



(12) PATENT

(19) NO

(11) 333877

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/324 (2006.01)
A61K 36/76 (2006.01)
A61K 36/82 (2006.01)
A61K 36/87 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01)
A61K 31/726 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20056161	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.06.01 PCT/EP2004/05875
(22)	Inng.dag	2005.12.23	(85)	Videreføringsdag	2005.12.23
(24)	Løpedag	2004.06.01	(30)	Prioritet	2003.06.27, IT, MI03A001311
(41)	Alm.tilgj	2005.12.23			
(45)	Meddelt	2013.10.07			
(73)	Innehaver	Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20132 MILANO, Italia			
(72)	Oppfinner	Ezio Bombardelli, Via Gabetta, 13, IT-27027 GROPELLO CAIROLI, Italia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Formuleringer for behandling av artritt-tilstander og anvendelse av en kombinasjon derav
(56)	Anførte publikasjoner	CHRUBASIK S. ET AL., "Treatment of rheumatic pain with herbal medicine in Europe", Pain Digest, vol. 8, no. 4, 1998, s. 231-236 ZHAO J. ET AL., "Anti-tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent", Carcinogenesis, vol. 20, no. 9, 1999, s. 1737-1745 US 5629351 A US 20020010168 A1 US 4870061 A EP 0864580 A2
(57)	Sammendrag	

Foreliggende oppfinnelse vedrører formuleringer omfattende kombinasjoner av analgetikum/anti-inflammatoriske, immunmodulerende og bruskjenoppbyggende midler for behandlingen av revmatoid artritt og mer generelt av artritt-tilstander.

OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse vedrører formuleringer omfattende kombinasjoner av analgetikum/anti-inflammatoriske, immunmodulerende og bruskgjenoppbyggende midler for behandlingen av revmatoid artritt og mer generelt av artritt-tilstander, og den vedrører også anvendelse av en kombinasjon derav.

Kombinasjonen av disse midlene, som virker gjennom ulike virkemekanismer, reduserer smerte og forebygger progresjonen av artikulasjonsskader.

TEKNOLOGISK BAKGRUNN

Revmatoid artritt er en kronisk degenerativ lidelse som påvirker en stor andel av de eldre ved å forårsake alvorlige problemer for pasienter. Revmatoid artritts patogenese og artritt-tilstander gjelder først immunsystemet og deretter inflammatoriske tilstander som bryter ned de intra-artikulære overflatene forårsakende deformeringsskader som er irreversible og smertefulle.

Fra teknikkens stand skal også følgende dokumenter kort nevnes: CHRUSABIK S. ET AL., «Treatment of Rheumatic Pain with Herbal Medicine in Europe», Pain Digest, vol. 8, no. 4, 1998, s. 231-236; ZHAO J. ET AL., «Anti-tumor promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent», Carcinogenesis, vol. 20, no. 9, 1999, s. 1737-1745; US 5629351 A; US 20020010168 A1; US 4870061 A; og EP 0864580 A2.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse vedrører sammensetninger omfattende en kombinasjon av aktive prinsipper i stand til å indusere spesielt effektive terapeutiske effekter uten vesentlige bivirkninger selv etter langvarige behandlinger.

De farmasøytiske formuleringene ifølge oppfinnelsen omfatter:

- ren saligenin eller derivater derav eller ekstrakter inneholdende dem valgt fra saligenin-anrikt *Salix rubra*-ekstrakt,

- vesentlig ren boswellin-syre eller et semi-syntetisk derivat derav eller et boswellin-syre-anrikt *Boswellia serrata*-ekstrakt,
- procyanidiner fra *Vitis vinifera* eller fra *Camellia sinensis* eller rhein eller lipofile derivater derav,
- 5 - N-acetyl-glukosamin,
- glukuronsyre eller glukuronolakton.

Eksempler på saligeninderivater omfatter eddik- eller smørestere, mens eksempler på boswellin-syrederivater omfatter farmasøytisk akseptable salter eller estere.

