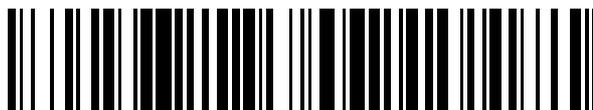


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 803**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07014741 .8**

96 Fecha de presentación: **26.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1891940**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **FORMULACIONES INTRASINOVIALES DE ESTANOZOLOL.**

30 Prioridad:
10.08.2006 IT MI20061609

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.12.2011

73 Titular/es:
**ACME DRUGS
VIA PORTELLA DELLA GINESTRA, 9
42025 CAVRIAGO, (RE), IT**

72 Inventor/es:
Predieri, Paolo

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 803 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones intrasinoviales de estanozolol

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para uso humano y veterinario que comprenden el ingrediente activo estanozolol para la administración intrasinovial.

- 5 La invención también se refiere al uso de estanozolol para preparar medicamentos para el tratamiento intrasinovial de trastornos de las articulaciones y fluido sinovial.

Técnica anterior

Hasta ahora el estanozolol, un andrógeno sintético procedente de la testosterona, se ha considerado un esteroide anabólico clásico y se ha usado de acuerdo con esto en medicina humana y veterinaria.

- 10 También se ha descrito la actividad fibrinolítica del estanozolol y su uso oral en el tratamiento de pacientes que padecen artritis reumatoide (*Quarterly Journal of Medicine* 58, 225,19-27, enero de 1.986) y lipodermatoesclerosis venosa (*British Medical Journal*, 7-11 enero).

También se ha demostrado que el estanozolol posee efectos antiinflamatorios acusados y efectos estimulantes de la síntesis de factor trófico (IGF1).

- 15 Hay publicaciones que se ocupan de la administración parenteral o intraarticular del estanozolol de una forma general, tal como la patente europea EP1502593, *Stepan et al. Stromba bei Erkrankungen des Bewegungsapparates. Medizinische Klinik, Urban und Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft. 1.967. 62, 38. 1.470-1.474* o *Ellis-A-J. Wright-J-K. Cawston-T-E. Hazleman-B-L. The differential responses of human skin and synovial fibroblasts to stanozolol in vitro: Production of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases. Agents Ac-*
 20 *tions. 1.992. 35. 232-237.*

Sin embargo, no se conocen aplicaciones de estanozolol u otros esteroides anabólicos como agentes capaces de contrarrestar el daño a la membrana sinovial y los sinoviocitos.

Los sinoviocitos cubren la superficie articular de la membrana sinovial y producen fluido sinovial, una sustancia que, mediante múltiples acciones, desempeña un papel esencial en la funcionalidad e integridad de las articulaciones.

- 25 El fluido sinovial asegura la homeostasis de las articulaciones ya que lubrica las superficies de las articulaciones durante el movimiento y absorbe las tensiones mecánicas descargadas sobre el cartílago de la articulación durante el caminar, distribuyéndolas por superficies grandes y protegiendo así los tejidos articulares.

El fluido sinovial asegura la funcionalidad de las articulaciones y protege sus tejidos si sus valores de viscosidad y elasticidad son normales, es decir, si el fluido es muy viscoelástico.

- 30 Cuando los valores de la viscoelasticidad del fluido sinovial se reducen, como ocurre normalmente en el transcurso de la enfermedad de las articulaciones inflamatoria/degenerativa, disminuyen sus propiedades lubricantes y protectoras. En estas condiciones, la fricción y las presiones mecánicas ejercidas en las superficies articulares durante el movimiento causan inflamación, dolor y desgaste prematuro y la degeneración de los tejidos articulares llega a ser así inevitable y progresivamente más grave.

- 35 El fluido sinovial también posee la capacidad de regular la entrada de leucocitos en la articulación, actuando como un filtro; cuando pierde su viscosidad, los leucocitos normalmente restringidos a la sangre pueden invadir la articulación, liberando enzimas que dañan el tejido que son responsables principalmente de la degeneración de los tejidos articulares, especialmente cartílago.

- 40 El fluido sinovial es también la única fuente de nutrición de los condrocitos, ya que el cartílago articular no tiene su propio suministro sanguíneo y se nutre por lo tanto directamente mediante los vasos sanguíneos.

El metabolismo normal y el trofismo de los sinoviocitos influye en las propiedades del fluido sinovial y la nutrición regular de los condrocitos, que es esencial para el trofismo, la integridad y la funcionalidad del cartílago articular.

