



(10) **DE 20 2009 017 772 U1** 2011.05.26

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2009 017 772.6**
(22) Anmeldetag: **10.12.2009**
(67) aus Patentanmeldung: **10 2009 057 495.6**
(47) Eintragungstag: **21.04.2011**
(43) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **26.05.2011**

(51) Int Cl.: **A61K 45/00 (2006.01)**
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Orthogen AG, 40210 Düsseldorf, DE

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
**König Szynka Tilmann von Renesse,
Patentanwälte, Partnerschaft, 40549 Düsseldorf**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Kombinationspräparate mit Cytokin-Antagonist und Corticosteroid**

(57) Hauptanspruch: Pharmazeutische Zusammensetzung
enthaltend ein Corticosteroid zusammen mit einem Cytokin-
Antagonisten und/oder einem Wachstumsfaktor.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen für eine Kombinationstherapie mit einem Cytokin-Antagonisten und einem Corticosteroid. Mittels der Kombinationstherapie können Krankheiten wie Arthrose, Arthritis und/oder degenerative Wirbelsäulenerkrankungen behandelt werden, wobei die Behandlung vorzugsweise lokal erfolgt.

Technischer Hintergrund

[0002] Arthrose bezeichnet in Deutschland einen „Gelenkverschleiß“, der das altersübliche Maß übersteigt. Er geht einher mit Verlust von Knorpel im betroffenen Gelenk, woraus sich Schmerzen und Funktionsverschlechterungen ergeben. Ursächlich werden ein Übermaß an Belastung, angeborene oder traumatisch bedingte Ursachen, wie Fehlstellungen der Gelenke, oder auch knöcherner Deformierung durch Knochenerkrankungen wie Osteoporose gesehen. Sie kann ebenfalls als Folge einer anderen Erkrankung wie etwa Gelenkentzündung entstehen oder mit überlastungsbedingter Ergussbildung einhergehen.

[0003] Grundsätzlich können alle Gelenke von arthrotischen Veränderungen betroffen werden. In Deutschland wird die Erkrankung am häufigsten im Kniegelenk lokalisiert. Arthrose ist einer der häufigsten Beratungsanlässe in einer allgemeinmedizinischen Praxis. Etwa 10% der Bevölkerung in westlichen Ländern leidet an Arthrose. Rechnet man die Arthrosen der kleinen Wirbelgelenke und die degenerativen Bandscheibenerkrankungen dazu, sind sogar ca. 15%–20% der Bevölkerung betroffen. Das Risiko an Arthrose zu erkranken erhöht sich mit zunehmendem Alter. Etwa zwei Drittel der Menschen über 65 Jahren sind von der Erkrankung betroffen, jedoch leiden nicht alle Betroffenen auch an den Symptomen.

[0004] Für die Behandlung von Arthrose sind bereits einige Therapieformen bekannt. Hierzu gehören sowohl konservative (z. B. medikamentöse) Therapien als auch chirurgische Eingriffe bis hin zur Ersetzung des vollständigen Gelenks durch eine Prothese. Um solche umfangreichen und unumkehrbaren Eingriffe zu vermeiden, ist grundsätzlich eine wirksame medikamentöse Behandlung vorzuziehen, um den Zeitpunkt eines kompletten Gelenkersatzes möglichst weit herauszuzögern.

[0005] Allerdings haben viele medikamentöse Behandlungen auch Nachteile. Zum einen liegt dies an den Nebenwirkungen der Medikamente selbst, aber auch ihre Wirksamkeit ist teilweise nur bedingt gegeben.

[0006] Ein oft verwendeter medizinischer Wirkstoff zur Behandlung von Arthrose ist Cortison und verwandte Corticosteroide. Diese werden systemisch allerdings meist lokal als Injektion in das betroffene Gelenk verabreicht. Hierbei zeigt sich allerdings, dass die positive Wirkung des Corticosteroids bereits nach nur einer Woche nachlässt. Dies ist klinisch aufgrund randomisierter Studien und klinischer Erfahrungen gesichert.

[0007] Ein weiteres Medikament, das zur Behandlung von Arthrose eingesetzt werden kann, ist das körpereigene Protein IL-1Ra oder eine Isoform oder ein Fragment hiervon, welches eine ähnliche Aktivität aufweist. Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1Ra) bindet an die selben Rezeptoren auf der Zelloberfläche wie Interleukin-1 (IL-1), löst dort aber nicht die normalerweise durch IL-1-Bindung hervorgerufene Signalkaskade aus. Durch Bindung an den IL-1-Rezeptor blockiert IL-1Ra die Bindung von IL-1 und verhindert so dessen Signalweiterleitung und somit die entzündungsfördernde Wirkung von IL-1 auf die Zielzellen.

[0008] Die Behandlung von Patienten mit körpereigenem Serum, in dem IL-1Ra angereichert wurde, ist im Stand der Technik bekannt. Das so eingesetzte IL-1Ra wird auch Orthokin genannt. Ein rekombinantes IL-1Ra-Fragment, Anakinra, zeigte hingegen bei der Behandlung von Arthrosen keinerlei Wirkung im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung. Anakinra ist eine auf die Aminosäuren 26–177 verkürzte und endständig L-methionylierte Isoform des humanen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten und besitzt eine Sequenzlänge von 153 Aminosäuren. Die Herstellung erfolgt zum Beispiel durch Escherichia coli-Stämme mit rekombinanten Methoden.

