

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 017626

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.01.30

(21) Номер заявки
201000678

(22) Дата подачи заявки
2008.11.10

(51) Int. Cl. A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТАГОНИСТЫ
БРАДИКИНИНА И ГИАЛУРОНОВУЮ КИСЛОТУ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) MI2007 A002225

(32) 2007.11.23

(33) IT

(43) 2010.12.30

(86) PCT/EP2008/009451

(87) WO 2009/065507 2009.05.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИСТИТУТО ЛУЗО ФАРМАКО
ДИТАЛИЯ С.п.А. (IT)

(56) GERWIN N. ET AL.: "Intraarticular drug delivery in osteoarthritis" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 2, 20 May 2006 (2006-05-20), pages 226-242, XP024892183, ISSN: 0169-409X [retrieved on 2006-05-20], page 232, left-hand column, line 8 - page 239, right-hand column, line 48

WO-A-03103671
WO-A-2006040004

(72) Изобретатель:
Маджи Карло Альберто, Джулиани
Сандро, Куартара Лаура (IT)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(57) Описаны фармацевтические композиции, содержащие в качестве активных ингредиентов смесь полимера гиалуроновой кислоты с антагонистом брадикининового рецептора B2. Установлено, что указанные композиции особенно эффективны в лечении дегенеративных заболеваний суставов, таких как остеоартрит, с использованием внутрисуставных инъекций.

017626 B1

017626 B1

017626

B1

Область изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активных ингредиентов смесь полимера гиалуроновой кислоты с антагонистом брадикининового рецептора B2. Установлено, что указанные композиции особенно эффективны в лечении дегенеративных заболеваний суставов, таких как остеоартрит, с использованием внутрисуставных инъекций.

Предшествующий уровень техники

Остеоартрит (ОА), также известный как дегенеративное заболевание суставов, представляет собой болезненное прогрессирующее дегенеративное поражение суставов. Основными патофизиологическими характеристиками ОА являются деструкция и утрата суставного хряща, гипертрофия, воспаление синовиальной мембраны и последующее опухание сустава. Эти эффекты порождают такие симптомы, как боль, тугоподвижность и утрата функции. Высокая заболеваемость ОА среди пожилого населения, ассоциированная с ожидаемым увеличением средней продолжительности жизни, указывает на то, что количество пациентов, страдающих этим расстройством, вероятно будет значительно увеличиваться в ближайшем будущем. Пациенты с ОА считают ослабление боли очень важным для их качества жизни.

В настоящее время нет лекарственных средств, останавливающих развитие этого расстройства. Существующие виды лечения направлены главным образом на ослабление болевых симптомов и восстановление функции сустава. Для лечения боли при остеоартрите повсеместно прописывают парацетамол и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID). Однако длительное применение указанных лекарственных средств может сопровождаться значительными побочными действиями, особенно на уровне желудочно-кишечного тракта (язвы) и агрегации тромбоцитов. Внутрисуставная инъекция кортикостероидов ослабляет ассоциированные воспаление и боль, но их используют редко вследствие того, что их действие продолжается короткое время. Таким образом, существует очевидная необходимость в новых терапевтических агентах, которые ослабляют боль и воспаление, ассоциированные с остеоартритом.

Брадикинин (БК) является одним из кининов, семейства небольших пептидов (8-11 аминокислот), происходящих из предшественников с высокой молекулярной массой (кининогенов) в результате воздействия ферментов с пептидазной активностью (калликреинов). Образование кининов активируется в различных обстоятельствах, включая воспалительные, ишемические и иммунные процессы или бактериальные и вирусные инфекции.

Фармакологически охарактеризованы два кининовых рецептора: рецептор B1, который в нормальных условиях экспрессируется в минимальной степени, но экспрессия которого индуцируется приведенными выше стимулами, и рецептор B2, который экспрессируется конститутивно многими типами клеток. Брадикинин посредством стимуляции рецептора B2 является одним из наиболее важных медиаторов воспаления и боли и вовлечен в высвобождение провоспалительных и гипералгезических медиаторов.

