



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I448292 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：097142981

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 11 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/728 (2006.01)

A61K38/16 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2007/11/23 義大利

MI2007A2225

(71)申請人：盧索義大利藥品股份有限公司 (義大利) ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S. P. A. (IT)

義大利

(72)發明人：瑪基 卡洛 亞伯特 MAGGI, CARLO ALBERTO (IT)；朱利亞尼 山德洛 GIULIANI, SANDRO (IT)；奎亞塔拉 蘿拉 QUARTARA, LAURA (IT)

(74)代理人：李品佳

(56)參考文獻：

Advanced Drug Delivery Reviews, Vol.58 ,no.2, pages226-242, 2006。

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

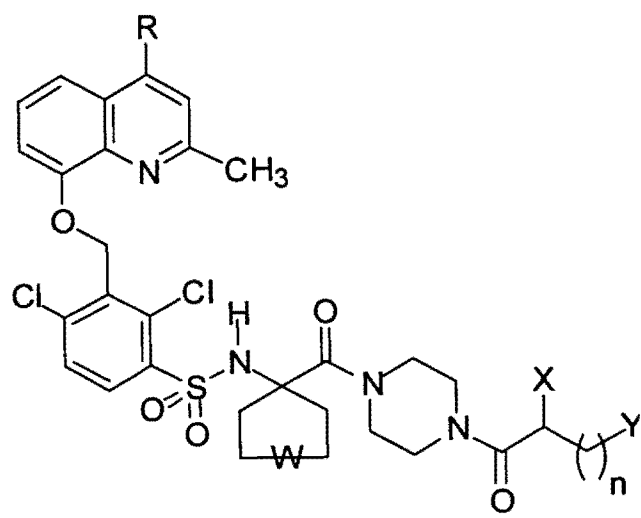
含血管舒緩激肽拮抗劑及玻尿酸之醫藥組成物及其等之使用

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING BRADYKININ ANTAGONISTS AND HYALURONIC ACID, AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明揭露醫藥組成物，其含有作為主成分之一由一玻尿酸聚合物及一血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑組成之混合物。所述之醫藥組成物已被證實利用關節內注射對治療退化性關節炎，如骨關節炎，特別有效。

Disclosed are pharmaceutical compositions containing, as the active ingredients, a mixture of a hyaluronic acid polymer with a bradykinin B2 receptor antagonist. Said compositions have proved especially effective in the treatment of degenerative joint diseases such as osteoarthritis using intra-articular injections.



(I)

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97142981

A61K 31/728 (2006.01)

※申請日：97.11.7

※IPC 分類：A61K 38/16 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/496 (2006.01)

含血管舒緩激肽拮抗劑及玻尿酸之醫藥組成物及其等之使用

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING

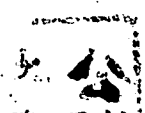
BRADYKININ ANTAGONISTS AND HYALURONIC ACID,

AND USES THEREOF

A61P 19/02 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明揭露醫藥組成物，其含有作為主成分之一由一玻尿酸聚合物及一血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑組成之混合物。所述之醫藥組成物已被證實利用關節內注射對治療退化性關節炎，如骨關節炎，特別有效。



三、英文發明摘要：

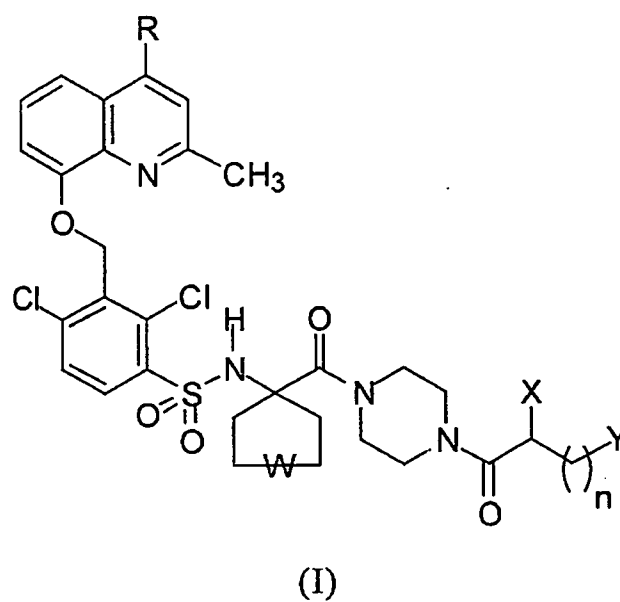
Disclosed are pharmaceutical compositions containing, as the active ingredients, a mixture of a hyaluronic acid polymer with a bradykinin B2 receptor antagonist. Said compositions have proved especially effective in the treatment of degenerative joint diseases such as osteoarthritis using intra-articular injections.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥組成物，其含有作為主成份之一由一玻尿酸聚合物及一血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑組成之混合物。該組成物已被證實利用關節內注射治療退化性關節炎，如骨關節炎，特別有效。