Formuleringene ifølge oppfinnelsen vedrører fortrinnsvis:

- 10 - *Salix rubra*-ekstrakt inneholdende 25 vekt% saligenin,
- *Boswellia serrata*-ekstrakt inneholdende 20 vekt% boswellin-syre,
- procyanidiner fra *Vitis vinifera* eller fra *Camellia sinensis* valgfritt kompleksert med fosfolipider eller rhein eller lipofile derivater derav,
- N-acetyl-glukosamin,
- 15 - glukuronsyre eller glukuronolakton.

Salix rubra-ekstraktet, *Boswellia serrata*-ekstraktet, procyanidiner, N-acetylglukosamin, glukuronsyre eller glukuronolakton er foretrukket til stede i formuleringene i henholdsvis 2:1:1:1:1-vektforhold.

- 20 Formuleringene vil inneholde typisk 100 til 500 mg av 25 % *Salix*-ekstrakt, 50 til 150 mg procyanidiner valgfritt i form av komplekser med fosfolipider, 20 til 200 mg *Boswellia serrata*-ekstrakt, 10 til 500 mg hver av glukosamin og glukuronsyre eller glukuronolakton.

Proantocyanidinene fra *Vitis vinifera* kan oppnås ifølge det som er beskrevet i GB-A-1541469 eller FR-A-2092743

eller i EP 348781, mens de tilsvarende fosfolipidkompleksene er kjent fra US 4.963.527, *Camellia sinensis*-ekstrakter er for eksempel beskrevet i EP 814823.

Boswellia og boswellin-syre kan fremstilles ifølge kjente fremgangsmåter og er kommersielt tilgjengelig så vel som de saligenin-anrikede *Salix rubra*-ekstraktene.

- 5 Formuleringene vil være i form av myke eller harde gelatinkapsler, tabletter eller andre former passende for oral administrasjon. Foretrukket er kapslene inneholdende *Enothera biennis*-olje som bærer.

- 10 Procyanidinene fra *Vitis vinifera* eller *Camellia sinensis* utøver anti-radikal påvirkning og inhiberer proteoglykaner-hydrolyserende metall-proteaser, de interagerer også synergistisk med cyklooksigenase 2 (COX-2) som inhiberer komponenter til stede i *Salix*- og *Boswellia*-ekstrakter.

Som et alternativ til proantocyanidiner, kan visse antrakinoner, hovedsakelig rhein eller lipofile derivater derav slik som diacerhein, anvendes, som reduserer celleproliferasjon og stimulerer proteoglykansynteser.

- 15 N-acetyl-glukosamin, glukuronsyre eller glukuronolakton, som kan vurderes som byggesteinene i bindevevet, kompletterer den terapeutiske profilen til formuleringene ifølge oppfinnelsen, idet de promoterer resyntesene av proteoglykaner i leddene, som er en viktig restitusjonsprosess som, sammen med de ovennevnte faktorene kan medvirke til en symptomatisk bedring.

- 20 Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan administreres for vedvarende bruk, i en eller repeterte daglige administrasjoner, til det oppnås bedring eller lindring av symptomene.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse av en kombinasjon av:

- 25 - ren saligenin eller derivater derav eller ekstrakter inneholdende dem valgt fra saligenin-anriket *Salix rubra*-ekstrakt,
- vesentlig ren boswellin-syre eller et semi-syntetisk derivat derav eller et boswellin-syre-anriket *Boswellia serrata*-ekstrakt,

- procyanidiner fra *Vitis vinifera* eller fra *Camellia sinesnis* eller rhein eller lipofile derivater derav,

- N-acetyl-glukosamin,

- glukuronsyre eller glukuronolakton

- 5 for fremstilling av farmasøytiske, næringslegemidler eller dietetiske sammensetninger for behandlingen av revmatoid artritt og artritt-tilstander.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel I – Fremstilling av cellulose-kapsler