[0009] Angesichts des Stands der Technik gab es daher die Aufgabe, eine medikamentöse Arthrose-Behandlung bereitzustellen, die eine bessere Wirksamkeit aufweist und insbesondere eine gute Langzeit-Wirksamkeit besitzt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Überraschenderweise wurde nun festgestellt, dass die Wirksamkeit, insbesondere die Langzeit-Wirksamkeit, von Corticosteroiden wie Cortison bei Arthrose, Arthritis und degenerativer Wirbelsäulenerkrankung durch die zusätzliche Verabreichung eines Cytokin-Antagonisten wie Orthokin und Anakinra deutlich verbessert werden kann. Dies zeigt sich insbesondere bei der lokalen Verabreichung der Therapeutika direkt in das zu behandelnde Gelenk. Dies ist insbesondere äußerst überraschend angesichts der Tatsache, dass dieser vorteilhafte Effekt bei zusätzlicher Verabreichung sowohl von natürlichem IL-1Ra wie Orthokin als auch von rekombinantem IL-1Ra wie Anakinra auftritt, obwohl Anakinra alleine keinerlei Wirkung bei der Behandlung von Arthrose zeigt. Eine ähnliche, überraschend gute Wirksamkeit der Kombination dieser Wirkstoffe wurde auch für Autoimmunerkrankheiten wie Neurodermitis und kreisrunder Haarausfall, wobei vor allem die entzündungshemmende Wirkung eine Rolle spielt.

[0011] Eine mögliche Erklärung für diesen Umstand ist, dass die Cytokin-Antagonisten eine anabole Wirkung haben und die in den betroffenen Gelenken bekannte schädliche katabole Wirkung des Corticosteroids aufheben oder gar umkehren können. Daher können die Corticosteroide bei der Behandlung von zum Beispiel Arthrose neben den Cytokin-Antagonisten alternativ oder zusätzlich auch mit anabolen Wachstumsfaktoren kombiniert werden, um eine ähnliche Wirkung zu erzielen.

[0012] Daher stellt die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die ein Corticosteroid zusammen mit einem Cytokin-Antagonisten und/oder einem Wachstumsfaktor enthält.

[0013] Ebenso können die Therapeutika auch in zwei verschiedenen pharmazeutischen Zusammensetzungen gleichzeitig oder in zeitlicher Abfolge verabreicht werden. Entsprechend wird in einem zweiten und einem dritten Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Cytokin-Antagonisten und/oder einen Wachstumsfaktor zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Corticosteroid sowie eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Corticosteroid zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Cytokin-Antagonisten und/oder einem Wachstumsfaktor bereitgestellt.

[0014] In einem vierten erfindungsgemäßen Aspekt wird ein Kit bereitgestellt, das einen Cytokin-Antagonisten und/oder einen Wachstumsfaktor enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung und eine ein Corticosteroid enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung enthält.

[0015] Außerdem betrifft die Erfindung in einem fünften Aspekt die Verwendung eines Cytokin-Antagonisten und/oder eines Wachstumsfaktors zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Corticosteroid, und in einem sechsten Aspekt die Verwendung eines Corticosteroids zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Cytokin-Antagonisten und/oder einem Wachstumsfaktor.

[0016] Weitere Ausführungsformen der Erfindung sind in der nachfolgenden ausführlichen Beschreibung und in den Patentansprüchen angegeben.

Beschreibung der Erfindung

[0017] Die Erfindung basiert auf dem überraschenden Erkenntnis, dass die Behandlung von Erkrankungen der Gelenke und der Wirbelsäule wie Arthrose, Arthritis und degenerative Wirbelsäulenerkrankung, sowie bei Autoimmunerkrankungen mittels Corticosteroide durch die zusätzliche Verabreichung eines Cytokin-Antagonisten und/oder eines Wachstumsfaktors deutlich verbessert werden kann. Insbesondere ergibt sich für die Behandlung mit dem rekombinanten IL-1Ra Anakinra erst durch die Kombination mit einem Corticosteroid eine Wirksamkeit. Bei dem natürlichen IL-1Ra Orthokin ist eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit gerade bei entzündlichen Erkrankungen zu beobachten. Somit richtet sich die Erfindung auf die Kombinationstherapie solcher Erkrankungen mittels eines Corticosteroids zusammen mit einem Cytokin-Antagonisten wie Anakinra oder Orthokin und/oder eines Wachstumsfaktors.

[0018] Diese unterschiedlichen Wirkstoffe können dabei gleichzeitig – in der selben Formulierung oder in unterschiedlichen Formulierungen – oder auch sequentiell verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die nur einen der beiden unterschiedlichen Wirkstoffe enthalten, können

daher einerseits für eine simultane Verabreichung und andererseits für eine sequentielle Verabreichung des Cytokin-Antagonisten und des Corticosteroids bestimmt sein. Eine gleichzeitige Verabreichung in nur einer Formulierung ist allerdings bevorzugt. So können zum Beispiel die beiden pharmazeutischen Zusammensetzungen des erfindungsgemäßen Kits vor einer Verabreichung an den Patienten in geeignetem Verhältnis gemischt werden und dann als eine Formulierung verabreicht werden. Bei einer sequentiellen Verabreichung des Cytokin-Antagonisten und des Corticosteroids werden die verschiedenen Wirkstoffe vorzugsweise innerhalb eines Zeitraums von einer Woche, vorzugsweise innerhalb von 5 Tagen, 3 Tagen, einem Tag, oder innerhalb von 12 Stunden verabreicht.

[0019] Erfindungsgemäß kann der Cytokin-Antagonist auch durch einen Wachstumsfaktor ersetzt werden oder mit einem Wachstumsfaktor kombiniert werden.

[0020] Der erfindungsgemäß verwendete Cytokin-Antagonist kann ein jeglicher Stoff oder ein jegliches Stoffgemisch sein, das im Körper des Patienten mindestens eine, vorzugsweise im wesentlichen alle der biologischen Aktivitäten von einem oder mehreren Cytokinen verringert oder hemmt. Die antagonistische Wirkung kann dabei direkt durch den Antagonisten oder indirekt geschehen, zum Beispiel durch Aktivierung oder Hemmung weiterer Signalwege, die ihrerseits auf die biologische Aktivität des Cytokins einwirken. Vorzugsweise wird die biologische Aktivität des Cytokins durch Blockierung seiner Interaktion mit einem oder mehreren der Rezeptoren, an die es binden kann, gehemmt. Dies kann zum Beispiel durch kompetitive Bindung des Antagonisten an den/die entsprechenden Rezeptoren oder durch Bindung des Antagonisten an das Cytokin selbst erreicht werden. Vorzugsweise hemmt der Cytokin-Antagonist die Wirkung des Cytokins IL-1.