- 45 El ejercicio físico también contribuye a la nutrición de los condrocitos y por consiguiente a la integridad del cartílago articular; Las fuerzas que actúan sobre el cartílago durante las fases de carga y descarga ocasionan la compresión y expansión del cartílago, que expulsa y absorbe fluido sinovial como una esponja. De esta manera, el fluido sinovial puede penetrar en el tejido del cartílago y nutrir a los condrocitos; también puede retirar las sustancias tóxicas producidas por catabolismo celular a partir del cartílago.

- 50 En la enfermedad articular, que se puede provocar por traumatismo o hipoactividad motora debido a una serie compleja de fenómenos bioquímicos (primero inflamatoria y más tarde degenerativa), hay una reducción gradual en el metabolismo de los sinoviocitos y condrocitos y el comienzo de afecciones dismetabólicas; en estas circunstancias, los tejidos no pueden reaccionar por iniciación de los procesos normales de defensa o reparación,

así que dominan los procesos catabólicos sobre los procesos anabólicos en la articulación.

La degeneración del tejido puede progresar entonces, culminando en alteración irreversible de la membrana sinovial y la pérdida completa de cartílago articular.

Descripción de la invención

5 Ahora se ha encontrado que el estanozolol, a diferencia de la mayoría de los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y corticoesteroides antiinflamatorios, no ocasiona la degeneración de tejido, especialmente tejido del cartílago, sino que lo regenera.

También se ha encontrado que el estanozolol, cuando se formula adecuadamente para administración intrasínovial, es particularmente eficaz en el tratamiento de una variedad de trastornos articulares y que dicha ruta de administración es muy eficaz, especialmente en seres humanos y caballos.

La combinación particular de efectos antiinflamatorios y efectos estimuladores de la síntesis de factor trófico típicos del estanozolol se puede explotar ventajosamente para evitar y tratar la degeneración de los tejidos articulares, especialmente el cartílago y la membrana sinovial, que se presenta con frecuencia en enfermedades articulares humanas y de animales.

15 Las composiciones intrasínoviales según la invención actúan directamente y eficazmente en los sinoviocitos (las células de la membrana sinovial) y los condrocitos (células de cartílago), que están estrechamente implicadas en el comienzo y desarrollo de enfermedad inflamatoria/degenerativa, como se discutió anteriormente.

Con respecto a esto, para proteger los tejidos articulares y activar su reparación, es esencial reducir los procesos inflamatorios y activar el metabolismo celular, especialmente el de los sinoviocitos y condrocitos, activando así los procesos anabólicos más bien que los catabólicos.

Cuando se administran por la ruta intrasínovial, el estanozolol estimula los condrocitos y sinoviocitos sin causar los efectos sistémicos adversos típicos de administración oral e intramuscular, incluso en el uso clínico a largo plazo. La administración intrasínovial es particularmente ventajosa en pacientes que padecen enfermedad articular localizada en una única articulación o un número limitado de articulaciones.

25 Estudios *in vitro* de cultivos de condrocitos de caballo han demostrado la sorprendente eficacia de las preparaciones farmacéuticas según la invención.

Su actividad *in vitro* también se ha confirmado en animales de laboratorio en que se indujo enfermedad articular mediante técnicas quirúrgicas (meniscectomía) y con posterioridad en caballos que padecen enfermedad articular espontánea.

30 Las preparaciones según la invención poseen un alto nivel de tolerabilidad local y sistémica, buena biodisponibilidad para las células de tejido articular y excelente eficacia clínica. También garantizan que el ingrediente activo permanezca en la articulación tratada durante suficiente tiempo para que sea compatible con el uso clínico del fármaco, sin requerir una administración excesivamente frecuente.

35 Las preparaciones según la invención se pueden formular como suspensiones en un portador acuoso, suspensiones o disoluciones en un portador oleoso o alcohólico, en glicosaminoglicanos, especialmente ácido hialurónico (hialuronan sódico) o en dimetilsulfóxido.

Formular estanozolol en un portador acuoso en formulaciones adecuadas para la administración intrasínovial presenta dificultades técnicas acusadas, debido a que el estanozolol es una sustancia cristalina insoluble en agua, que significa que no se pueden preparar disoluciones acuosas. Las formulaciones según la invención de estanozolol en un portador acuoso son por lo tanto suspensiones acuosas, y es necesario evitar que los cristales suspendidos del fármaco ocasionen lesiones mecánicas tales como abrasiones y erosiones a pesar de las presiones y la fricción generada por el movimiento de la articulación sobre las superficies del cartílago y la membrana sinovial.

40 Este problema se ha resuelto usando cristales de estanozolol micronizados de un tamaño que no excede el de 100 μm , con una curva de distribución de tamaños con una población de partículas dominante con un diámetro menor que 20 μm y un diámetro de volumen medio D (v 0,5) igual a o menor que 7,87 μm .