Продemonстрировано, что брадикинин (БК) участвует в патофизиологии ОА на различных уровнях. Давно известно, что кинины высвобождаются в синовиальную жидкость больных ОА. Кроме того, у этих пациентов рецептор B2 обнаружен в клетках, выстилающих синовиальную полость, фибробластах, и эндотелиальных клетках кровеносных сосудов.

Многие исследования с использованием различных доклинических моделей указывают на то, что БК при введении внутрисуставным путем индуцирует экстравазацию плазмы и аккумуляцию нейтрофилов в синовиальной мембране крысы более эффективно, чем другие медиаторы воспаления, такие как вещество Р, гистамин и пептид, ассоциированный с геном кальцитонина. Кроме того, БК уменьшает содержание протеогликанов в суставном хряще и генерирует высвобождение простагландинов в мышечных моделях ОА.

Установлено, что некоторые антагонисты брадикининового рецептора B2 эффективны в ингибировании воспалительных событий и гипералгезии в различных животных моделях синовита.

После своего высвобождения БК возбуждает и сенсибилизирует сенсорные нервные волокна, которые иннервируют суставную капсулу.

Клиническая значимость БК продемонстрирована на фазе II клинического испытания, проводимого на 58 пациентах с симптоматическим ОА колена, в котором однократное внутрисуставное введение антагониста рецептора B2 икатибанта (90 мкг/1 мл) ослабляло интенсивность боли в колене в большей степени по сравнению с плацебо (55 пациентов). Недавно Sanofi-Aventis сообщила, что у пациентов с ОА колена внутрисуставная инфузия икатибанта (3 инъекции × 500 мкг с интервалом в одну неделю) индуцирует сильный анальгезирующий ответ, продолжающийся в течение вплоть до 3 месяцев после лечения, и при таком существенном анальгезирующем эффекте наблюдаются незначительные побочные эффекты или они отсутствуют.

Многие антагонисты брадикининового рецептора B2 описаны в литературе.

В EP 370453 описаны некоторые соединения пептидной структуры, действующие в качестве антагонистов брадикинина, и указанные соединения включают соединение, определенное как икатибант. Икатибант также составляет предмет патента EP 1594520, где описано его применение в профилактике и лечении остеоартрита.

В WO 03103671 описана группа очень мощных непептидных антагонистов брадикинина. Выбор

особенно активных антагонистов описан в WO 2006040004, включая соединение MEN16132; кроме того, установлено, что эти антагонисты обладают высокой эффективностью в профилактике и лечении остеоартрита, особенно при внутрисуставных лечених колена.

Гиалуронат (также известный как гиалуроновая кислота или гиалуронат) представляет собой несulfатированный гликозаминогликан, широко распространенный в эндотелиальной, соединительной, эпителиальной и нервной тканях. Он является одним из главных компонентов внеклеточного матрикса и вносит значительный вклад в пролиферацию и миграцию клеток. В среднем у человека массой 70 кг имеется 15 г гиалуронана в организме, треть которого обменивается (разрушается и синтезируется) каждые сутки.

Гиалуронат является одним из главных компонентов синовиальной жидкости и увеличивает ее вязкость. Совместно с лубрицином он является одним из основных смазывающих веществ компонентов жидкости. Гиалуронат также является важным компонентом суставного хряща, где его обнаруживают в качестве выстилки каждой клетки (хондроцитов).

Гиалуронат давно используют для лечения ОА колена (Puhl W., Scharf P. (1997), Ann. Rheum. Dis. 56 (7): 637-40.) Указанное лечение, известное как вискоасплементарная терапия, состоит из серии инъекций в коленный сустав, предназначенных для увеличения вязкости содержащихся в нем жидкостей, смазывающих и поддерживающих сустав и вследствие этого создающих анальгезирующий эффект. Также постулируется, что гиалуронат оказывает благоприятное биохимическое действие на хрящевые клетки. Первым продуктом такого типа, выпущенным на рынок, был Hylan G-F 20 (Synvisc®), который поставляется Genzyme, начиная с 1998 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) продлило разрешение на применение Hylan GF-20 в качестве лечения боли при ОА в тазобедренном суставе в 2002 г. и в голеностопном и плечевом суставе в 2007 г. Другие поставляемые на рынок продукты включают Ostenil® (TRB CHEMEDICA), Suplasyn® (MERCKLE RECORDATI) и GO-ON® (ROTTAPHARM).