[0021] Der Cytokin-Antagonist kann beispielsweise ein Protein, ein Peptid, eine Nukleinsäure, ein Lipid oder eine organische Verbindung sein. Auch kann der Cytokin-Antagonist aus einem Gemisch von zwei oder mehr Cytokin-Antagonisten wie sie hierin beschrieben sind bestehen. Insbesondere kann der Cytokin-Antagonist ein natürlich vorkommendes Peptid oder Protein oder auch ein rekombinant hergestelltes Peptid oder Protein sein. Außerdem kann der Cytokin-Antagonist ein Antikörper oder ein Antigen-bindendes Fragment eines Antikörpers sein oder enthalten, insbesondere ein Antikörper oder Antikörperfragment, das das betreffende Cytokin oder einen Cytokin-Rezeptor binden kann. Beispiele für geeignete Cytokin-Antagonisten sind Interleukin-Antagonisten, insbesondere IL-1-Antagonisten wie IL-1Ra, Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten, insbesondere ein TNF- α -Antagonisten wie ein Anti-TNF- α -Antikörper, Interferon-Antagonisten, und Chemokin-Antagonisten. Besonders bevorzugt ist natürlich vorkommendes oder rekombinantes IL-1Ra-Protein, vorzugsweise humanes IL-1Ra. IL-1Ra umfasst vorzugsweise oder besteht vorzugsweise aus der Aminosäuresequenz einer Isoform oder eines Homologs des humanen IL-1Ra gemäß SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4 oder 5, einer Isoform des equinen IL-1Ra gemäß SEQ ID NOS: 6 oder 7, oder einer Isoform des caninen IL-1Ra gemäß SEQ ID NO: 8.

[0022] Außerdem können erfindungsgemäß Fragmente oder Derivate von IL-1Ra als Cytokin-Antagonisten verwendet werden, solange diese die gewünschte Funktion, das heißt das verringern oder hemmen einer oder mehrerer biologischer Funktionen von IL-1, ausüben können. Fragmente von IL-1Ra umfassen vorzugsweise mindestens 20, mehr bevorzugt mindestens 40, 60, 80 oder mindestens 100 Aminosäuren einer natürlichen IL-1Ra-Sequenz. Vorzugsweise sind die Fragmente natürlicherweise vorkommende sekretierte Fragmente von IL-1Ra. In einer Ausführungsform umfasst das IL-1Ra die Aminosäuren 26 bis 177 des humanen IL-1Ra, vorzugsweise Aminosäuren 26 bis 177 der Sequenz gemäß SEQ ID NO: 1. Derivate von IL-1Ra sind vorzugsweise homolog zu natürlichem IL-1Ra und haben bevorzugt eine Homologie oder Identität zu natürlichem IL-1Ra von mindestens 60%, mehr bevorzugt mindestens 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% und am meisten bevorzugt mindestens 98% über einen Bereich von mindestens 20 zusammenhängenden Aminosäuren, bevorzugt mindestens 40, 60, 80 oder mindestens 100 zusammenhängenden Aminosäuren, am meisten bevorzugt über die gesamte Länge von IL-1Ra. Besonders bevorzugt sind das aus natürlichen biologischen Proben wie Blut isolierbare IL-1Ra, auch Orthokin genannt, sowie das IL-1Ra Fragment mit den Aminosäuren 26 bis 177 des humanen IL-1Ra, auch Anakinra genannt. Die Gewinnung von Orthokin ist unter anderem in den Patentanmeldungen WO 00/46249 A1 und WO 03/080122 A1 beschrieben. Anakinra sowie weitere IL-1-Antagonisten, die in dieser Erfindung verwendet werden können, sind unter anderem in der Patentanmeldung EP 0 343 684 A1 beschrieben.

[0023] Bei der Gewinnung von IL-1Ra aus natürlichen biologischen Proben wie Blut, wie z. B. bei Orthokin, enthält die erhaltene IL-1Ra-Lösung vorzugsweise auch Wachstumsfaktoren, die auch für die überraschende Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination verantwortlich sein können. Daher kann der Cytokin-Antagonist erfindungsgemäß auch in Kombination mit einem oder mehreren Wachstumsfaktoren vorliegen oder durch einen oder mehrere Wachstumsfaktoren ersetzt werden. Der Wachstumsfaktor hat erfindungsgemäß vorzugsweise eine anabole Wirkung. Beispiele für geeignete Wachstumsfaktoren sind TGF- β , IGF, BMP,

HGF und VEGF. Auch umfasst sind Analoge, Derivate und Fragmente dieser Wachstumsfaktore, solange diese die gewünschte Wirkung, d. h. insbesondere ihre Wirkung als Wachstumsfaktor aufweisen.

[0024] Das erfindungsgemäß verwendete Corticosteroid kann ein jegliches natürlich vorkommendes sowie synthetisch hergestelltes Corticosteroid sein. Insbesondere kann es ein Glycocorticoid, ein Mineralocorticoid oder ein Androgen sein, wobei Glycocorticoide bevorzugt verwendet werden. Ebenso kann auch ein Gemisch aus zwei oder mehreren Corticosteroiden wie hierin beschrieben verwendet werden. Beispiele für Glycocorticoide sind Cortison, Hydrocortison, Prednison, Prednisolon, Cloprednol, Deflazacort, Fluocortin, Triamcinolon, Dexamethason, Methylprednisolon, Fluprednisolon, Clocortolon, Clobetason, Alclomethason, Flumethason, Fluopredniden, Fluorandrenolon, Betamethason, Beclomethason, Fluocortolon, Mometason, Fluticason, Halomethason, Fluocinolon, Diflorason, Desoximethason, Fluocinonid, Amcinonid, Halcinonid, Diflucortolon, Clobetasol und Paramethason. Beispiele für Mineralocorticoide sind Aldosteron, Desoxycorticosteron und Fludrocortison, und Beispiele für Androgene sind Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Estrogene. Das Corticosteroid kann als freie Verbindung oder in Form eines Salzes, Esters oder Prodrugs eingesetzt werden. In bevorzugten Ausführungsformen ist das verwendete Corticosteroid Triamcinolon, Cortison, Hydrocortison, Prednisolon oder Prednison.