【先前技術】

骨關節炎(OA)，亦稱為退化性關節炎，係為一相當疼痛且愈來愈嚴重之關節退化性疾病。骨關節炎之主要病理生理特徵係關節軟骨破壞及流失、滑膜增厚及發炎，及隨之發生之關節腫脹。該等作用所產生之症狀如疼痛、僵硬及功能喪失。骨關節炎於年長族群中具偏高發生率，其與平均預期壽命增加有關，顯示罹患該病症之患者人數於不久的將來可能大幅增加。骨關節炎(OA)患者認為疼痛減輕對其生活品質非常重要。

目前無法取得任何可遏止該病症繼續惡化之藥物。現有之治療方式主要設計為減少疼痛之症狀及重新恢復關節功能。對乙醯氨基酚(Paracetamol)及非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)被廣泛開立於治療骨關節炎之疼痛。然而，長期使用前述藥物可能會伴隨主要之不良副作用，尤其於腸胃系統(潰瘍)及血小板凝集方面。於關節內注射皮質類固醇會降低相關之發炎及疼痛，但其等鮮少被使用，因其作用係為短暫。因此，目前對於可降低與骨關節炎相關之疼痛及發炎之新治療藥有明確之需求。

血管舒緩激肽(BK)係激肽家族之一員，該家族係一群小分子之胜肽(8 至 11 個氨基酸)，其由高分子量之前驅物質(激肽原)經由具胜肽水解酶活性之酵素(激肽釋放酶 kallikreins)作用產生。激肽之形成可於不同情形下被活化，包含發炎、缺血及免疫過程或細

菌性及病毒性感染。

二激肽受體已於藥理學上表現其特徵：B1 受體，其於正常情況下具極少量表現，然而其表現會受到上述列舉之刺激誘發，及 B2 受體，其本質上係由多種細胞類型所表現。血管舒緩激肽，經由刺激 B2 受體，係為發炎及疼痛最重要媒介之一，且與促發炎及痛覺過敏之媒介之釋放相關。

目前已證明血管舒緩激肽(BK)參與於不同層面之骨關節炎之病理生理學中。

長久以來已知激肽被釋出進入罹患骨關節炎病患之關節滑液中。此外，於該等病患中，B2 受體已被發現於內襯於滑液腔之細胞、纖維母細胞及血管之內皮細胞中。

許多以臨床前之模型所進行之研究指出，血管舒緩激肽，當以關節內之路徑給藥時，會誘發血漿外滲及嗜中性白血球於大鼠滑液膜內累積，其較其他發炎媒介如物質 P、組織胺及與降血鈣素相關之胜肽來得更有效果。此外，血管舒緩激肽還會降低關節軟骨內蛋白聚醣之含量及促成骨關節炎之老鼠模型中前列腺素之釋出。

一些血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑已被證實於各種動物滑膜炎模型中可有效抑制發炎現象及痛覺過敏。

於其釋出後，血管舒緩激肽激發且使受神經支配之關節囊之感覺神經纖維變敏感。

血管舒緩激肽於臨床上之重要性已於針對 58 名罹患膝蓋症狀性骨關節炎患者所進行之第二期臨床試驗證實，其中以關節內方式單次施予 B2 受體拮抗劑 icatibant (90 微克/ 1 毫升)所降低膝蓋疼痛之強度超過安慰劑達到之效果(55 名患者)。Sanofi-Aventis 最近所發表之報告指出於罹患膝蓋骨關節炎之患者身上以關節內滲

透方式給予 icatibant (一週分別 3x500 微克注射)，會誘發強烈之止痛反應，其於治療後繼續持續三個月之久，且該明顯之止痛效果只具有微不足道或完全不具副作用。

於文獻中已有許多血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑之敘述。

歐洲專利案 EP370453 描述一些具胜肽構造之化合物，其等之作用係血管舒緩激肽之拮抗劑，且所述之化合物包含該定義如 icatibant 之化合物。Icatibant 亦構成歐洲專利案 EP1594520 之主題，其中揭露其使用於骨關節炎之預防及治療。