Esta distribución de tamaños de partícula no ocasiona lesiones mecánicas de los tejidos articulares, pero da al ingrediente activo en suspensión acuosa la capacidad para dispersarse uniformemente en el fluido sinovial y entrar en contacto íntimo con los condrocitos sumergidos en la matriz del cartílago.

45 Las formulaciones intrasínoviales según la invención también se caracterizan preferiblemente por higroscopicidad moderada, para evitar un aumento en fluidos intraarticulares, distensión y ectasia de la cápsula sinovial, con estimulación posterior de sus terminaciones nerviosas y dolor agudo. Este problema también se puede resolver usando estanozolol con las características de tamaño de partícula ya mencionadas y una concentración por debajo

de 50 mg a 1 ml de suspensión inyectable, preferiblemente por debajo de 10 mg/ml. El límite de concentración inferior depende de la dosis requerida, pero puede ser 0,00001 mg/ml o incluso menor.

La dosis dependerá obviamente del peso y la especie de paciente que se tenga que tratar y el tipo y gravedad de la enfermedad articular.

- 5 En el campo veterinario, la invención es particularmente adecuada para caballos, especialmente caballos de carrera, en que los problemas de articulaciones pueden ser particularmente críticos.

Una única inyección intrasinovial de dichas formulaciones permite que el estanozolol se lleve y se mantenga en concentraciones farmacológicamente activas en la articulación durante 6-7 días, un periodo que es suficientemente largo para producir beneficios clínicos evidentes y completamente compatible con tratamientos de larga duración.

- 10 Una única administración puede ser suficiente en el caso de enfermedad articular aguda, mientras se requieren ciclos de 4 o más inyecciones repetidos cada 7 días en el caso de enfermedad sub-aguda o crónica; Incluso si se requieren inyecciones repetidas, el intervalo de 7 días entre una inyección y la siguiente hace el tratamiento aceptable en términos de adhesión al tratamiento del paciente y el perfil de riesgo asociado con inyecciones en la articulación (contaminación de la articulación, artritis séptica e inflamación causada por punciones en la articulación).

- 15 Dos ejemplos de formulación de una preparación típica que contiene estanozolol administrable por la ruta intrasinovial a caballos y seres humanos, que permanece en el fluido sinovial durante 5-7 días, uno se explica a continuación:

a) Ingrediente activo: estanozolol micronizado (con una población dominante de partículas con un diámetro menor que 20 µm) 5 mg; Agua para inyectables q. s. para 1 ml.

- 20 b) Ingrediente activo: Estanozolol micronizado: Con una población dominante de partículas con diámetro menor que 20 µm) 5 mg/ml

INGREDIENTES AUXILIARES:

- Polisorbato 80: 1,50 mg/ml

- Cloruro Sódico: 3,70 mg/ml

- 25 - Fosfato Disódico 12 H₂O: 10,00 mg/ml

- Ácido Fosfórico 2 M (para ajustar el pH a 6,5) 7,5 mg/ml aprox.

- Agua para inyecciones q. s. 1 ml

- 30 En el caso de enfermedad articular crónica, a la vista de la necesidad de inyecciones repetidas, la disponibilidad de formulaciones de absorción "retardada" o lenta que se pueden administrar una vez sólo o a intervalos de 3-4 a la semana puede ser útil. Ejemplos de tales formulaciones incluyen geles lipofílicos con propiedades tixotrópicas, suspensiones de cristales en geles termorreversibles (que son líquidos a temperatura refrigerada y gel a la temperatura corporal) microcápsulas de sistemas microparticulados del ingrediente activo en estructuras de revestimiento lipófilas a base de glicéridos, ceras y ésteres sólidos y microcápsulas de sistemas microparticulados del ingrediente activo en estructuras de revestimiento que consisten en polímeros de ácido láctico (poliláctidas - PLA) y copolímeros de ácido láctico y glicólico (poliláctida-coglicólidos - PLGA).

- 35 Las composiciones según la invención no deberían contener conservantes, que en general inhiben el metabolismo celular e interfieren con la acción estimuladora de que se requiere el fármaco para ejercer en los condrocitos y sinoviocitos.