[0025] In bevorzugten Ausführungsformen sind die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine Verwendung bei der Behandlung von Gelenkerkrankungen wie Arthrose, Arthritis, Gelenkentzündung und entzündlichem Knorpelverlust, degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen und auch Autoimmunerkrankungen bestimmt. Die zu behandelnde Arthrose kann durch Überbelastung entstanden sein, angeborene oder traumatische Ursachen haben oder die Folge einer anderen Erkrankung wie einer Entzündung sein. Die zu behandelnde Arthrose ist vorzugsweise eine aktivierte Arthrose oder eine entzündliche Arthrose. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können für die Behandlung von Arthrosen und Arthritis an jedem beliebigen Gelenk eingesetzt werden, wie zum Beispiel Kniegelenk, Hüftgelenk, Sprunggelenk, Schultergelenk, Wirbelgelenke, Fingergelenke, Ellenbogengelenks, Zehengelenke, Kiefergelenk und Handgelenk. Die zu behandelnde Arthritis kann eine infektiösbedingte Arthritis wie bakterielle Arthritis oder eine nicht-infektiösbedingte Arthritis wie rheumatoide Arthritis, psoriatische Arthritis oder Gicht-Arthritis sein. Die zu behandelnde degenerativen Wirbelsäulenerkrankung kann beispielsweise ein Bandscheibenvorfall sein. Autoimmunerkrankungen umfassen unter anderem Autoimmunerkrankungen der Gelenke wie zum Beispiel Morbus Bechterew, rheumatoide Arthritis und systemischer Lupus erythematodes, sowie andere Autoimmunerkrankungen wie insbesondere Neurodermitis und Alopecia areata (kreisrunder Haarausfall).

[0026] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vorzugsweise zu lokalen Verabreichung bestimmt. Daher sind sie in bevorzugten Ausführungsformen zur Injektion, insbesondere zur Injektion in die zu behandelnde Körperregion, insbesondere in das betroffene Gelenk oder in die betroffene Bandscheibe, oder in die lokale Umgebung hiervon bestimmt. Die pharmazeutische Zusammensetzung ist somit insbesondere zur intraartikuläre und/oder periradikuläre Injektion bestimmt. Alternativ können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine topische Verabreichung formuliert sein, insbesondere als Creme oder Gel, oder für eine systemische Verabreichung, insbesondere eine orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Pastillen. Die Verabreichungsform hängt unter anderem von der zu behandelnden Krankheit ab. Bei einer lokalen Arthrose oder einer degenerativen Wirbelsäulenerkrankung ist daher eine lokale Verabreichung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen bevorzugt.

[0027] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind für die verschiedenen Verabreichungswege jeweils geeignet in dem Fachmann bekannter Weise formuliert. So liegt eine für eine Injektion geeignete pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise als Lösung oder Dispersion oder auch in trockener Form z. B. als Pulver oder Lyophilisat vor, welches vor der Injektion in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser gelöst werden muss. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten den Cytokin-Antagonisten und/oder das Corticosteroid in therapeutisch wirksamen Mengen. Der Cytokin-Antagonist ist daher vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 150 mg/Dosis in den Cytokin-Antagonist-enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen vorhanden, kann aber auch in erheblich geringerer Konzentration wie etwa 1 ng/Dosis oder mehr, zum Beispiel zwischen 1 und 1000 ng/Dosis vorliegen. Diese geringen Dosiskonzentrationen können insbesondere bei einer Kombination mit Wachstumsfaktoren und/oder bei natürlichen IL-1Ra-Präparaten wie beispielsweise bei Zusammensetzungen mit Orthokin verwendet werden. Die höheren Dosiskonzentrationen sind beispielsweise bei rekombinant hergestellten Cytokin-Antagonisten wie Anakinra bevorzugt. Das Corticosteroid liegt vorzugsweise in einer Konzentration von 1 bis 80 mg/Dosis, mehr bevorzugt von 5 bis 40 mg/Dosis in den Corticosteroid-enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen vor. Außerdem können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen ferner einen oder mehrere Trägerstoffe und/oder ein oder mehrere Exzipienten enthalten.

[0028] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können auch für eine Behandlung von Patienten bestimmt sein, die bereits einer anderen Behandlung der relevanten Krankheit, d. h. zum Beispiel einer Arthrose, Arthritis, und/oder degenerativen Wirbelsäulenerkrankung, unterzogen wurden, insbesondere wenn diese andere Behandlung nicht erfolgreich war oder die Krankheitssymptome trotz anfänglich erfolgreicher Behandlung zumindest teilweise zurückgekehrt sind. In bevorzugten Ausführungsformen ist diese andere Behandlung eine Therapie mit einem Cytokin-Antagonisten wie zum Beispiel Anakinra oder Orthokin, aber ohne ein Corticosteroid, oder eine Therapie mit einem Corticosteroid, insbesondere einem Glycocorticoid wie vorstehend beschrieben, aber ohne einen Cytokin-Antagonisten.

[0029] Patienten im Sinne der Erfindung können Menschen sowie Tiere sein, die unter einer der hierin beschriebenen Krankheiten leiden. Somit können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet sein für die Behandlung eines Menschen und/oder eines Tieres wie zum Beispiel eines Hundes, einer Katze, eines Pferdes, eines Rinds, eines Schweins, einer Ziege, eines Kamels oder dergleichen.