世界專利案 WO03103671 描述一群非常強而有力之非胜肽類血管舒緩激肽拮抗劑。於世界專利案 WO2006040004 中揭露篩選特別強效之拮抗劑，包含化合物 MEN16132；同時該等拮抗劑被證實對於骨關節炎之預防及治療，尤其於膝蓋關節內之治療上具相當強之效果。

玻尿酸(hyaluronan)(亦稱為 hyaluronic acid 或 hyaluronate)係為一不具硫元素之糖胺聚醣，其廣佈於內皮組織、結締組織、表皮組織及神經組織中。其為細胞外基質主要之構成物之一，且對於細胞之增生及遷移有很明顯之貢獻。平均而言，一位體重 70 公斤之人士其體內所具有之玻尿酸為 15 公克，其中之三分之一於每天當中會被代謝掉(被分解及合成)。

玻尿酸係關節滑液主要之構成物之一，且其黏稠度增加。與潤滑素(lubricin)一起，其為該潤滑液組成物中主要之潤滑劑之一。玻尿酸亦為關節軟骨之一重要組成物，其中其被發現為每一細胞之襯墊(軟骨細胞)。

長久以來，玻尿酸被使用於治療膝蓋之骨關節炎(Puhl W；Scharf P (1997). *Ann. Rheum Dis.* **56** (7): 637-40)。所述之治療，又稱為黏彈性補充療法，係將一系列之注射物注入膝關節中，其被

設計用以提高包含於其中之液體黏稠度，潤滑並且支撐關節，且因而產生止痛效果。因此也有人提出假設認為玻尿酸對軟骨細胞具有利之生化作用。Hylan GF- 20 (Synvisc®)係首批上市之該類產品，其自 1998 年以來一直為 Genzyme 所經銷。歐洲藥品局(EMA)於 2002 年更將 Hylan G-F 20 之許可擴及至治療腕關節骨關節炎之疼痛上，並於 2007 年將許可擴及至治療踝關節及肩關節之骨關節炎之疼痛上。市場上之其他產品還包含 Ostenil® (TRB CHEMEDICA)、 Suplasyn® (MERCKLE RECORDATI) 及 GO-ON®(ROTTAPHARM)。

針對 18 種以隨機方式進行臨床試驗所做之統合分析證實 Hylan G-F 20 於臨床上之優點及該類物質之黏彈性補充療法，並得到下列結論：黏彈性補充療法優於安慰劑療法，且該等物質中有許多物質於治療與膝蓋骨關節炎相關之疼痛上較類固醇更有效(由 Cochrane Collaboration Source 所發表 Synvisc 之正面數據，Press Release 2005，2005 年 5 月，Genzyme 公司)。

於結構上，玻尿酸係為一由 N-乙醯葡萄糖胺及葡萄糖醛酸鈉構成之雙糖經過不斷重複所組成之聚合物。被使用於治療骨關節炎之玻尿酸通常萃取自雞冠花(coxcomb)，且由此可分離出不同平均分子量之分割部分，範圍由 50 萬至 1000 萬道爾頓。其等之黏彈性補充療法之效果彼此不同，端視分子量及濃度而定(Gomis et al, Arthritis & Rheumatism, 2004, 50:314-326)。

目前已提出許多用於治療骨關節炎之方法，包含使用血管舒緩激肽拮抗劑或玻尿酸。

世界專利案 WO03063799 亦提出使用含多種保護軟骨藥物，包含基質金屬蛋白水解酶(MMP)抑制劑(血管舒緩激肽抑制基質金屬蛋白水解酶之產生)之醫藥組成物，但卻未提到使用玻尿酸。

然而，對於有效治療退化性關節炎，例如骨關節炎之需求一直都未被滿足。

【發明內容】

目前令人意外地發現含下列主成分之醫藥組成物：

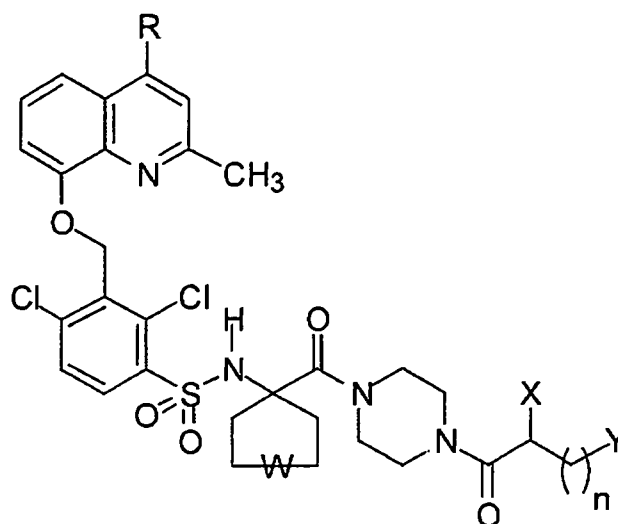
- a) 玻尿酸
- b) 一血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑

於治療退化性關節炎，例如但不侷限於骨關節炎上顯現令人驚訝之療效。

本發明係關於含一血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑之醫藥組成物，較偏好下列拮抗劑：

- 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 (Icatibant)
- 4-[2-[[[3-(3-溴-2-甲基-咪唑[1.2-a]吡啶-8-基 氧甲基)-2,4-二氯-苯基]-甲基-胺基甲鹽基]-甲基)-胺基甲鹽基]-乙烯基]-N, N-二甲基-苯甲鹽胺，(FR167344)
- 3-(6-乙鹽胺基-吡啶-3-基)-N-([2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯基]-甲基-胺基甲鹽基)-甲基)-丙烯鹽胺，(FR173657 或 FK3657)
- 1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯磺鹽基]-吡咯烷-2-羧基酸 [3-(4-胺基甲鹽基-苯甲鹽氮基)-丙基]-鹽胺，(LF160687，Anatibant)
- 4-(4-[1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯磺鹽基]-吡咯烷-2-羧基]-哌嗪-1-羧基)-苯甲脒，(LF160335)
- 2-[5-(4-氰基-苯甲鹽基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-N-[2,4-二氯-3-(2-

甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯基]-N-甲基-乙醯胺，或於世界專利案 WO2006/04004 中所述之化合物其中之一，具通式(I)



(I)

其中

- R 係氫或甲基
- W 代表一單鍵或一氧原子
- $n = 3, 4$
- X 係氫或一-NR₁R₂ 之胺基，其中 R₁ 及 R₂ 可彼此相互無關為氫或一由甲基、乙基、正丙基及異丙基組成之組群，
- Y 係一四級胺(-NR₃R₄R₅)⁺A⁻，其中 R₃、R₄ 及 R₅ 可彼此相互無關為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及正戊基且 A⁻為製藥上可被接受酸類之陰離子；

藥理學上可被接受之鹽類、鏡像異構物及其等鏡像異構物之混合物。

就本發明之目的而言，製藥上可被接受之酸類係為一酸，其選自於氫氯酸、氫溴酸、磷酸、碳酸、醋酸、硫酸、三氟乙酸、甲基硫酸(methansulphuric acid)、丁二酸、順丁烯二酸、羥基丁二酸、丙二酸、檸檬酸及乙二胺四乙酸；其中該陰離子帶有二或更多之負電荷，A⁻係一部分數值。

於通式(I)之化合物中，下列化合物尤其受偏好：(4-(S)-氨基-5-(4-{4-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯磺醯基氨基]-四氫-吡喃-4-羰基}-哌嗪-1-基)-5-氧-戊基)-三甲基-銨，與形式上源自於一選自氫氯酸、醋酸、硫酸、三氟乙酸、甲基磺酸、丁二酸及乙二胺四乙酸之酸類之離子結合成鹽類之形式；氯化物二氫氯酸即為被定義為 MEN16132 之化合物(平均分子量 871.5)。

所使用之玻尿酸之平均分子量介於 50 萬至 1000 萬道爾頓之間，且較佳介於 400 萬至 900 萬道爾頓之間；絕佳玻尿酸之平均分子量介於 500 萬至 800 萬道爾頓之間，如同於鈉鹽或鉀鹽之形式。

根據本發明之醫藥組成物每一劑量所含有之血管舒緩激肽拮抗劑之含量介於 5.7×10^{-5} 至 2.3×10^{-2} 毫莫耳(其於 MEN16132 之情形中，相當於約 0.05 至 20 毫克之含量)，較佳介於 1.1×10^{-4} 至 1.1×10^{-2} 毫莫耳(其於 MEN16132 之情形中，相當於約 0.1 至 10 毫克之含量)，甚至更佳介於 2.9×10^{-4} 至 5.7×10^{-3} 毫莫耳(其於 MEN16132 之情形中，相當於約 0.25 至 5 毫克之含量)。