- 40 Las composiciones según la invención se pueden usar ventajosamente para tratar los siguientes estados patológicos:

- Fluido sinovial con deficientes características de viscosidad y elasticidad;

- Fluido sinovial excesivamente líquido;

- Fluido sinovial con poder lubricante del tejido intra-articular;

- Fluido sinovial con bajo poder de nutrición de los condrocitos;

- 45 • Articulaciones caracterizadas por la baja producción de fluido sinovial;

- Hipotrofia de la membrana sinovial;

- Hipofuncionalidad de los sinoviocitos, membrana sinovial y cápsula sinovial;

- Hipofuncionalidad de los condrocitos;
- Baja capacidad para reparar lesiones de las articulaciones en general y el cartílago articular en particular;
- Hipotrofia del cartílago articular;
- Protección del cartílago articular y tejido articular contra daño físico, bioquímico y endotóxico;

5 • Afecciones dismetabólicas que afectan a los tejidos articulares;

- Restauración de la relación anabolismo/catabolismo fisiológico en tejidos articulares caracterizada por el predominio de procesos catabólicos sobre anabólicos;

- Restauración del entorno fisiológico en articulaciones afectadas por procesos inflamatorios/degenerativos.

10 Las formulaciones según la invención son más ventajosas que la administración sistémica convencional (oral o intramuscular) de estanozolol debido a que garantizan una mayor concentración en el sitio de acción, mayor eficacia, no efectos secundarios indeseables y la posibilidad de tratamientos de larga duración sin efectos sistémicos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaciones intrasinoviales que contienen estanozolol y un portador adecuado en forma de suspensión de estanozolol micronizado de dimensiones que no exceden de 100 μm , con una curva de distribución de tamaños con una población de partículas dominante con un diámetro menor que 20 μm y un diámetro de volumen medio D (v 0,5) igual a o menor que 7,87 μm .
2. Formulaciones según la reivindicación 1, en las que el estanozolol está en suspensión en un portador acuoso.
3. Formulaciones según la reivindicación 1, en las que el estanozolol está en un portador oleoso o graso.
4. Formulaciones según la reivindicación 1, en las que el estanozolol está en un portador alcohólico.
- 10 5. Formulaciones según la reivindicación 1, en las que el estanozolol está en un portador que consiste en glicosaminoglicanos, en particular ácido hialurónico (hialuronato sódico).
6. Formulaciones según la reivindicación 1, en las que el estanozolol está en un portador de dimetilsulfóxido u otro portador disolvente.
7. Formulaciones según la reivindicación 1, 2 o 3, que contienen hasta 49 mg/ml de estanozolol.
- 15 8. Formulaciones según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la forma de geles lipófilos con propiedades tixotrópicas, suspensiones de cristales en geles termorreversibles (que son líquidos a temperatura refrigerada y gel a la temperatura corporal), microcápsulas de sistemas microparticulados del ingrediente activo en estructuras de revestimiento lipófilas a base de glicéridos, ceras y ésteres sólidos y microcápsulas de sistemas microparticulados del ingrediente activo en estructuras de revestimiento que consisten en polímeros de ácido láctico (poliláctidas - PLA) y copolímeros de ácido láctico y glicólico (poliláctida-coglicólidos - PLGA).
- 20 9. El uso de estanozolol para la preparación de medicamentos para el tratamiento intrasinoval de estados patológicos que afectan a las articulaciones y fluido sinovial.
10. El uso de estanozolol para la preparación de medicamentos para estimulación *in situ* de los condrocitos y sinoviocitos.
- 25 11. El uso según la reivindicación 9 ó 10, para la preparación de medicamentos para uso en medicina humana o veterinaria.
12. El uso según la reivindicación 9, para la preparación de medicamentos veterinarios para caballos.
13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, para el tratamiento de:
- Fluido sinovial con deficientes características de viscosidad y elasticidad;
 - Fluido sinovial excesivamente líquido;

30 • Fluido sinovial con bajo poder de lubricación del tejido intra-articular;

 - Fluido sinovial con bajo poder de nutrición de los condrocitos;
 - Articulaciones caracterizadas por la baja producción de fluido sinovial;
 - Hipotrofia de la membrana sinovial;
 - Hipofuncionalidad de los sinoviocitos, membrana sinovial y cápsula sinovial;

35 • Hipofuncionalidad de los condrocitos;

 - Baja capacidad para reparar lesiones de las articulaciones en general y el cartílago articular en particular;
 - Hipotrofia del cartílago articular;
 - Protección del cartílago articular y tejido articular contra daño físico, bioquímico y endotóxico;
 - Afecciones dismetabólicas que afectan a los tejidos articulares;

40 • Restauración de la relación anabolismo/catabolismo fisiológico en tejidos articulares caracterizada por el dominio de procesos catabólicos sobre anabólicos;

 - Restauración del entorno fisiológico en articulaciones afectadas por procesos inflamatorios/degenerativos.