[0030] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung sind die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit Exosomen bestimmt. Exosome sind kleine, von einer Lipidmembran umhüllte Vesikel, die im extrazellulären Raum zum Beispiel des menschlichen Körpers vorkommen. Sie werden von Zellen durch Abspaltung von der zellulären Plasmamembran gebildet und sekretiert. Normalerweise enthalten diese Exosomen auch Proteine, die sie von ihrer Ursprungszelle übernommen haben.

[0031] Die Exosomen können direkt in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sein oder werden in einer separaten Zusammensetzung simultan oder sequentiell verabreicht. Vorzugsweise werden die Exosomen aus einer Blutprobe gewonnen, wobei die Exosomen bezüglich des zu behandelnden Patienten vorzugsweise autolog oder allogene sind. Verfahren zur Gewinnung und Verabreichung von Exosomen sind zum Beispiel in der Patentanmeldung WO 2006/007529 A2 beschrieben.

[0032] Folglich sieht eine bevorzugte Ausführungsform vor, dass die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung für eine Behandlung bestimmt sind, bei der zuerst Exosomen aus einer Blutprobe eines Patienten gewonnen werden und diese anschließend zusammen mit einem Cytokin-Antagonisten und einem Corticosteroid diesem Patienten wieder verabreicht werden.

Beispiele

[0033] Im Folgenden sind verschiedene Fallstudien von Patienten mit fortgeschrittener Arthrose beschrieben. Diese wurden mit einer Kombinationstherapie mit einem Cytokin-Antagonisten (z. B. rekombinantes IL-1Ra rekombinant oder aus autologen Blutproben gewonnenes IL-1Ra) und einem Corticosteroid behandelt.

Abkürzungen:

[0034]

re	rechts
li	links
bds	beidseitig
IRO	Innenrotation
ARO	Außenrotation
VAS	visuelle Analogskala für Schmerzempfindung (0 bis 10)
WOMAC	Patientenfragebogen zu Arthrose
CRP	c-reaktives Protein, ein im Blut nachweisbarer Entzündungsmarker
OSG	Oberschenkelgelenk

1. Lokale Verabreichung von Anakinra und Cortison

Fall I: A., 69 Jahre

Diagnose: Coxarthrose re, Grad III-IV im Röntgenbild; Hüftschmerzen mit Hinken seit ca. 3 Jahren, Patientin will noch keinen Hüftersatz; klinisches Schonhinken, IRO/ARO re Hüfte 5/0/5, nebenbefundlich Borreliose bekannt;

Therapie: Es wurden 5 × wöchentliche Injektionen von 1 mg Anakinra mit 10 mg Triamcinolon verabreicht.

Ergebnis: Beim Therapieende (nach der 5. Sitzung) war das Schonhinken verschwunden. IRO/ARO rechts jetzt 10/0/15; VAS von 8 auf 3 verbessert; 70% Schmerzreduktion (persönliche Einschätzung des Patienten nach momentanem Schmerzgrad (hier 30%) im Vergleich zum Schmerz vor der Behandlung (100%), die Schmerzreduktion ist die Differenz zwischen momentanem Schmerz und Schmerz vor der Behandlung (100%–30% = 70%)). Nach 3-monatiger Kontrolle unveränderte Besserung im Vergleich zum Status bei Therapieende.

Fall II: R., 54 Jahre, weiblich

Diagnose: klinisch und radiologisch Rhizarthrose re mittelgradig mit starken Schmerzen (VAS 6) mit Funktionsbehinderung beim Greifen von Gegenständen. Cortisoninjektionen in der Vergangenheit ohne Erfolg. Therapie: Es wurde eine 5-malige Injektionsbehandlung für das rechte Daumensattelgelenk aus 0,5 mg Anakinra in Kombination mit 1 mg Triamcinolon (bei der 1., 3. und 5. Sitzung) vorgenommen. Ergebnis: Bei Therapieende Schmerzfreiheit, 100% Besserung; VAS jetzt 0; Funktion der rechten Hand normal; bei der Kontrolle 3 Monate nach Therapieende weiter unverändert sehr gutes Ergebnis.

Fall III: W., 49 Jahre, männlich

Diagnose: Klinisch und radiologisch mittelgradige Kniearthrose bds. Grad II-III seit vielen Jahren. Hyaluronsäureinjektionen und Cortisoninjektionen in die Knie in der Vergangenheit ohne Erfolg. Therapie: Es wurde eine 6-malige Anakinrabehandlung mit Anwendung von 10 mg Triamcinolon bei der 1., 3. und 5. Sitzung vorgenommen. Ergebnis: Bei Therapieende 100% Schmerzbesserung re Knie, linkes Knie 70% Schmerzbesserung

Fall IV: T., 45 Jahre, männlich, Musiker

[0035] Diagnose: Radiologisch und klinisch Impingement li Schulter seit ca. 2 Jahren; vormalige Cortisoninjektionen ohne Erfolg; Abduktion um ca. 15 Grad eingeschränkt

[0036] Therapie: Es wurde eine Injektion von 50 mg Anakinra mit 10 mg Triam sowie und eine Kontrolle vorgenommen. Die Injektion von Anakinra und 10 mg Triam wurde in einer Spritze aufgemischt und steril aufgezogen.

[0037] Ergebnis: Bei der nachfolgenden Kontrolle eine Woche nach der Behandlung komplette Schmerzfreiheit (100%), Funktion normal. Wegen des guten Therapieerfolges wurden keine weiteren Behandlungen geplant. Folgekontrollen waren unauffällig.

Fall V: K., 45 Jahre, männlich

Diagnose: Klinisch und radiologisch mediale Kniearthrose re Grad IV und retropatellar seit vielen Jahren; auswärtig wurde der Versuch einer Umstellungsosteotomie oder ein Knieersatz rechts empfohlen. Patient wünschte allerdings einen konservativen Therapieversuch. In der Vergangenheit waren Injektionen von Hyaluronsäure und Cortison (Triamcinolon) ohne klinischen Erfolg. Therapie: Es wurde eine 10-malige Anakinrabehandlung (100 mg je Sitzung) mit paralleler Verabreichung von 10 mg Triamcinolon (Behandlungsgesamtdosis 50 mg) 2-mal wöchentlich durchgeführt. Ergebnis: Zum Therapieende 65% Schmerzreduktion nach 3 Monaten.