Мета-анализ 18 рандомизированных клинических испытаний подтвердил клиническую пользу Hylan G-F 20 и этого класса повышающих вязкость средств, что позволило сделать вывод, что повышающие вязкость средства превосходят плацебо и что многие из них более эффективны по сравнению со стероидами в лечении боли, ассоциированной с ОА колена (Positive Synvisc Data Published by Cochrane Collaboration Source, Press Release 2005, May 05, Genzyme Corp).

Структурно гиалуронат представляет собой полимер, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц N-ацетилглюкозамина и глюкуроната натрия. Гиалуронат, используемый для лечения ОА, обычно экстрагируют из петушиных гребешков и можно выделить фракции с различными средними молекулярными массами в диапазоне от 0,5 до 10 млн Да. Эффект повышения вязкости варьируется в зависимости от молекулярной массы и плотности (Gomis et al., Arthritis & Rheumatism, 2004, 50: 314-326).

Предложено много способов лечения остеоартрита, включая применение антагонистов ВК или гиалуроновой кислоты.

В WO 03063799 также предложено применение фармацевтических композиций, содержащих множество хондропротекторных средств, включая ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ММП) (брадикинин ингибирует продуцирование ММП), однако нет никакого упоминания относительно применения гиалуроновой кислоты.

Тем не менее, существует неудовлетворенная необходимость в эффективном лечении дегенеративных заболеваний суставов, таких как остеоартрит.

Описание изобретения

В настоящее время неожиданно обнаружено, что фармацевтические композиции, содержащие в качестве активных ингредиентов:

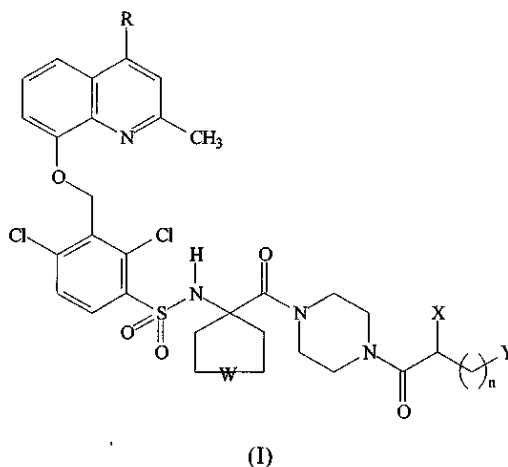
- а) гиалуроновую кислоту;
- б) антагонист брадикининового рецептора В2;

демонстрируют неожиданную эффективность в лечении дегенеративных заболеваний суставов, таких как, без ограничения им, остеоартрит.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим антагонист брадикининового рецептора В2, где предпочтительными являются следующие:

- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH (B10056),
- 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 (икатибант),
- 4-[2-[[[3-(3-бром-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-илоксиметил)-2,4-дихлорфенил]метилкарбамоил]метилкарбамоилвинил]-N,N-диметилбензамид (FR167344),
- 3-(6-ацетиламино-пиридин-3-ил)-N-[[2,4-дихлор-3-(2-метилхинолин-8-илоксиметил)фенил]метилкарбамоил]метилакриламид (FR173657 или FK3657),
- 1-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхинолин-8-илоксиметил)бензолсульфонил]пирролидин-2-карбоновой кислоты [3-(4-карбамоилолбензоиламино)пропил]амид (LF160687, анатибант),
- 4-(4-[1-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхинолин-8-илоксиметил)бензолсульфонил]пирролидин-2-карбонил]пиперазин-1-карбонил)бензамидин (LF160335),