所述之化合物亦含玻尿酸，其每一劑量所含之玻尿酸含量介於 1 至 100 毫克，且較佳介於 5 至 20 毫克。

根據本發明之醫藥處方亦可包含一或更多於製藥上可接受之載體/賦形劑。

適用於局部給藥之液體及半固體之劑型，如溶液、乳霜、凝膠或經皮吸收之貼布較佳；尤其是適合於關節內或滑液囊內注射之劑型，如溶液，及經皮吸收之塗敷，例如半固體劑型，如乳霜或凝膠及經皮吸收之貼布。藥物之劑型亦可包含一劑型，其中所有組成份中之一些或全部皆以乾燥之形式存在，儘可能以冷凍乾燥之方式乾燥，然後於使用前與水溶液或其他載體重新再組成。

所述之處方可用目前技術水準中已習知之方法，利用已知之賦形劑，如黏合劑、崩散劑、充填劑、安定劑、稀釋劑及染劑加以製造。其亦可包含延遲或緩釋劑型，其由製藥技術上所熟悉之適當聚合物製成。

製藥上可接受之載體/賦形劑，如溶劑、防腐劑如抗氧化劑及/或螯合劑及抗菌劑、等張性調節劑，及緩衝系統皆偏好用於製備適合注射用之液體劑型。

水較佳作為溶劑，儘可能與共溶劑如二醇類或多元醇如乙二醇一起使用。

防腐劑或螯合劑亦可被使用，較佳為乙二胺四乙酸鈉及焦亞硫酸鈉，及使用抗菌劑，較佳為苯甲醇。

氯化鈉或甘露醇尤佳作為等張性調節劑。

較佳之緩衝系統可為作為磷酸及檸檬酸緩衝液之鹽類複合物，較佳以鈉或鉀鹽之形式。

於本發明中，尤其於敘述具一胜肽結構之化合物時，使用下列一些非自然氨基酸之縮寫：Nal = 萘基-丙氨酸；NMePhe = N-甲基-苯基丙氨酸；Oic = 八氫吡啶-2-羧酸；Hyp = 羥基脯氨酸；Igl = 氨基茛羧酸；Cpg = 1-氨基環戊烷羧酸；Tic = 1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸；F5F = 五氟苯基丙氨酸。

【實施方式】

根據本發明之典型處方範例如下：

1. 鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量介於 50 萬至 1000 萬道爾頓之間，含量介於 5 至 20 毫克，MEN-16132 0.25 至 5 毫克，溶於生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以 0.1 N HCl 將 pH 值調整至 4.5，以水調整至 1 毫升。

2. 鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量介於 50 萬至 1000 萬道爾頓之間，含量介於 5 至 20 毫克，MEN-16132 0.25 至 5 毫克，溶於生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以 0.1 N HCl 將 pH 值調整至 6，以水調整至 1 毫升。
3. 鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量介於 50 萬至 1000 萬道爾頓之間，含量介於 5 至 20 毫克，MEN-16132 0.25 至 5 毫克，溶於生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以磷酸緩衝液將 pH 值調整至 6 至 8，以水調整至 1 毫升。
4. 鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量介於 50 萬至 1000 萬道爾頓之間，含量介於 5 至 20 毫克，MEN-16132 0.25 至 5 毫克，溶於生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以檸檬酸緩衝液將 pH 值調整至 6 至 8，以水調整至 1 毫升。
5. 利用將鈉鹽形式之玻尿酸(平均分子量介於 50 萬至 1000 萬道爾頓之間，含量介於 5 至 20 毫克)溶於生理食鹽水(0.9 % NaCl)磷酸緩衝液所形成之溶液溶解 0.25 至 5 毫克冷凍乾燥形式之 MEN-16132，以水調整至 1 毫升。
6. 鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量介於 50 萬至 1000 萬道爾頓之間，含量介於 5 至 20 毫克，icatibant (分子量 1304.5) 0.37 至 6.5 毫克，溶於生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以磷酸緩衝液將 pH 值調整至 6 至 8，以水調整至 1 毫升。

根據本發明之醫藥組成物可使用於預防及治療發炎、自體免疫、外傷及退化性關節炎，如骨關節炎、外傷後骨關節炎、退化性骨關節炎(膝關節炎、脊椎關節炎)；椎關節病變、滑膜炎、肌腱滑膜炎、滑液囊炎、挫傷、扭傷、脫臼及關節錯位等病症，及用於由發育上之變化所引起之關節病症，如骨軟骨炎及發育不全。

本醫藥組成物之劑量可依據病患年齡及健康上之一般狀況、

該疾病或病症之特性及嚴重度，及給藥之路徑及類別而改變。以成年人類病患關節內之使用為例，使用根據本發明之醫藥組成物可給予一為期一週之血管舒緩激肽拮抗劑之劑量(以單次給藥之方式)，其含量介於 2.9×10^{-4} 至 5.7×10^{-3} 毫莫耳(其於 MEN16132 之情形中，相當於約 0.25 至 5 毫克之含量)及介於 5 至 20 毫克之玻尿酸。

下列範例更加詳細說明本發明：

範例 1

鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量為 600 萬道爾頓，含量為 10 毫克，MEN16132 0.5 毫克，溶於生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以 0.1N HCl 將 pH 值調整至 4.5，以水調整至 1 毫升。將此溶液裝入預先充填之 2.25 毫升之注射針筒中。

範例 2

鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量為 600 萬道爾頓，含量為 10 毫克，MEN16132 0.5 毫克，溶於含磷酸緩衝液(0.16 毫克之磷酸氫二鈉及 0.04 毫克之磷酸二氫鈉)之生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以水調整至 1 毫升。將此溶液裝入預先充填之 2.25 毫升之注射針筒中。

範例 3

鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量為 600 萬道爾頓，含量為 10 毫克，MEN16132 0.2 毫克，溶於生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以 0.1N HCl 將 pH 值調整至 4.5，以水調整至 1 毫升。將此溶液裝入預先充填之 2.25 毫升之注射針筒中。

範例 4

鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量為 600 萬道爾頓，含量為 10 毫克，溶於含磷酸緩衝液(0.16 毫克之磷酸氫二鈉及 0.04 毫克之磷

酸二氫鈉)之生理食鹽水中(0.9 % NaCl)，以水調整至 1 毫升。將冷凍乾燥形式之 MEN16132 以上述溶液加以溶解。

範例 5

鈉鹽形式之玻尿酸，平均分子量為 600 萬道爾頓，含量為 10 毫克，icatibant 0.5 毫克，溶於含磷酸緩衝液(0.16 毫克之磷酸氫二鈉及 0.04 毫克之磷酸二氫鈉)之生理食鹽水溶液中(0.9 % NaCl)，以水調整至 1 毫升。將此溶液裝入預先充填之 2.25 毫升之注射針筒中。

生物活性

MEN16132、icatibant 及玻尿酸之活性測量係以一骨關節炎之實驗模型進行，其藉由關節內注射單碘乙酸鈉(MIA)誘發，單碘乙酸鈉會抑制軟骨細胞中之醣酵解作用，進而造成該等細胞之傷害及死亡，結果造成關節表面退化，該方式非常類似人類之骨關節炎。

單碘乙酸鈉(1 毫克/ 25 微升)被注入大鼠右膝蓋之內關節腔中，並將 25 微升之生理食鹽水注入左膝蓋中作為內部之對照組。

施予單碘乙酸鈉會引起疼痛、行走困難及於被藥物處理膝蓋之腳爪上無法承受重量；全身重量因此主要都落於左邊腳爪上，於一定程度與疼痛知覺成正比。此作用持續許多星期。於兩隻承受重量之腳爪上重量上之不平衡，以一非侵入性之方式以雙足平衡測痛試驗做評估，測量因單碘乙酸鈉誘發關節傷害(骨關節炎)所引起之疼痛。

本試驗之目的係在於評估血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑免於遭受實驗性骨關節炎之保護作用，且建立同時施予玻尿酸之作用。

於處理單碘乙酸鈉七天後，注入本研究之化合物，本試驗於不同時間被重複進行以測量其止痛作用及其持續時間。

MEN16132 及 icatibant，以 3 微克/25 微升之劑量做關節內注射，可分別降低 55 % 及 40 % 由骨關節炎所引起之疼痛；所觀察到之最大抑制作用係於施予該等化合物之後三天。當以 10 微克/25 微升之劑量做關節內注射時，未再觀察到於抑制作用上有任何顯著之增加。二化合物之抗傷害感受作用皆持續超過一星期以上。

施予玻尿酸(分子量 600 萬道爾頓、關節內注射劑量 50 微克/25 微升)產生輕微之抗傷害感受作用，所減少之疼痛反應為 16 %。

將 MEN16132 或 icatibant 同時與玻尿酸一起施予時會大大增加被單碘乙酸鈉誘發骨關節炎之大鼠之抗傷害感受作用。MEN16132 或 icatibant (關節內注射劑量 3 微克/25 微升)及玻尿酸(動脈注射劑量 50 微克/25 微升)可分別降低 72 % 及 65 % 之疼痛，其係由未被處理之腳爪及被處理之腳爪間重量上之不平衡所測得。根據對大鼠運動時之活動所做之直接觀察，以 MEN16132 或 icatibant 及玻尿酸治療之大鼠其運動行為與未罹患骨關節炎之大鼠對照組並無差別。將該二 B2 受體拮抗劑連同玻尿酸單次施予大鼠後之作用亦持續得更長久，於某些案例甚至超過兩星期以上。

此外也進行形態學及組織學上之試驗，其目的為得到進一步確認合併使用玻尿酸於降低因骨關節炎所引起症狀及損害之驚人療效。合併使用 MEN16132 或 icatibant 及玻尿酸之治療後 14 天，觀察到存在於膝蓋關節表面之損傷大幅減少(超過 50 %)，其特徵為減少軟骨細胞及糖胺聚醣基質流失及關節下骨露出，其結果遠比單獨施予 B2 拮抗劑或玻尿酸更佳。

此外，合併使用由應用上之觀點來看係特別有趣，因為激肽 B2 受體拮抗劑雖然達到抗傷害感受之作用很緩慢，然而其作用時間較長，反之高分子量(600 萬道爾頓)之玻尿酸或其等之鹽類可於給藥後數小時內產生最大效果。因此，本發明中所揭露之合併使

用係為迅速有效且持續作用長久，其係因為該二類化合物之互補及增強效果所致。

公告本

P. 7 ~ 21
103年6月25日修正本

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組成物，其包含作為主成分之一混合物：

a) 玻尿酸或其選自鈉及鉀所組成之鹽類

b) 一血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑

及於製藥上可被接受之載體及賦形劑，其中：

玻尿酸係聚合物之形式，其平均分子量介於 50 萬至 1000 萬道爾頓之間，且

血管舒緩激肽拮抗劑係選自於：

— B2 受體拮抗劑，其選自於該組群：

▪ 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-溴-2-甲基-咪唑[1.2-a]吡啶-8-基 氧甲基)-2,4-二氯-苯基]-甲基-胺基甲醯基]-甲基)-胺基甲醯基]-乙烯基]-N,N-二甲基-苯甲醯胺，

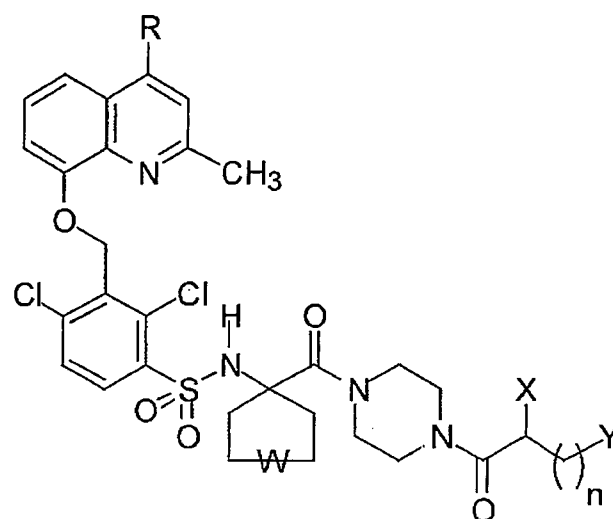
▪ 3-(6-乙醯胺基-吡啶-3-基)-N-([2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-基 氧甲基)苯基]-甲基-胺基甲醯基)-甲基)-丙烯醯胺，

▪ 1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯磺醯基]-吡咯烷-2-羧基酸 [3-(4-胺基甲醯基-苯甲醯氨基)-丙基]-醯胺
(Anatibant)

▪ 4-(4-[1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯磺醯基]-吡咯烷-2-羧基]-哌嗪-1-羧基)-苯甲脒，

▪ 2-[5-(4-氰基-苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-N-[2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯基]-N-甲基-乙醯胺，

— B2 受體拮抗劑，具通式(I)之結構



(I)

其中

- R 係氫或甲基
- W 代表一單鍵或一氧原子
- $n = 3, 4$
- X 係氫或一-NR₁R₂ 之胺基，其 R₁ 及 R₂ 可彼此相互無關為氫或一由甲基、乙基、正丙基及異丙基組成之組群，
- Y 係一四級胺(-NR₃R₄R₅)⁺A⁻，其中 R₃、R₄、R₅ 可彼此相互無關為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、正戊基且 A⁻係一製藥上可被接受酸類之陰離子；

藥理學上可被接受之鹽類、鏡像異構物及其等鏡像異構物之混合物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其中該血管舒緩激肽拮抗劑係為一血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑，其選自於：

- icatibant，或
- 一具通式(I)之化合物。

3. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其中該血管舒緩

激肽拮抗劑係為該具通式(I)之化合物：(4-(S)-氨基-5-(4-{4-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯磺醯基氨基]-四氫-吡喃-4-羰基}-哌嗪-1-基-5-氧-戊基]-三甲基-銨與形式上源自於一選自氫氯酸、醋酸、硫酸、三氟乙酸、甲基磺酸、丁二酸及乙二胺四乙酸之酸類之離子結合成鹽類之形式。

4. 根據申請專利範圍第 3 項所述之醫藥組成物，其中該化合物 (4-(S)-氨基-5-(4-{4-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基 氧甲基)-苯磺醯基氨基]-四氫-吡喃-4-羰基}-哌嗪-1-基-5-氧-戊基]-三甲基-銨係為氯化物二氫氯酸(MEN16132)之形式。
5. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其中每劑量玻尿酸之含量為 1 至 100 毫克。
6. 根據申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組成物，其中每劑量玻尿酸之含量為 5 至 20 毫克。
7. 根據申請專利範圍第 6 項所述之醫藥組成物，其中玻尿酸之平均分子量介於 400 萬至 900 萬道爾頓之間。
8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之醫藥組成物，其中玻尿酸之平均分子量介於 500 萬至 800 萬道爾頓之間。
9. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其中每劑量血管舒緩激肽受體拮抗劑之含量介於 5.7×10^{-5} 至 2.3×10^{-2} 毫莫耳，其於 MEN16132 之情形中，相當於每劑量 0.05 至 20 毫克之含量。
10. 根據申請專利範圍第 9 項所述之醫藥組成物，其中每劑量血管舒緩激肽受體拮抗劑之含量介於 1.1×10^{-4} 至 1.1×10^{-2} 毫莫耳，其於 MEN16132 之情形中，相當於每劑量 0.1 至 10 毫克之含量。
11. 根據申請專利範圍第 10 項所述之醫藥組成物，其中每劑量血

管舒緩激肽受體拮抗劑之含量介於 2.9×10^{-4} 至 5.7×10^{-3} 毫莫耳，於 MEN16132 之情形中，相當於每劑量約 0.25 至 5 毫克之含量。

12. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其劑型為可用於關節內或滑液囊內注射之溶液，或一選自乳霜、凝膠及貼布可經皮吸收之劑型。
13. 根據申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組成物，其中該血管舒緩激肽拮抗劑係為固體形式，其選自結晶、無晶形或冷凍乾燥，於使用前被溶解於含玻尿酸之溶液中以重新再組成可用於關節內或滑液囊內注射之溶液。
14. 根據申請專利範圍第 13 項所述之醫藥組成物，其亦含一選自磷酸或檸檬酸之緩衝液。
15. 根據申請專利範圍第 14 項所述之醫藥組成物，其亦含氯化鈉作為等張性調節劑。
16. 根據申請專利範圍第 15 項所述之醫藥組成物，其亦含乙二胺四乙酸鈉作為防腐劑及螯合劑。
17. 一種合併玻尿酸及一血管舒緩激肽 B2 受體拮抗劑於製備根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物之用途，其用於預防及治療發炎、自體免疫、外傷及退化性關節炎，如骨關節炎及外傷後骨關節炎、退化性骨關節炎(膝關節炎、脊椎關節炎)、椎關節病變、滑膜炎、肌腱滑膜炎、滑液囊炎、挫傷、扭傷、脫臼及關節錯位等病症，及用於由發育上之變化所引起之關節病症，如骨軟骨炎及發育不全。
18. 根據申請專利範圍第 17 項所述之合併血管舒緩激肽 B2 拮抗劑 Men16132 及玻尿酸於製備醫藥組成物之用途，其用於預防及治療發炎、自體免疫、外傷及退化性關節炎，如骨關節炎及外

傷後骨關節炎、退化性骨關節炎(膝關節炎、脊椎關節炎)、椎關節病變、滑膜炎、肌腱滑膜炎、滑液囊炎、挫傷、扭傷、脫臼及關節錯位等病症，及用於由發育上之變化所引起之關節病症，如骨軟骨炎及發育不全。

19. 根據申請專利範圍第 18 項所述之合併血管舒緩激肽 B2 拮抗劑 MEN16132 及玻尿酸於製備醫藥組成物之用途，其適用於治療骨關節炎及外傷後骨關節炎。