Fall VI: M., 50 Jahre, männlich

Diagnose: Klinisch und radiologisch (MRT) Innenmeniskusschaden re Knie III mit deutlicher Funktionsverschlechterung und Schmerz medial rechtes Knie. OP wurde empfohlen, Patient möchte gerne nicht operative Alternative. Therapie: Es wurde eine einmalige Injektion von 10 mg Triamcinolon und 1 mg Anakinra vorgenommen. Ergebnis: Ein Monat nach Injektion 80% Schmerzbesserung, Patient will keine OP mehr, sondern erneute Injektion, da diese sehr gut geholfen habe. Bei der Nachkontrolle 6 Monate nach der Therapie weiterhin kein OP Wunsch, Patient schmerzfrei.

Fall VII: G., 42 Jahre, männlich

Diagnose: Klinisch und radiologisch lumbale Fazettenarthrose seit vielen Jahren, nebenbefundlich Divertikel. Stationäre Behandlung mit Cortisoninjektionen in die lumbalen Fazetten ohne Erfolg.

Therapie: 6 Therapiesitzungen 2 × wöchentlich mit Injektionen von 6 mg Anakinra in die lumbalen Fazetten wurden vorgenommen. Bei der ersten Injektion wurden zusätzlich 3 mg Triamcinolon, bei den Folgebehandlungen 2–6 wurden ausschließlich 6 mg Anakinra verabreicht.

Ergebnis: 60% Schmerzbesserung, VAS gebessert von 7 vor Behandlung auf 3 nach Behandlung. Kontrollen unverändert nach 5 Monaten.

[0038]

Tabelle 1: Therapie mit Anakinra und Cortison. Statistische Auswertung einer Fallserie

Schmerzlevel vorher	Schmerzlevel nachher
100	30
100	0
100	30
100	0
100	35
100	0
100	40
100	60
100	40
100	50
100	80
100	50

Patientenzahl: N = 12

durchschnittliche Schmerzreduktion: 71,5% nach ca. 3 Monaten (vor Therapie 100% Schmerz, Therapieende 28,5% Schmerz)

Standardabweichung: SD = 22

p < 0,001.

Therapie mit Orthokin und Cortison bei Arthrose:

Patientenzahl: N = 129

durchschnittlicher Nachuntersuchungszeitraum: 3 Monate

durchschnittliche Schmerzreduktion: 71%

auffallend schneller Wirkungseintritt

2. Lokale Verabreichung von Anakinra und Cortison und Exosomen

Fall VIII: T., 56 Jahre, weiblich

Diagnose: Klinisch radiologisch besteht mediale und retropatellare Gonarthrose li, Grad IV. Auswärtig wurde bereits ein totaler Knieersatz links geplant;

Therapie: 3 Injektion von Exosomen kombiniert mit Anakinra und 10 mg Triamcinolon in das linke Knie (2× wöchentlich) unter Vermeidung einer Knieoperation.

Ergebnis: Zum Zeitpunkt der 3. Injektion 100% Schmerzbesserung, deutliche Funktionsverbesserung. Operationstermin wurde abgesagt, Patientin war auch 5 Monate nach Therapieende noch schmerzfrei.

3. Lokale Verabreichung von Anakinra und Cortison und Orthokin

Fall IX: L., 57 Jahre, männlich

Diagnose: Starke Schulterschmerzen li seit 6 Monaten (VAS 8); seitdem deutlich gestörte Nachtruhe. Patient konnte in den letzten 6 Monaten kaum schlafen, deswegen auch Störung des allgemeinen Wohlbefindens. Zahlreiche Injektionen mit Cortison in die linke Schulter waren ohne Erfolg. Ein Operationstermin für die linke Schulter war vereinbart. Hier sollte ein Versuch unternommen werden, die Operation zu vermeiden. Radiologisch und klinisch Zeichen der partiellen Rotatorenmanschettenruptur und der subakromialen Enge mit kompletter Schultersteife links; Mißempfindungen linker Arm mit Schwäche der Kraft von Hand und Unterarm links, Grad 4.

Therapie: Die Injektionen wurden in die linke Schulter dorsal und lateral appliziert. 2 ml Orthokin wurden mit 10 mg Anakinra und 10 mg Triamcinolon über eine Spritze in die linke Schulter appliziert. Die Therapie wurde an 4 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt.

Ergebnis: Bereits am 2. Behandlungstag gab der Patient eine extreme Schmerzbesserung mit einer Schmerzreduktion um 90% an. VAS war von 8 auf 1 gefallen, die Schulter war frei und normal beweglich. Der Patient konnte erstmalig seit 6 Monaten durchgeschlafen. Der Patient war dadurch in seinem allgemeinen Wohlbefinden deutlich gebessert. Fortsetzung der Therapie bis Behandlungstag 4. Weiterhin zeigte sich eine unverändert deutliche Besserung wie an Behandlungstag 2, bei der Nachkontrolle 6 Monate nach Behandlung gab es einen unverändert positiven Befund. Die Operation wurde abgesagt, Beweglichkeit war frei, der Patient kann wieder problemlos Koffer und Bücher über Schulterhöhe hinaus heben.

Fall X: F., 45 Jahre, weiblich

Diagnose: Komplette Schultersteife rechts seit ca. 8 Monaten. Alle bisherigen Therapien waren ohne Erfolg, eine OP war geplant. Patientin wollte Versuch der erneuten konservativen Behandlung. Der Nachtschlaf war seit einigen Wochen nicht mehr möglich. Links beginnende Schulterschmerzen, Hauptbefund aber rechte Schulter, dort VAS 9 mit schweren akuten Attacken bis auf 10, dadurch insgesamt reduzierter Allgemeinzustand.

