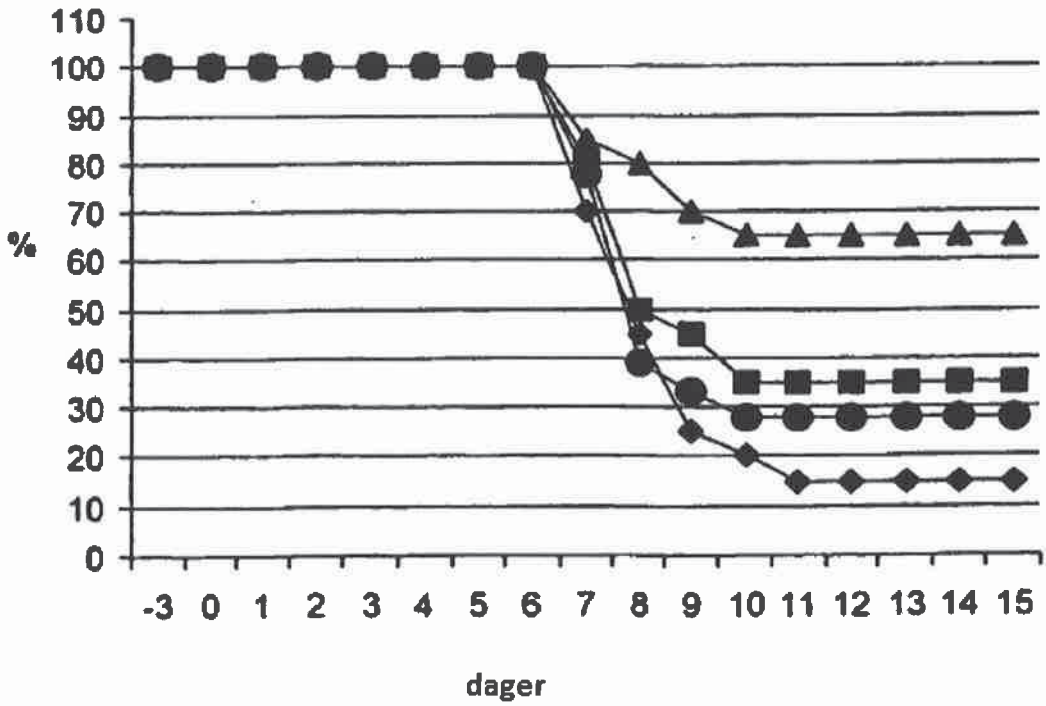


Fig 4