Hver kapsel inneholder:

<i>Salix rubra</i> -ekstrakt (25 % i saligenin)	200 mg
<i>Boswellia serrata</i> -ekstrakt (20 % i boswellin-syre)	100 mg
Grønn te-ekstrakt (70 % i procyanidiner)	100 mg
N-acetyl-glukosamin	100 mg
Glukuronolakton	100 mg
<i>Enothera biennis</i> -olje <i>q.s. til</i>	700 mg

10

Eksempel II – Fremstilling av kapsler

Hver kapsel inneholder:

<i>Salix rubra</i> -ekstrakt (25 % i saligenin)	200 mg
<i>Boswellia serrata</i> -ekstrakt (20 % i boswellin-syre)	100 mg
Diacerhein	100 mg
N-acetyl-glukosamin	100 mg
Glukuronolakton	100 mg
<i>Enothera biennis</i> -olje <i>q.s. til</i>	700 mg

15

Formuleringen i eksempel I, når administrert til pasienter som lider av revmatoid artritt eller artritt-tilstander, viste konsistente kliniske resultater når det gjelder smertereduksjon, bedre mobilitet i de skadede lemmene, biopsiundersøkelse av leddene og følelse av velvære.

Patentkrav

1. Formuleringer omfattende:

- ren saligenin eller derivater derav eller ekstrakter inneholdende dem valgt fra saligenin-anrikt *Salix rubra*-ekstrakt,

5 - vesentlig ren boswellin-syre eller et semi-syntetisk derivat derav eller et boswellin-syre-anrikt *Boswellia serrata*-ekstrakt,

- procyanidiner fra *Vitis vinifera* eller fra *Camellia sinensis* eller rhein eller lipofile derivater derav,

- N-acetyl-glukosamin,

10 - glukuronsyre eller glukuronolakton.

2. Formuleringer ifølge krav 1 omfattende:

- *Salix rubra*-ekstrakt inneholdende 25 vekt% av saligenin,

- *Boswellia serrata*-ekstrakt inneholdende 20 vekt% boswellin-syre,

15 - procyanidiner fra *Vitis vinifera* eller fra *Camellia sinensis* valgfritt kompleksert med fosfolipider eller rhein eller lipofile derivater derav,

- N-acetyl-glukosamin,

- glukuronsyre eller glukuronolakton.

20 3. Formuleringer ifølge krav 1, hvori *Salix rubra*-ekstraktet, *Boswellia serrata*-ekstraktet, procyanidiner, N-acetyl-glukosamin, glukuronsyre eller glukuronolakton er til stede i henholdsvis 2:1:1:1:1-vektforhold.

4. Formuleringer ifølge krav 2 inneholdende 100 til 500 mg av 25 % *Salix rubra*-ekstrakt, 50 til 150 mg procyanidiner eventuelt i form av kompleksert med fosfolipider, 20 til 200 mg *Boswellia serrata*-ekstrakt og 10 til 500 mg hver av glukosamin, glukuronsyre eller glukuronolakton.

5. Formuleringer ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 i form av kapsler inneholdende *Enothera biennis*-olje som bærer.

6. Anvendelse av en kombinasjon av:

5 - ren saligenin eller derivater derav eller ekstrakter inneholdende dem valgt fra saligenin-anrikt *Salix rubra*-ekstrakt,

- vesentlig ren boswellin-syre eller et semi-syntetisk derivat derav eller et boswellin-syre-anrikt *Boswellia serrata*-ekstrakt,

- procyanidiner fra *Vitis vinifera* eller fra *Camellia sinesnis* eller rhein eller lipofile derivater derav,

10 - N-acetyl-glukosamin,

- glukuronsyre eller glukoronolakton

for fremstilling av farmasøytiske, næringslegemidler eller dietetiske sammensetninger for behandlingen av revmatoid artritt og artritt-tilstander.