2-[5-(4-цианобензоил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил]-N-[2,4-дихлор-3-(2-метилхинолин-8-илоксиметил)фенил]-N-метилацетамид,
или одно из соединений, описанных в WO 2006/04004, имеющих общую формулу (I)



где R представляет собой атом водорода или метил;

W представляет собой простую связь или атом O;

n равно 3, 4;

X представляет собой атом водорода или аминогруппу $-NR_1R_2$, где R_1 и R_2 независимо друг от друга могут представлять собой атом водорода или группу, выбранную из метила, этила, н-пропила, изопропила;

Y представляет собой четвертичный аммоний $(-NR_3R_4R_5)^+A^-$, где R_3 , R_4 , R_5 независимо друг от друга могут представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, н-пентил, и A^- представляет собой анион фармацевтически приемлемой кислоты; фармацевтически приемлемые соли, энантимеры и их энантиомерные смеси.

Для целей данного изобретения фармацевтически приемлемая кислота представляет собой кислоту, выбранную из соляной, бромисто-водородной, фосфорной, карбоновой, уксусной, серной, трифторуксусной, метансульфоновой, янтарной, малеиновой, яблочной, малоновой, лимонной, этилендиаминтетрауксусной кислоты; когда анион несет два или более отрицательных заряда, тогда A^- должен быть дробной величиной.

Среди соединений общей формулы (I) особенно предпочтительным является следующее соединение: (4-(S)-амино-5-(4-{4-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхинолин-8-илоксиметил)бензолсульфониламино]-тетрагидропиран-4-карбонил}пиперазин-1-ил)-5-оксепентил)триметиламмоний в солевой форме с ионами, формально происходящими из кислоты, выбранной из соляной, уксусной, серной, трифторуксусной, метансульфоновой, янтарной и этилендиаминтетрауксусной кислот; дигидрохлорид хлорида представляет собой соединение, определенное как MEN16132 (MW (молекулярная масса) 871,5).

Используемая гиалуроновая кислота имеет среднюю молекулярную массу от 0,5 до 10 млн Да и предпочтительно от 4 до 9 млн Да; абсолютно предпочтительна гиалуроновая кислота со средней MW от 5 до 8 млн Да сама по себе или в формах натриевой или калиевой соли.

Композиции по изобретению содержат количество антагониста брадикинина на дозу от $5,7 \times 10^{-5}$ до $2,3 \times 10^{-2}$ ммоль (что в случае MEN16132 соответствует приблизительно количеству от 0,05 до 20 мг), предпочтительно от $1,1 \times 10^{-4}$ до $1,1 \times 10^{-2}$ ммоль (что в случае MEN16132 соответствует приблизительно количеству от 0,1 до 10 мг) и еще более предпочтительно от $2,9 \times 10^{-4}$ до $5,7 \times 10^{-3}$ ммоль (которое в случае MEN16132 соответствует приблизительно количеству от 0,25 до 5 мг).

Указанные композиции также содержат гиалуроновую кислоту в количестве от 1 до 100 мг и предпочтительно 5-20 мг на дозу.

Фармацевтические композиции по данному изобретению также могут содержать один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель/эксципиент.

Предпочтительными являются жидкие и полутвердые фармацевтические формы, подходящие для местного введения, такие как растворы, кремы, гели или трансдермальные пластыри; в частности формы, подходящие для внутрисуставной или интрабурсальной инъекции, такие как растворы, и для трансдермального применения, такие как полутвердые формы типа кремов или гелей и трансдермальные пластыри. Фармацевтическая форма также может состоять из формы, где некоторые или все компоненты присутствуют в сухой форме, возможно лиофилизированной, для повторного разведения их водным раствором или другим подходящим разбавителем перед использованием.

Предпочтительной является также фармацевтическая композиция по изобретению, где антагонист брадикинина находится в твердой форме, выбранной из кристаллической, аморфной или лиофилизированной, подлежащей растворению перед применением в растворе, содержащем гиалуроновую кислоту,

для приготовления внутрисуставного или интрабурсального инъекционного раствора.

Указанные композиции можно изготавливать способами, хорошо известными в уровне техники, используя известные эксципиенты, такие как связывающие вещества, разрыхлители, наполнители, стабилизаторы, разбавители и красители. Они также могут включать формы с задержанным или замедленным высвобождением, изготавливаемые с использованием подходящих полимеров, известных в фармацевтической технологии.

Фармацевтически приемлемые носители/эксципиенты, такие как растворители, консерванты, такие как антиоксиданты и/или хелатирующие агенты и антимикробные средства, регуляторы изотоничности и буферные системы, предпочтительны для изготовления жидких форм, подходящих для инъекционного применения.

В качестве растворителя предпочтительна вода, возможно с сорастворителями, такими как гликоли или полиспирты, например этиленгликоль.

Также можно использовать консерванты или хелатирующие агенты, предпочтительно эдетат натрия и метабисульфит натрия, и антимикробные средства, предпочтительно бензиловый спирт.

В качестве регуляторов изотоничности особенно предпочтительны хлорид натрия или маннит.

Предпочтительные буферные системы могут представлять собой смесь солей для фосфатного и цитратного буфера, предпочтительно в форме натриевых или калиевых солей.

В данном изобретении, особенно при описании соединений с пептидной структурой, использованы следующие сокращения для некоторых неприродных аминокислот:

NaI представляет собой нафтил-аланин;

NMePhe представляет собой N-метилфенилаланин;

Oic представляет собой октагидроиндол-2-карбоновую кислоту;

Hyp представляет собой гидроксипролин;

Igl представляет собой аминокислоту инданкарбоновую кислоту;

Cpg представляет собой 1-аминоциклопентанкарбоновую кислоту;

Tic представляет собой 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту;

F5F представляет собой пентафторфенилаланин.

Типичными примерами композиций по данному изобретению являются следующие.

1. Гиалуриновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой от 0,5 до 10 млн Да, 5-20 мг, MEN16132 0,25-5 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), 0,1н. HCl сколько необходимо до pH 4,5, вода сколько необходимо до 1 мл.

2. Гиалуриновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой от 0,5 до 10 млн Да, 5-20 мг, MEN16132 0,25-5 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), 0,1н. HCl сколько необходимо до pH 6, вода сколько необходимо до 1 мл.

3. Гиалуриновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой от 0,5 до 10 млн Да, 5-20 мг, MEN16132 0,25-5 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), фосфатный буфер (pH 6-8), вода сколько необходимо до 1 мл.

4. Гиалуриновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой от 0,5 до 10 млн Да, 5-20 мг, MEN16132 0,25-5 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), цитратный буфер (pH 6-8), вода сколько необходимо до 1 мл.

5. Быстро приготовленный препарат, получаемый путем растворения MEN16132 0,25-5 мг в лиофилизированной форме, с раствором гиалуриновой кислоты, натриевой соли (средняя молекулярная масса от 0,5 до 10 млн Да, 5-20 мг), с фосфатным буфером в физиологическом растворе (0,9% NaCl), вода сколько необходимо до 1 мл.

6. Гиалуриновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой от 0,5 до 10 млн Да, 5-20 мг, икатибант (MW 1304,5) 0,37-6,5 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), фосфатный буфер (pH 6-8), вода сколько необходимо до 1 мл.

Фармацевтические композиции по изобретению полезны в профилактике и лечении воспалительных, аутоиммунных, травматических и дегенеративных заболеваний суставов, таких как остеоартрит и посттравматический остеоартрит, дегенеративный остеоартрит (гонит, спондилоартрит); спондилеза, синовита, теносиновита, бурсита, ушибов, растяжений, смещений и подвывихов и заболеваний суставов, вызванных такими изменениями развития, как остеохондрит и дисплазия.

Доза может варьироваться в соответствии с возрастом и общим состоянием здоровья пациента, природой и тяжестью заболевания или расстройства и способом и путем введения. В случае внутрисуставного применения у взрослого пациента-человека применение фармацевтических композиций по изобретению может включать еженедельную дозу (в виде однократного введения) антагониста брадикинина в количестве от $2,9 \times 10^{-4}$ до $5,7 \times 10^{-3}$ ммоль (что в случае MEN16132 соответствует приблизительно 0,25-5 мг) и от 5 до 20 мг гиалуриновой кислоты.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение более подробно.

Пример 1.

Гиалуроновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой 6 млн Да, 10 мг, MEN16132 0,5 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), 0,1н. HCl сколько необходимо до pH 4,5, вода сколько необходимо до 1 мл. Этот раствор помещают в 2,25-мл шприцы для предварительного заполнения.

Пример 2.

Гиалуроновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой 6 млн Да, 10 мг, MEN16132 0,5 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), содержащем фосфатный буфер (Na_2HPO_4 0,16 мг, NaH_2PO_4 0,04 мг), вода сколько необходимо до 1 мл. Этот раствор вносят в 2,25-мл шприцы для предварительного заполнения.

Пример 3.

Гиалуроновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой 6 млн Да, 10 мг, MEN16132 0,2 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), 0,1 н. HCl сколько необходимо до pH 4,5, вода сколько необходимо до 1 мл. Этот раствор вносят в 2,25-мл шприцы для предварительного заполнения.

Пример 4.

Гиалуроновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой 6 млн Да, 10 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), содержащем фосфатный буфер (Na_2HPO_4 0,16 мг, NaH_2PO_4 0,04 мг), вода сколько необходимо до 1 мл. MEN16132 в лиофилизированной форме растворяют, используя раствор, описанный выше.

Пример 5.

Гиалуроновая кислота, натриевая соль, со средней молекулярной массой 6 млн Да, 10 мг, икатибант 0,5 мг, в физиологическом растворе (0,9% NaCl), содержащем фосфатный буфер (Na_2HPO_4 0,16 мг, NaH_2PO_4 0,04 мг), вода сколько необходимо до 1 мл. Этот раствор вносят в 2,25-мл шприцы для предварительного заполнения.

Биологическая активность.

Активность MEN16132, икатибанта и гиалуроновой кислоты измеряли в экспериментальной модели остеоартрита, индуцированного внутрисуставной (в.с.) инъекцией моноидацетата (MIA) натрия, который ингибирует гликолиз в хондроцитах, тем самым вызывая повреждение и гибель этих клеток с последующей дегенерацией суставной поверхности очень похоже на остеоартрит человека.

MIA (1 мг/25 мкл) инъецировали во внутрисуставное пространство правого колена крысы, одновременно в левое колено вводили 25 мкл физиологического раствора в качестве внутреннего контроля.

Введение MIA вызывает боль, затрудненность при ходьбе и неспособность поддерживать массу на лапе, соответствующей обработанному колену; соответственно, масса тела переносится главным образом на левую лапу в степени, прямо пропорциональной ощущаемой боли. Этот эффект сохраняется в течение многих недель. Дисбаланс в массе, приходящейся на обе несущие массу лапы, оцениваемый неинвазивным способом с использованием теста на ограничение функции, является мерой боли, вызванной повреждением сустава (остеоартритом), индуцированным MIA.

Задача данного теста состояла в оценке защитного эффекта антагонистов брадикининового рецептора B2 в отношении экспериментального остеоартрита и в установлении эффекта совместного введения с гиалуроновой кислотой.

Через семь суток после обработки MIA инъецировали исследуемые соединения, и тест повторяли в различные моменты времени для измерения обезболивающего эффекта и его продолжительности.

MEN16132 и икатибант, в дозе 3 мкг/25 мкл в.с, ослабляли боль, вызываемую остеоартритом на 55% и 40% соответственно; максимальный ингибирующий эффект наблюдался через 3 суток после введения соединений. Никакого дополнительного существенного увеличения ингибирующего эффекта не наблюдалось при дозе 10 мкг/25 мкл в.с. Антиноцицептивный эффект длился в течение более одной недели для обоих соединений.

Введение гиалуроновой кислоты (молекулярная масса 6 млн Да, 50 мкг/25 мкл в.с.) обеспечивало умеренный антиноцицептивный эффект, ослабляющий болевой ответ на 16%.

Совместное введение MEN16132 или икатибанта с гиалуроновой кислотой существенно усиливало антиноцицептивный ответ у крыс, у которых остеоартрит был индуцирован с использованием MIA. MEN16132 или икатибант (3 мкг/25 мкл в.с.) и гиалуроновая кислота (50 мкг/25 мкл) ослабляли боль, измеряемую как дисбаланс массы тела между необработанной лапой и обработанной лапой, на 72% и 65% соответственно. На основании непосредственного наблюдения за двигательной активностью двигательное поведение крыс, обработанных MEN16132 или икатибантом и гиалуроновой кислотой, не отличалось от поведения контрольных животных, не страдающих остеоартритом. Эффект двух антагонистов рецептора B2 после однократного введения вместе с гиалуроновой кислотой также был более продолжительным, в некоторых случаях в течение более двух недель.

Проводили морфологические и гистологические тесты для получения дополнительного подтверждения неожиданной эффективности комбинации с гиалуроновой кислотой в ослаблении симптомов и поражения, вызываемого остеоартритом. Через 14 суток после лечения комбинацией MEN16132 или ика-

тибанта и гиалуроновой кислоты наблюдалось существенное уменьшение (более 50%) повреждения на суставной поверхности колена, характеризующееся уменьшением потери хондроцитов, гликозаминогликанового матрикса и экспонирования подсуставной кости с гораздо более лучшими результатами по сравнению с введением только одного из В2-антагонистов или гиалуроновой кислоты.

Кроме того, комбинация особенно интересна с точки зрения применения, поскольку антагонисты кининового рецептора В2 достигают антиноцицептивного эффекта медленно, но с большей продолжительностью, тогда как гиалуроновая кислота с высокой молекулярной массой (6 млн Да) или ее соль обеспечивают максимальный эффект через несколько часов после введения. Таким образом, комбинация, описанная в данном изобретении, проявляет быстрый и длительный эффект благодаря комплементарному и усиливающему действию этих двух классов соединений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активных ингредиентов смесь:

а) гиалуроновой кислоты или ее солей, выбранных из солей натрия и калия,

б) антагониста брадикининового рецептора В2,

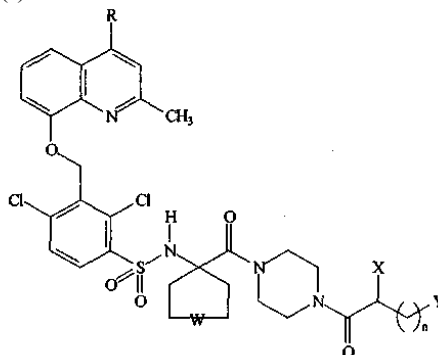
вместе с фармацевтически приемлемыми носителями и эксципиентами, где

гиалуроновая кислота находится в полимерной форме со средней MW (молекулярная масса) от 0,5 до 10 млн Да и

антагонист брадикининового рецептора В2 выбран из

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (икатибант) или

соединения общей формулы (I)



(I),

где R представляет собой атом водорода или метил;

W представляет собой простую связь или атом O;

n равно 3, 4;

X представляет собой атом водорода или аминогруппу $-NR_1R_2$, где R_1 и R_2 независимо друг от друга могут представлять собой атом водорода или группу, выбранную из метила, этила, n-пропила, изопропила;

Y представляет собой четвертичный аммоний $(-NR_3R_4R_5)^+A^-$, где R_3 , R_4 , R_5 независимо друг от друга могут представлять собой метил, этил, n-пропил, изопропил, бутил, изобутил, n-пентил, и A^- представляет собой анион фармацевтически приемлемой кислоты;

их фармакологически приемлемых солей, энантиомеров и энантиомерных смесей.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где антагонист брадикинина представляет собой соединение общей формулы (I) (4-(S)-амино-5-(4-{4-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхинолин-8-илоксиметил)бензолсульфониламино]тетрагидропиран-4-карбонил}пиперазин-1-ил)-5-оксопентил)триметиламмоний в солевой форме с ионами, формально происходящими из кислоты, выбранной из соляной, уксусной, серной, трифторуксусной, метансульфоновой, янтарной и эдетовой кислот.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где соединение (4-(S)-амино-5-(4-{4-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхинолин-8-илоксиметил)бензолсульфониламино]тетрагидропиран-4-карбонил}пиперазин-1-ил)-5-оксопентил)триметиламмоний находится в форме дигидрохлорида хлорида (MEN16132).

4. Фармацевтическая композиция по пп.1-3, где количество гиалуроновой кислоты на дозу составляет 1-100 мг.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, где количество гиалуроновой кислоты на дозу составляет 5-20 мг.

6. Фармацевтическая композиция по пп.1-5, где средняя MW гиалуроновой кислоты находится в диапазоне от 4 до 9 млн Да.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где средняя MW гиалуроновой кислоты находится в диапазоне от 5 до 8 млн Да.

8. Фармацевтическая композиция по пп.1-3, где количество антагониста брадикининового рецептора составляет от $5,7 \times 10^{-5}$ до $2,3 \times 10^{-2}$ ммоль на дозу, что в случае MEN16132 соответствует количеству от 0,05 до 20 мг на дозу.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где количество антагониста брадикининового рецептора составляет от $1,1 \times 10^{-4}$ до $1,1 \times 10^{-2}$ ммоль на дозу, что в случае MEN16132 соответствует количеству от 0,1 до 10 мг на дозу.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где количество антагониста брадикининового рецептора составляет от $2,9 \times 10^{-4}$ до $5,7 \times 10^{-3}$ ммоль на дозу, что в случае MEN16132 приблизительно соответствует количеству от 0,25 до 5 мг на дозу.

11. Фармацевтическая композиция по пп.1-10 в форме внутрисуставного или интрабурсального инъекционного раствора или в трансдермальной форме, выбранной из крема, геля или пластыря.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где антагонист брадикинина находится в твердой форме, выбранной из кристаллической, аморфной или лиофилизированной, подлежащей растворению перед применением в растворе, содержащем гиалуроновую кислоту, для приготовления внутрисуставного или интрабурсального инъекционного раствора.

13. Фармацевтическая композиция по пп.1-12, дополнительно содержащая буфер, выбранный из фосфата или цитрата.

14. Фармацевтическая композиция по пп.1-13, дополнительно содержащая хлорид натрия в качестве регулятора изотоничности.

15. Фармацевтическая композиция по пп.1-14, дополнительно содержащая эдетат натрия в качестве консерванта и хелатирующего агента.

16. Применение гиалуроновой кислоты вместе с антагонистом брадикининового рецептора B2 для изготовления фармацевтической композиции по п.1 для профилактики и лечения воспалительных, аутоиммунных, травматических и дегенеративных заболеваний суставов, таких как остеоартрит и посттравматический остеоартрит, дегенеративный остеоартрит, спондилез, синовит, теносиновит, бурсит, ушибы, растяжения, смещения и подвывихи, и заболеваний суставов, вызванных изменениями развития, таких как остеохондрит и дисплазия.

17. Применение по п.16 антагониста брадикининового рецептора B2 MEN16132 вместе с гиалуроновой кислотой для изготовления фармацевтических композиций для профилактики и лечения воспалительных, аутоиммунных, травматических и дегенеративных заболеваний суставов, таких как остеоартрит и посттравматический остеоартрит, дегенеративный остеоартрит, спондилез, синовит, теносиновит, бурсит, ушибы, растяжения, смещения и подвывихи, и заболеваний суставов, вызванных изменениями развития, таких как остеохондрит и дисплазия.

18. Применение по п.16 или 17, где дегенеративный остеоартрит представляет собой гонит или спондилоартрит.

19. Применение по п.17 антагониста брадикининового рецептора B2 MEN16132 вместе с гиалуроновой кислотой для изготовления фармацевтических композиций, подходящих для лечения остеоартрита и посттравматического остеоартрита.