Therapie: Behandlung der rechten Schulter aus einer Kombination von 2 ml Orthokin getrennt appliziert zusammen mit einer anderen Spritze aus einer Kombination von 150 mg Anakinra und 5 mg Triamcinolon an 6 aufeinander folgenden Tagen.

Ergebnis: Ab dem 5. Tag 85% Schmerzbesserung. Nächtliches Durchschlafen war seit 2. Behandlung möglich, dadurch erheblich gebesserter Allgemeinzustand. VAS bei Behandlungsende bei 1. Nachkontrolle 8 Monate nach Behandlung zeigte weiter ein sehr gutes unverändertes Ergebnis; OP wurde abgesagt.

4. Exosomen inkubiert mit IL-1Ra und Triamcinolon/Prednisolon

Fall X: S. 25 Jahre, männlich

Diagnose: Schwere juvenile rheumatoide Arthritis seit ca. 15 Jahren mit Hüftersatz bds. Behandlung mit 25 mg Enbrel 2 × pro Woche, 10 mg Methotrexat, 5 mg Decortin und Naproxen 2 × 1 pro Tag. Massive Synovitis und Schmerzen beide OSG und beide Schultern. Abduktion beider Schultern vor Behandlung 60 Grad. Labor CRP-Wert: 5,35 (bis 0,5 mg ist normal); Leukozytose.

Therapie: Es wurde Blut abgenommen zur Herstellung von Exosomen in einer 6 ml Spritze (Orthokinspritze). Danach 24 h Inkubation bei 37 Grad, wobei bei Füllung der Spritze mit Blut vorher 1 mg Anakinra (IL-1Ra) und 2 mg Prednisolon in die Spritze appliziert wurden. Nach verschiedenen Schritten der Zentrifugation (bis 100 000 g) wurde das Gemisch dann der Patientin in die OSGe und die Schultern appliziert.

Ergebnis: Nach 3 Tagen beginnende deutliche Abschwellung der Gelenke. Klinische und laborchemische Kontrolle nach 9 Tagen: 80% Schmerzbesserung, OSG normal, keine Schwellung. CRP-Wert jetzt auf 1,93. Verbesserung auch in anderen betroffenen Gelenken, die nicht lokal injiziert wurden. Allgemeine Lebensqualität erheblich verbessert. Bei der Kontrolle nach 3 Monaten zeigt sich eine unverändert stabile Situation. VAS vor Behandlung 9, seit der ersten Woche nach Injektion VAS 3. Patient sehr zufrieden, kann Studium wieder fortsetzen.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Orthogen AG
 <120> Kombinationspräparate mit Cytokin-Antagonist und Corticosteroid
 <130> 51 420 K
 <160> 8
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

Met Glu Ile Cys Arg Gly Leu Arg Ser His Leu Ile Thr Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Phe Leu Phe His Ser Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser
 20 25 30

Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
 35 40 45

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn
 50 55 60

Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala
 65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys
 85 90 95

Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
 100 105 110

Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser
 115 120 125

Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
 130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn
 145 150 155 160

Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp
 165 170 175

Glu

<210> 2

<211> 159
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Leu Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu
 20 25 30

Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn
 35 40 45

Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe
 50 55 60

Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser
 85 90 95

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser
 100 105 110

Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu
 115 120 125

Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro
 130 135 140

Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu
 145 150 155

<210> 3
 <211> 180
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ala Leu Ala Asp Leu Tyr Glu Glu Gly Gly Gly Gly Gly Glu
 1 5 10 15

Gly Glu Asp Asn Ala Asp Ser Lys Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly
 20 25 30

Arg Lys Ser Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln
 35 40 45

Lys Thr Phe Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln
 50 55 60

Gly Pro Asn Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu
 65 70 75 80
 Pro His Ala Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser
 85 90
 Cys Val Lys Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn
 100 105 110
 Ile Thr Asp Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe
 115 120 125
 Ile Arg Ser Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys
 130 135 140
 Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser
 145 150 155 160
 Leu Thr Asn Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe
 165 170 175
 Gln Glu Asp Glu
 180

<210> 4
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu
 1 5 10 15
 Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn
 20 25 30
 Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe
 35 40 45
 Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly
 50 55 60
 Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser
 65 70 75 80
 Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser
 85 90 95
 Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu
 100 105 110

Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro
 115 125

Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu
 130 135 140

<210> 5
 <211> 155
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Met Val Leu Ser Gly Ala Leu Cys Phe Arg Met Lys Asp Ser Ala Leu
 1 5 10 15

Lys Val Leu Tyr Leu His Asn Asn Gln Leu Leu Ala Gly Gly Leu His
 20 25 30

Ala Gly Lys Val Ile Lys Gly Glu Glu Ile Ser Val Val Pro Asn Arg
 35 40 45

Trp Leu Asp Ala Ser Leu Ser Pro Val Ile Leu Gly Val Gln Gly Gly
 50 55 60

Ser Gln Cys Leu Ser Cys Gly Val Gly Gln Glu Pro Thr Leu Thr Leu
 65 70 75 80

Glu Pro Val Asn Ile Met Glu Leu Tyr Leu Gly Ala Lys Glu Ser Lys
 85 90 95

Ser Phe Thr Phe Tyr Arg Arg Asp Met Gly Leu Thr Ser Ser Phe Glu
 100 105 110

Ser Ala Ala Tyr Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Val Pro Glu Ala Asp
 115 120 125

Gln Pro Val Arg Leu Thr Gln Leu Pro Glu Asn Gly Gly Trp Asn Ala
 130 135 140

Pro Ile Thr Asp Phe Tyr Phe Gln Gln Cys Asp
 145 150 155

<210> 6
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Equus caballus

<400> 6

Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Phe Leu Phe Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro
 20 25 30

Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
35 40 45

Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn
50 55 60

Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala
65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys
85 90 95

Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser
115 120 125

Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn
145 150 155 160

Lys Pro Lys Glu Ser Phe Met Val Thr Lys Phe Tyr Leu Gln Glu Asp
165 170 175

Gln

<210> 7
<211> 177
<212> PRT
<213> Equus caballus

<400> 7

Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Phe Leu Leu Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro
20 25 30

Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
35 40 45

Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn
50 55 60

Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala
65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys
85 90 95

Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser
115 120 125

Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn
145 150 155 160

Lys Pro Lys Glu Ser Phe Met Val Thr Lys Phe Tyr Leu Gln Glu Asp
165 170 175

Gln

<210> 8

<211> 176

<212> PRT

<213> Canis familiaris

<400> 8

Met Glu Thr Cys Arg Cys Pro Leu Ser Tyr Leu Ile Ser Phe Leu Leu
1 5 10 15

Phe Leu Ser His Ser Glu Thr Ala Cys Arg Pro Leu Gly Lys Arg Pro
20 25 30

Cys Arg Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
35 40 45

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Ser Asn
50 55 60

Thr Lys Leu Glu Glu Lys Leu Asp Val Val Pro Val Glu Pro His Ala
65 70 75 80

Val Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys
85 90 95

Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Asp Gln Asp Lys Arg Phe Thr Phe Ile Leu Ser
115 120 125

Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Leu Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn
145 150 155 160

Arg Pro Glu Glu Ala Met Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Lys Glu
165 170 175

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 00/46249 A1 [[0022](#)]
- WO 03/080122 A1 [[0022](#)]
- EP 0343684 A1 [[0022](#)]
- WO 2006/007529 A2 [[0031](#)]

Schutzansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Corticosteroid zusammen mit einem Cytokin-Antagonisten und/oder einem Wachstumsfaktor.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Cytokin-Antagonisten und/oder einen Wachstumsfaktor zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Corticosteroid.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Corticosteroid zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Cytokin-Antagonisten und/oder einem Wachstumsfaktor.
4. Kit enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Cytokin-Antagonisten und/oder einen Wachstumsfaktor und eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Corticosteroid.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 2 oder 3 oder Kit gemäß Anspruch 4, wobei die pharmazeutische(n) Zusammensetzung(en) für eine simultane oder eine sequenzielle Verabreichung des Cytokin-Antagonisten bzw. des Wachstumsfaktors und des Corticosteroids bestimmt ist (sind).
6. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der Cytokin-Antagonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Interleukin-Antagonisten, insbesondere IL-1-Antagonisten wie IL-1Ra, Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten, insbesondere ein TNF- α -Antagonisten wie ein Anti-TNF- α -Antikörper, Interferon-Antagonisten, und Chemokin-Antagonisten.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß Anspruch 6, wobei der Cytokin-Antagonist natürlich vorkommendes oder rekombinantes IL-1Ra-Protein, insbesondere Orthokin oder Anakinra ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 7, wobei der Cytokin-Antagonist in einer Konzentration von 0,5 bis 150 mg/Dosis in der Cytokin-Antagonist-enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegt.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Corticosteroid
 - (a) ein Glycocorticoid wie beispielsweise Cortison, Hydrocortison, Prednison, Prednisolon, Cloprednol, Deflazacort, Fluocortin, Triamcinolon, Dexamethason, Methylprednisolon, Fluprednisolon, Clacortolon, Clobetasol, Alclomethason, Flumethason, Fluopredniden, Fluorandrenolon, Betamethason, Beclomethason, Fluocortolon, Mometason, Fluticason, Halomethason, Fluocinolon, Diflorason, Desoximethason, Fluocinonid, Amcinonid, Halcinonid, Diflucortolon, Clobetasol, Paramethason;
 - (b) ein Mineralocorticoid wie beispielsweise Aldosteron, Desoxycorticosteron und Fludrocortison; oder
 - (c) ein Androgen wie beispielsweise Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Estrogene; oder ein Salz, Ester oder Prodrug davon ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 und 3 bis 9, wobei das Corticosteroid in einer Konzentration von 1 bis 80 mg/Dosis in der Corticosteroid-enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegt.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei der Wachstumsfaktor ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus TGF- β , IGF, BMP, HGF und VEGF.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Verwendung bei der Behandlung von Gelenkerkrankungen wie Arthrose, Arthritis, Gelenkentzündung und entzündlichem Knorpelverlust, und/oder degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß Anspruch 12, wobei die Arthrose eine aktivierte Arthrose oder eine entzündliche Arthrose ist.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß Anspruch 12, wobei die Arthritis eine infektionsbedingte Arthritis wie bakterielle Arthritis oder eine nicht-infektionsbedingte Arthritis wie rheumatoide Arthritis, psoriatische Arthritis oder Gicht-Arthritis ist.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß Anspruch 12, wobei die degenerative Wirbelsäulenerkrankung ein Bandscheibenvorfall ist.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Verwendung bei der Behandlung einer Autoimmunerkrankung.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß Anspruch 16, wobei die Autoimmunerkrankung Neurodermitis oder alopecia areata ist.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei die pharmazeutische(n) Zusammensetzung(en) für eine lokale Verabreichung geeignet ist (sind).
19. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß Anspruch 18, wobei die lokale Verabreichung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Injektion in die betroffene Körperregion, insbesondere in das betroffene Gelenk oder in die betroffene Bandscheibe, oder in die lokale Umgebung hiervon; intraartikuläre Injektion; und topische Verabreichung.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei die pharmazeutische(n) Zusammensetzung(en) ferner einen Träger und/oder ein Exzipienten enthält (enthalten).
21. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit Exosomen.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß Anspruch 21, wobei die Exosomen aus einer Blutprobe gewonnen wurden.
23. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit gemäß Anspruch 21 oder 22, wobei die Exosomen bezüglich des zu behandelnden Patienten autolog oder allogene sind.
24. Verwendung eines Cytokin-Antagonisten und/oder eines Wachstumsfaktors zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Corticosteroid.
25. Verwendung eines Corticosteroids zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Cytokin-Antagonisten und/oder einem Wachstumsfaktor.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen