

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 157**

51 Int. Cl.:
A61K 31/737 (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03786529 .2**
96 Fecha de presentación: **16.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1560588**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

54 Título: **TRATAMIENTO PARA LA SINOVITIS TRAUMÁTICA Y EL CARTÍLAGO ARTICULAR DAÑADO.**

30 Prioridad:
16.10.2002 US 419009 P
16.07.2003 US 487861 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.02.2012

73 Titular/es:
**ARTHRODYNAMIC TECHNOLOGIES, ANIMAL
HEALTH DIVISION, INC.
PO BOX 516
LEXINGTON, KY 40588, US**

72 Inventor/es:
MARCUM, Frank D.

74 Agente: **Serrat Viñas, Sara**

ES 2 374 157 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

Tratamiento para la sinovitis traumática y el cartílago articular dañado

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a composiciones útiles para el tratamiento y/o la prevención del daño a articulaciones diartrodiales (sinoviales) y, en particular, sinovitis traumática, inflamación de la membrana sinovial y daño en el cartílago articular de la articulación. Específicamente, la invención se refiere a composiciones especialmente formuladas para uso intraarticular y parenteral en el tratamiento y/o la prevención de sinovitis traumática y daño en el cartílago articular, por ejemplo, para lavado articular posquirúrgico o tratamiento y/o prevención de artritis inflamatoria, artrosis (OA) y/o enfermedad articular degenerativa (EAD).

15 **Antecedentes de la invención**

Las articulaciones sinoviales o diartrodiales permiten el movimiento y la transferencia de carga entre huesos. Estas dos funciones críticas desempeñan un papel principal en el rendimiento atlético y la enfermedad o lesión de estas articulaciones, a su vez, tiene un impacto principal sobre el rendimiento atlético en seres humanos y animales. Por ejemplo, una de las causas más importantes de cojera entre atletas equinos es la enfermedad articular primaria de las articulaciones sinoviales o diartrodiales. En los últimos 25 años, se ha adquirido mucho conocimiento con respecto al tratamiento y/o la prevención de procesos patológicos que afectan a las articulaciones sinoviales y, en particular, en la comprensión de la enfermedad y el traumatismo del cartílago articular (véase, McIlwraith & Trotter, "JOINT DISEASE IN THE HORSE", W.B. Saunders, 1996 (ISBN 0-7216-5135-6)).

Como breve resumen, las articulaciones diartrodiales sumamente móviles del cuerpo tienen estructuras y componentes similares incluyendo: la cápsula articular, o membrana externa, que recubre la articulación; ligamentos colaterales, que son intracapsulares y proporcionan soporte y estabilidad para la articulación (trabajan conjuntamente con el músculo de soporte, otros ligamentos extracapsulares, tendones y tejido conjuntivo); cartílago articular que cubre los extremos de los huesos articulados dentro de la articulación; hueso subcondral que proporciona soporte estructural al cartílago articular circundante; el sinovio, un mesénquima modificado; y líquido sinovial, que lubrica y nutre las superficies articulares.

La cápsula articular consiste en una parte fibrosa gruesa, que está revestida por un subsinovio más delgado (lámina propia) y el sinovio (membrana sinovial). El sinovio o revestimiento interno de la cápsula articular consiste en células, sinoviocitos, que tienen funciones tanto secretoras como fagocíticas. Las células del revestimiento sinovial sintetizan hialuronano (ácido hialurónico o HA) que se secreta al líquido sinovial, que ocupa el espacio intraarticular.

El líquido sinovial es esencialmente un ultrafiltrado de plasma con la excepción del hialuronano (un glicosaminoglicano no sulfatado que carece de un núcleo proteico) secretado por el sinovio. Normalmente, el líquido sinovial es sumamente viscoso debido a su contenido en hialuronano y desempeña un papel crucial en el mantenimiento de un cartílago sano y la protección de la superficie articular.

El hialuronano también se conoce como ácido hialurónico (HA). Este importante glicosaminoglicano (GAG) es una parte integral tanto del líquido sinovial como del cartílago articular. Dentro del cartílago articular, el hialuronano proporciona propiedades viscoelásticas que permiten un fácil movimiento entre superficies opuestas y una resistencia a la compresión creciente. Dentro del sinovio, el ácido hialurónico, como componente del líquido sinovial, proporciona una barrera eficaz que regula la introducción de componentes plasmáticos. En condiciones normales, el cuerpo sintetizará suficientes cantidades de componentes básicos para mantener y hacer crecer cartílago articular sano, mientras que se limita la producción y liberación de proteinasas destructivas, mediadores inflamatorios y enzimas catabólicas.

El cartílago articular es una matriz de proteoglicanos, condrocitos y colágeno, que tiene un aspecto translúcido o vítreo (hialino) debido principalmente a su alto contenido en agua. El cartílago articular absorbe el impacto de las fuerzas mecánicas y proporciona una superficie lisa de modo que los extremos de los huesos pueden deslizarse fácilmente uno a lo largo del otro. El cartílago articular está compuesto por aproximadamente un 70% de agua (hasta aproximadamente un 80% de agua en animales neonatales), colágeno, proteoglicanos y condrocitos. La mayor parte del colágeno encontrado en el cartílago articular es colágeno tipo II que proporciona resistencia a la tracción al cartílago. Esta proteína versátil proporciona elasticidad y el armazón estructural de la matriz de cartílago.

Los proteoglicanos, el otro componente sólido principal de la matriz de cartílago articular, consiste en una o más cadenas de glicosaminoglicano covalentemente unidas a un núcleo proteico. Debido a su denso contenido en iones negativos, estas moléculas pueden atraer y retener agua dentro de la formación de cartílago específicamente para la lubricación. Los proteoglicanos proporcionan las propiedades mecánicas únicas para la resiliencia y recuperación bajo fuerzas de compresión.

Los principales proteoglicanos encontrados en el cartílago son sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de

queratán y hialuronano. (El sulfato de heparina es también un proteoglicano, aunque no es un componente del cartílago articular). Nombres más nuevos de los proteoglicanos hacen referencia algunas veces a la función de la proteína núcleo dentro de la molécula, por ejemplo agregano (encontrado en sulfato de condroitina y sulfato de queratina), un agregado de proteoglicano grande con hialuronina, o a la ubicación, por ejemplo, decorina (sulfato de dermatán), que decora fibrillas de colágeno tipo I, o a la estructura primaria, biglicano, que tiene dos cadenas de glicosaminoglicano.

Los condrocitos son células activas dentro de la matriz de cartílago, que fabrican nuevo colágeno y moléculas de proteoglicano mientras que excretan enzimas, que ayudan en la eliminación de proteoglicanos y cartílago dañados.

En condiciones normales, el cuerpo mantiene la articulación sinovial en estado de homeostasis a través de una variedad de mecanismos de retroalimentación mecánicos y hormonales complejos. Dos tipos de ataque o lesión pueden alterar el delicado equilibrio homeostático. Tensiones o traumatismos repetidos (ataque crónico lento) en la articulación durante el uso diario, por ejemplo, rendimiento o entrenamiento atlético, son a menudo la causa desencadenante de la inflamación de la articulación y pérdida de la homeostasis. Inicialmente, tales tensiones dan como resultado sólo inflamación de tejidos blandos en forma de sinovitis o capsulitis (por ejemplo, sinovitis traumática). Inicialmente, puede estar presente o no daño en el cartílago en los estadios tempranos de la inflamación o lesión relacionada con tensión. Sin embargo, la liberación de mediadores inflamatorios en la articulación tales como prostaglandinas, citocinas, enzimas lisosómicas y radicales libres puede conducir a daño del cartílago articular y puede provocar degradación del cartílago y puede conducir al desarrollo de enfermedad articular degenerativa (EAD).

Un segundo tipo de ataque o lesión, el defecto osteocondral, por ejemplo una fractura con esquirla, está asociado a menudo con una lesión traumática o insuficiencia mecánica aguda, por ejemplo, una lesión aguda por entrenamiento o carreras, aunque una fractura de este tipo puede deberse a complicaciones secundarias asociadas con EAD crónica. En este escenario, la lesión comienza a menudo como un defecto inducido por traumatismos en el cartílago articular. Esto puede producirse como una fragmentación del tejido original de los márgenes articulares u otro defecto que compromete la superficie e integridad del cartílago articular. La exposición del hueso subcondral de soporte al líquido sinovial y las presiones intermitentes del líquido sinovial generadas por el movimiento articular repetido (traumatismos y tensiones repetidas del entrenamiento o las carreras) pueden conducir a esclerosis progresiva del hueso subcondral y desplazamiento final de la cadera o fragmento óseo. Si no se trata, el daño resultante se hace a menudo progresivo y resulta EAD (véase, por ejemplo, Nixon *et al.*, "EQUINE FRACTURE REPAIR", W.B. Saunders Co., 1996 (ISBN 0-7216-6754-6)).

En cualquier escenario, una vez comprometido, el daño al cartílago articular es habitualmente permanente. En general, una vez dañado, la terapia se dirige normalmente a limitar o reducir la inflamación de la articulación, limitando la liberación de mediadores inflamatorios, a la eliminación de la causa desencadenante (por ejemplo, la esquirla) y a la sustitución de los componentes del líquido sinovial. Estas medidas se combinan con un periodo de reposo para permitir la cicatrización y deposición de fibrocartílago en la zona afectada. El objetivo terapéutico a largo plazo se dirige a ralentizar la progresión de los procesos degenerativos y a controlar los signos clínicos de EAD. La prevención tiene como objetivo a menudo limitar la inflamación de la articulación antes de que se produzca el daño en el cartílago y proporcionar un soporte nutricional apropiado.

Ha habido innumerables enfoques terapéuticos para el manejo de la enfermedad articular. El principal entre éstos es la complementación nutricional de precursores metabólicos a la dieta para ayudar en la biosíntesis de proteoglicanos, GAG, hialuronano y colágeno. Se recomiendan complementos nutricionales o "nutracéuticos" tales como COSEQUIN® (véanse las patentes estadounidenses n.ºs 5.364.845 y 5.587.363) y GLC 5500® (véase la publicación internacional PCT n.º WO 0132188 A1) para la complementación oral de la dieta para proporcionar los precursores metabólicos necesarios para ayudar al cuerpo en la reparación de la lesión articular.

En particular, se encuentra una lista de precursores metabólicos que se han usado para complementación oral para la producción de cartílago articular, por ejemplo, en la publicación internacional PCT n.º WO 0132188 A1 concedida a Madere. Estos complementos orales incluyen sulfato de condroitina, un polisacárido de glicosaminoglicano, que es un componente primario del cartílago articular que comprende un aminoazúcar y un azúcar o ácido orgánico. El sulfato de condroitina se descompone en disacáridos de sulfato y N-acetil-galactosamina. El ácido D-glucurónico es un sustrato clave que comprende una mitad de la molécula de hialuronano, siendo la otra N-acetil-D-glucosamina. Se cree que el sulfato de condroitina, como CS4 y CS6 dentro del cuerpo, es un glicosaminoglicano esencial que une agua a la matriz de cartílago articular y es necesario para la formación de proteoglicanos.

Otro complemento oral, la glucosamina, como glucosamina-5-fosfato, se produce de manera natural dentro del cuerpo y es un componente en la biosíntesis de glicosaminoglicanos, proteoglicanos, hialuronano y colágeno. La glucosamina está disponible en formas exógenas, sulfato de glucosamina sódica, clorhidrato de glucosamina y N-acetil-D-glucosamina. Se notifica que estas formas son biodisponibles por vía oral en mamíferos.

El metilsulfonilmetano (MSM), también usado en complementos orales, es una parte integral de la hemoglobina y el tejido corporal, y es esencial para la síntesis de tejidos conjuntivos, colágeno y los aminoácidos esenciales metionina

y cisteína. El ascorbato de sodio es un complemento oral que se necesita para la producción de colágeno y ayuda en la capacidad del cuerpo para utilizar manganeso. En teoría, la complementación oral y la posterior biosíntesis de los precursores metabólicos ayudan en la producción de nuevo cartílago articular mientras que se ayuda en la regulación de los defectos perjudiciales de enzimas destructivas. Se cree que la glucosamina exógena permite al cuerpo superar los umbrales limitativos de la velocidad naturales mediante lo cual la glucosamina se convierte en el estimulante de la producción de proteoglicanos y GAG. También se cree que la glucosamina oral exógena estimula que los condrocitos produzcan más colágeno y potencia el metabolismo del cartílago articular.

Otras numerosas descripciones también sugieren la introducción de suplementos nutricionales como terapia para el tratamiento de tejidos conjuntivos. La patente estadounidense n.º 3.683.076 concedida a Rovati *et al.* enseña que los sulfatos de glucosamina son útiles para tratar estados artríticos. La patente estadounidense n.º 3.697.652 concedida a Rovati *et al.* da a conocer que puede usarse N-acetilglucosamina para tratar afecciones degenerativas de las articulaciones. Las patentes estadounidenses n.ºs 5.364.845, 5.587.363 y 6.492.349 (concedidas a Henderson) muestran que la glucosamina, la condroitina y el manganeso se usan para proteger y reparar el tejido conjuntivo. En la patente estadounidense n.º 5.840.715 concedida a Florio, se combinan sulfato de N-acetilglucosamina, sulfato de condroitina, ácido gamma-linolénico, ácido ercosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, y aspartato de manganeso para tratar síntomas de la artritis. La patente estadounidense n.º 5.916.565 concedida a Rose *et al.* enseña una composición compuesta por clorhidrato de D-glucosamina, sulfato de condroitina, cayena, jengibre, cúrcuma, yuca; garra del diablo, hoja de ortiga, cohosh negro, alfalfa y semillas de apio para reparar y mantener tejidos dañados en articulaciones de vertebrados. En la patente estadounidense n.º 5.922.692, Marino da a conocer que pueden añadirse sulfato de glucosamina y sulfato de condroitina a productos alimenticios.

Sin embargo, a pesar del relativo éxito comercial de muchas de las preparaciones "nutracéuticas", abunda la controversia en cuanto a sus niveles relativos de eficacia en la prevención o el tratamiento real del daño en el cartílago articular y/o EAD. Por ejemplo, un estudio realizado por Luitpold Pharmaceutical, Inc. encontró que no pudo demostrarse ningún efecto antiinflamatorio o condroprotector cuando se usaron glucosaminoglicanos orales (GAG) para tratar EAD equina.

También se han intentado numerosos enfoques sistémicos e intraarticulares parenterales (intramusculares e intravenosos) para la terapia. Por ejemplo, se ha usado extensamente hialuronato sódico (ácido hialurónico o "ácido") como tratamiento intravenoso e intraarticular para la enfermedad articular humana y animal. LEGEND®, por ejemplo, disponible de Bayer Corporation en Shawnee Mission, Kansas, está aprobado para uso tanto intravenoso como intraarticular en el caballo. La patente estadounidense n.º 4.782.046 concedida a Brown *et al.* describe una forma ultrapura de ácido hialurónico preparada a partir de organismos estreptocócicos del grupo C. La patente estadounidense n.º 4.808.576 concedida a Schultz *et al.* da a conocer métodos de administración de ácido hialurónico distintos de por vía intraarticular, por ejemplo, por vía intramuscular o por vía tópica. Recientemente, se ha introducido incluso un producto, CONQUER™ (Kinetic Technologies, Inc., Lexington, Kentucky) para administración oral de ácido hialurónico.

Otros productos para administración parenteral incluyen, por ejemplo, sulfato de condroitina para uso intramuscular disponible de Syntax S.A. Argentina; glicosaminoglicano polisulfatado (PSGAG) para inyección intraarticular e intramuscular que está disponible como ADEQUAN® de Luitpold Pharmaceuticals, Inc., Shirley Nueva York y N-acetilglucosamina para inyección intramuscular o intraarticular (véase la patente estadounidense n.º 3.697.652 concedida a Rovati *et al.*). Cada una de las preparaciones mencionadas anteriormente ha tenido grados variables de éxito y muchas, particularmente HA y PSGAG disfrutaban todavía de un amplio uso en el tratamiento y la prevención de EAD en seres humanos y en animales. Sin embargo, los riesgos y las recompensas y el beneficio global de algunas de estas modalidades de tratamiento son controvertidos, tal como se demuestra por ejemplo por "Hyaluronic Acid Rules in Severe Joint Problems", HORSE JOURNAL, vo. 9, n.º 5 págs. 3-6, mayo de 2002.

El documento US 2001/0046971 da a conocer composiciones para su uso en el tratamiento de artrosis.

De manera más importante, antes de la presente invención, no había habido ninguna composición eficaz individual específicamente formulada para uso intraarticular que combinase una combinación óptima de agentes activos que pudiese usarse para tratamiento intraarticular de OA y/o EAD. En particular, existe una necesidad en la técnica de una composición formulada para uso intraarticular que combine de manera única agentes sinérgicamente activos para su uso como adyuvante a una intervención quirúrgica, por ejemplo, como lavado articular y/o tratamiento posquirúrgico. Hay especialmente una necesidad en la técnica de una composición que pueda usarse durante y tras la cirugía para ayudar en la eliminación física (lavado) de residuos articulares posquirúrgicos perjudiciales y degenerativos, mientras que simultáneamente actúe lubricando las superficies articulares, protegiendo el cartílago articular restante de la degradación enzimática adicional y proporcionando "combustible" *in situ* para la producción por sinoviocitos y condrocitos de proteoglicanos y hialuronano endógenos.

Asimismo, antes de la presente invención, no había habido ninguna composición eficaz individual específicamente formulada para uso intraarticular y/o parenteral (por ejemplo, intravenoso o intramuscular) que combinase una combinación óptima de agentes activos que pudiese usarse para tratamiento intraarticular y/o parenteral de sinovitis traumática. En particular, existe una necesidad en la técnica de una composición formulada para uso intraarticular o

uso sistémico que combine agentes sinérgicamente activos para tratar y/o prevenir la sinovitis traumática.

Sumario de la invención

5 Según la invención, se proporcionan composiciones según las reivindicaciones 1 a 10 adjuntas.

10 Un objetivo primario de la presente invención es proporcionar una composición para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del daño en el cartílago articular, especialmente tras cirugía, proporcionando una composición adaptada para uso intraarticular que puede usarse como lavado articular para eliminar residuos articulares posquirúrgicos mientras que se produce simultáneamente un efecto condroprotector para el restante cartílago articular de la articulación y se facilita la transferencia de nutrientes a las células del cartílago articular y se promueve la regeneración de componentes necesarios tales como hialuronano y proteoglicanos. La presente invención se refiere por tanto a una composición para acelerar el proceso de reparación y regeneración del cartílago articular en articulaciones diartrodiales, especialmente en aplicaciones posquirúrgicas.

15 En una realización para el tratamiento y/o la reparación del daño en el cartílago articular, la invención proporciona una composición para inyección intraarticular o uso sistémico que consiste esencialmente en cantidades terapéuticas de: sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano (ácido hialurónico).

20 Las composiciones de la invención proporcionan un sulfato de condroitina, (como CS4 y/o CS6) adaptado para inyección intraarticular que actúa estimulando la producción de proteoglicanos, glicosaminoglicanos y colágeno, inhibiendo enzimas degenerativas excretadas por los condrocitos y sinoviocitos, y ayudando en el transporte de nutrientes al líquido sinovial. El sulfato de condroitina de las composiciones proporcionadas en el presente documento está en disolución o suspensión con N-acetil-D-glucosamina y hialuronano. La N-acetil-D-glucosamina proporcionada en las composiciones de la invención aumenta la producción de sinoviocitos y condrocitos y posterior disponibilidad de hialuronano endógeno dentro de la articulación y la matriz de cartílago mediante la inclusión *in situ* directa de sus sustratos principales galactosamina (a través de la asimilación de sulfato de condroitina) y N-acetil-D-glucosamina. El hialuronano exógeno que comprenden las composiciones proporcionadas en el presente documento actúa sustituyendo el HA endógeno agotado y lubricando y recubriendo el tejido articular sano así como dañado durante el proceso reparativo.

35 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de sinovitis traumática y de ese modo prevenir la aparición de la enfermedad articular degenerativa, proporcionando una composición adaptada para uso parenteral que tiene efectos antiinflamatorios positivos sobre la membrana sinovial de una articulación traumatizada. Hay especialmente una necesidad en la técnica de una composición y un método que tenga la ventaja de tratar o prevenir la sinovitis traumática de múltiples articulaciones con una única inyección parenteral (por ejemplo intravenosa o intramuscular) de una cantidad terapéutica de la composición.

40 En otra realización para la prevención y/o el tratamiento de sinovitis traumática, la invención proporciona una composición adaptada para administración parenteral que consiste esencialmente en cantidades terapéuticas de: sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano (ácido hialurónico). Las administraciones sistemáticas pueden incluir inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea.

45 Las composiciones de la invención proporcionan un glicosaminoglicano, específicamente sulfato de condroitina, (como CS4 y/o CS6) adaptado para inyección parenteral que actúa estimulando la producción de ácido hialurónico, inhibiendo enzimas degenerativas excretadas por los condrocitos y sinoviocitos, y ayudando en la disminución de la presencia de mediadores inflamatorios dentro del líquido sinovial. El sulfato de condroitina de las composiciones proporcionadas en el presente documento está en disolución o suspensión con N-acetil-D-glucosamina y hialuronano. La N-acetil-D-glucosamina proporcionada en las composiciones de la invención aumenta la producción de sinoviocitos y condrocitos y la posterior disponibilidad de hialuronano endógeno dentro de la articulación y matriz de cartílago mediante la inclusión *in situ* directa de sus sustratos principales galactosamina (a través de la asimilación de sulfato de condroitina) y N-acetil-D-glucosamina. El hialuronano exógeno que comprenden las composiciones proporcionadas en el presente documento actúa sustituyendo el HA endógeno agotado y recubriendo el cartílago articular sano así como dañado pero también reduciendo la inflamación de membranas sinoviales para tratar y/o prevenir la sinovitis traumática.

Descripción detallada de la invención

60 El alcance de la invención se define por las reivindicaciones.

Se expondrán objetos, ventajas y otras características novedosas adicionales de la invención en parte en la descripción que sigue y en parte resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de lo anterior o pueden aprenderse con la práctica de la invención.

65 Se exponen en mayor detalle a continuación detalles específicos relacionados con composiciones novedosas para el

tratamiento y/o la prevención del daño en el cartílago articular en seres humanos y en animales. En particular, la presente invención proporciona enseñanzas específicas relacionadas con composiciones novedosas para tratamiento intraarticular intraoperatorio o posquirúrgico de artrosis y enfermedad articular degenerativa en el animal quirúrgico objeto. Además, la presente invención proporciona composiciones para el tratamiento parenteral (sistémico) y/o la prevención de sinovitis, por ejemplo, sinovitis traumática debido a estrés o lesión leve.

En una realización, la invención proporciona una composición adaptada para inyección intraarticular, que es útil para el tratamiento y/o prevención de cartílago articular dañado de articulaciones diartrodiales, comprendiendo la composición cantidades terapéuticas de: sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano. En particular, las composiciones de la invención están adaptadas para su uso como lavado articular intraarticular para su uso durante y/o tras la cirugía (artrotomía o cirugía artroscópica) de la articulación.

Los glucosaminoglicanos presentes en las composiciones proporcionadas en el presente documento ayudan a contribuir al retorno de la homeostasis de la articulación a través del aumento en el conjunto de glucosaminoglicanos usados por condrocitos para la síntesis de proteoglicanos. Además de ese efecto, la incorporación de sulfato de condroitina en las composiciones proporcionadas en el presente documento ayuda a ralentizar el proceso inflamatorio, actuando directamente sobre las enzimas y los mediadores inflamatorios que se liberan cuando está presente la inflamación. El hialuronato de sodio (hialuronano) proporcionado por la composición sirve para cubrir la superficie de la cápsula articular y el cartílago articular con un recubrimiento delgado para ayudar en la resistencia a la compresión del cartílago mientras que se conserva la elasticidad, también interacciona con proteoglicanos formando un agregado estable, así como proporcionado propiedades de lubricación. El hialuronano también ayuda directamente en la eliminación de productos de desecho de la cápsula articular y actúa como inhibidor de mediadores inflamatorios (véase, "Hyaluronan and its Use in the Treatment of Equine Joint Disease", Howard & McIlwraith págs. 257-269, en JOINT DISEASE IN THE HORSE", W.B. Sanders, 1996 (ISBN 0-7216-5135-6)).

Las composiciones de la invención proporcionan una mezcla única que consiste esencialmente en los glucosaminoglicanos que se producen de manera natural: sulfatos de condroitina CS4 y CS6, hialuronano (ácido hialurónico) y N-acetil-D-glucosamina. Los glucosaminoglicanos son polisacáridos que se producen ampliamente en el reino animal. Los glucosaminoglicanos que están presentes en los tejidos de animales vertebrados tienen principalmente una estructura lineal que es una repetición de unidades de disacárido compuestas por dos monosacáridos. Se encuentran cinco clases de glucosaminoglicanos en los tejidos y fluidos de vertebrados: sulfatos de condroitina, sulfatos de queratina, sulfatos de dermatina, sulfatos de heparina; ácido hialurónico y heparina.

Los sulfatos de condroitina son un componente crítico de ciertas realizaciones de las composiciones de la invención. En general, se encuentran ampliamente sulfatos de condroitina en los tejidos conjuntivos de animales en dos formas de repetición de disacáridos de ácido D-glucurónico y N-acetil-galactosamina: sulfato CS4 cuando la n-acetil-galactosamina contiene un éster sulfato en su posición CS4 o sulfato CS6 cuando el éster sulfato está en la posición CS6. El sulfato de condroitina tanto CS4 como CS6 funcionan en la matriz articular como constituyente principal. Los sulfatos de condroitina contribuyen a mantener las características normales de la matriz de cartílago a través del aumento del conjunto de glucosaminoglicanos usados por los condrocitos para la síntesis de proteoglicanos, así como ralentizando el proceso inflamatorio actuando directamente sobre las enzimas que inhiben la cascada del complemento y presentando actividad anti-prostaglandinas.

En particular, el sulfato de condroitina es una cadena hidrófila larga de repeticiones de azúcares. Este glicosaminoglicano se une a moléculas de proteoglicanos ayudando en el transporte de agua y nutrientes al cartílago articular. La condroitina en su forma de sulfato incluye galactosamina, un sustrato primario de hialuronano y una ruta de disacáridos para la síntesis de proteoglicanos secundaria a las rutas de hexosaminas utilizadas para la producción de glicosaminoglicanos. Las cadenas de sulfato de condroitina comprenden la formación de espacio de la matriz de cartílago y partes integrales de la molécula de proteoglicano. La condroitina estimula la producción de proteoglicanos, glicosaminoglicanos y colágenos, que son los elementos estructurales del cartílago sano. El sulfato de condroitina también inhibe la secreción de enzimas degenerativas por los condrocitos dentro del cartílago articular. Los sulfatos de condroitina no son tóxicos y funcionan sinérgicamente con la glucosamina para hidratar y reparar el cartílago articular.

Otro componente crítico de ciertas realizaciones de las composiciones de la invención, el hialuronato de sodio, es un constituyente natural de tejidos conjuntivos y líquido sinovial compuesto por unidades de repetición de disacáridos que consisten en ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina. Dentro de la cápsula articular, la superficie del cartílago articular está cubierta por una capa fina de hialuronato de sodio. Interacciona específicamente con proteoglicanos del cartílago formando un agregado estable. Dentro del líquido sinovial, confiere elasticidad visual así como propiedades de lubricación. El hialuronano ayuda a proporcionar nutrición y eliminación de desechos de la matriz articular. También proporciona actividad bioquímica para ayudar a prevenir la formación de tejido fibroso en exceso en la matriz de cartílago.

En general, la N-acetil-D-glucosamina, también crítica para ciertas realizaciones de las composiciones de la invención, es un compuesto clave necesario para la síntesis de la matriz de cartílago ya que potencia la síntesis por condrocitos de glucosaminoglicanos. La N-acetil-D-glucosamina también posee la capacidad de potenciar la síntesis

de componentes clave del líquido sinovial alimentando reacciones necesarias tanto para la producción de hialuronano así como para proteoglicanos. Por tanto, sustituyendo glucosaminoglicanos específicos perdidos por la invasión de la articulación diartrodial durante la cirugía y también proporcionando las moléculas clave para potenciar y promover la restauración de la síntesis de proteoglicanos y hialuronano normal, el médico o veterinario puede estar seguro de la capacidad de la composición para proteger la articulación así como para ayudar en el proceso de cicatrización.

La N-acetil-D-glucosamina es también un derivado de glucosa obtenido mediante hidrólisis química de quitina. Este polisacárido es fácilmente soluble en agua y extremadamente biodisponible. La N-acetil-D-glucosamina se une a ácido glucurónico así como a galactosa lo que la convierte en un precursor de ácido hialurónico, sulfato de queratán y sulfato de condroitina. Este derivado único ayuda a la producción de proteoglicanos, colágeno y glicosaminoglicanos. También se ha mostrado que la N-acetil-D-glucosamina ayuda en la cicatrización de lesión de tejidos blandos.

Las realizaciones de la presente invención son seguras y no tóxicas en las cantidades terapéuticas expuestas en el presente documento. Cada realización proporciona un beneficio específico en relación con la reparación y regeneración de cartílago articular y en la protección del cartílago articular existente. Por tanto, puede comprenderse que las composiciones de esta invención compuestas por sulfato de condroitina, N-acetil-D-glucosamina y ácido hialurónico proporcionan una combinación única para uso intraarticular de componentes de sustitución y precursores metabólicos que estimulan ventajosamente la producción de glicosaminoglicanos incluyendo ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno, ayudando de ese modo a los mecanismos de reparación natural del cuerpo y dirigiendo específicamente los condrocitos a la producción de nuevo cartílago articular.

Otro aspecto importante de la composiciones de la invención es que están adaptada para uso intraarticular y son especialmente muy idóneas para su uso como un "dispositivo médico" para lavado físico o limpieza de la articulación diartrodial durante y/o tras la cirugía. La carga iónica sumamente negativa y las características únicas de las composiciones expuestas en el presente documento actúan uniendo o atrapando directamente partículas cargadas positivamente presentes en la articulación, por ejemplo, residuos quirúrgicos y radicales libres liberados por los procesos inflamatorios, y eliminando físicamente tales partículas del fluido de la articulación. Debido a su capacidad de disposición multidimensional, naturaleza hidrófila, presencia prominente de cargas negativas y capacidades de lubricación, las composiciones proporcionadas en el presente documento también presentan permeabilidad selectiva, retención de agua, elasticidad y soporte frente a la compresión, que son características esenciales para ayudar al retorno de la articulación diartrodial a la homeostasis.

Por tanto, en una realización, las composiciones de la invención que se han adaptado especialmente para uso parenteral (por ejemplo, intravenoso o intramuscular) son suspensiones o disoluciones estériles que consisten esencialmente en cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano. Además de los agentes activos anteriormente mencionados, un experto en la técnica puede apreciar que las composiciones de la invención que están adaptadas para uso intraarticular pueden comprender también conservantes, portadores farmacéuticamente activos, excipientes, estabilizantes, tampones, inhibidores del crecimiento antimicrobianos y el uso de los mismos se contempla por la invención.

Se contempla por la invención que las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento parenteral (sistémico) y/o la prevención de cualquier daño o posible daño al cartílago articular incluyendo casos leves de estrés e inflamación de la cápsula articular o sinovitis (por ejemplo, sinovitis traumática, que si no se trata puede conducir o progresar a daño en el cartílago articular), artrosis, osteocondrosis disecante (OCD), lesión traumática, fracturas, enfermedad articular degenerativa (EAD) y artritis séptica. Sin embargo, un uso actualmente preferido para las composiciones de la invención es el lavado articular intraoperatorio y/o posquirúrgico o el tratamiento y/o la prevención de daño en el cartílago adicional, por ejemplo EAD posquirúrgica.

En cirugía, por ejemplo, cirugía artroscópica para la eliminación de un colgajo de cartílago intraarticular, lesión de OCD, quiste de hueso subcondral o fractura con esquirla, hay una pérdida de líquido sinovial, concentración de proteoglicanos y glucosaminoglicanos constituyentes con la pérdida posterior de las características deseables mencionadas anteriormente proporcionadas por el líquido sinovial sano. Asimismo, la intervención quirúrgica (el resultado de "las tres T", tiempo, desechos ("trash") y traumatismo), por sí misma, provoca inflamación que, a su vez, produce exudados inflamatorios con un aumento en la actividad enzimática y los mediadores inflamatorios dentro de la articulación afectada.

Durante la cirugía, por ejemplo, para la eliminación de un colgajo de cartílago o fractura con esquirlas, se liberan en la articulación fragmentos microscópicos de cartílago y/u otro tejido tales como fragmentos de hueso subcondral, hemorragia, etc. Es deseable que tales "residuos quirúrgicos" se limpien o eliminen por lavado de la articulación. Asimismo, durante la cirugía, especialmente durante la cirugía artroscópica, el campo de visión del cirujano a menudo se enturbia o se obstruye por residuos quirúrgicos, hemorragia, etc. y se requiere un lavado constante a presión para la visualización del campo quirúrgico. Por tanto, una realización de la invención proporciona una composición estéril que está adaptada para uso intraarticular directo como lavado intraoperatorio o que puede añadirse a un líquido de lavado preseleccionado (por ejemplo, disoluciones de Ringer con lactato, o solución salina

normal) para proporcionar el beneficio terapéutico simultáneo de los agentes activos mientras que está lavándose la articulación con el líquido preseleccionado.

5 En una realización, las composiciones de la invención consisten esencialmente en cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano (ácido hialurónico). En la actualidad, es preferible que las composiciones de la invención sean disoluciones y/o suspensiones estériles que consisten esencialmente en sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano. Sin embargo, se contempla que otras formulaciones son posibles y están dentro del alcance de la invención, por ejemplo, una formulación en polvo adecuada para su reconstitución con un líquido inyectable adecuado o para su adición a un líquido de lavado preseleccionado. En particular, un experto en la técnica puede apreciar que los agentes activos de las composiciones pueden almacenarse en un estado liofilizado o secado por congelación para su reconstitución y uso en un momento deseado.

15 Una realización actualmente preferida de la invención comprende una composición adaptada para administración parenteral compuesta por sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano en la que la cantidad terapéutica de sulfato de condroitina es de entre 0,5 gramos y 1,5 gramos de un sulfato de condroitina adecuado por dosis unitaria de la composición. En una realización, la cantidad terapéutica comprende 1 gramo de sulfato de condroitina CS4, o 1 gramo de sulfato de condroitina CS6 o 1 gramo de una mezcla de sulfato de condroitina CS4 y CS6 por dosis unitaria. En otra realización, la cantidad terapéutica de sulfato de condroitina es de 1 gramo de sulfato de condroitina compuesto por un 40% de sulfato de condroitina CS4 y un 60% de sulfato de condroitina CS6.

20 Cantidades terapéuticas actualmente preferidas de N-acetil-D-glucosamina para las composiciones de la invención son de desde 0,5 gramos hasta 1,5 gramos de N-acetil-D-glucosamina por dosis unitaria. Una cantidad terapéutica especialmente preferida de N-acetil-D-glucosamina es 1 gramo de N-acetil-D-glucosamina por dosis unitaria de la composición. Las cantidades terapéuticas actualmente preferidas de hialuronano incluyen de desde 10 mg hasta 50 mg de hialuronano por dosis unitaria de la composición. Una cantidad terapéutica especialmente preferida de hialuronano es de desde 20 hasta 40 mg de hialuronano por dosis unitaria de la composición.

25 Un experto en la técnica puede apreciar que el hialuronano puede seleccionarse de entre cualquiera de varias fuentes disponibles comercialmente tales como hialuronato de sodio disponible comercialmente. Asimismo, hay numerosas fuentes disponibles comercialmente de N-acetil-D-glucosamina y sulfato de condroitina que están disponibles para su uso en las composiciones expuestas en el presente documento.

30 Otra realización actualmente preferida de la invención proporciona una composición adaptada para inyección intraarticular y/o parenteral compuesta por una suspensión o disolución estéril compuesta por 1 gramo de sulfato de condroitina como una mezcla de un 40% de sulfato de condroitina CS4 y un 60% de CS6; 1 gramo de N-acetil-D-glucosamina; y 20-40 mg pero especialmente 30 mg de hialuronano (por ejemplo, hialuronato de Na) por dosis unitaria de la composición.

35 Un ejemplo de una realización preferida de la invención comprende una dosis unitaria de 10 ml de la composición. La composición se prepara tal como sigue. Se mezcla un gramo de polvo de sulfato de condroitina con un gramo de polvo de N-acetil-D-glucosamina. Estos polvos se pesan, se mezclan y se añaden 2 ml de una disolución de hialuronato de sodio 10 mg/ml a la mezcla de polvos. La mezcla resultante de sulfato de condroitina, N-acetil-D-glucosamina y hialuronato de sodio es c.s. con aproximadamente 10 ml de agua bacteriostática para lograr un volumen final de 10 ml. La concentración final de sulfato de condroitina en la composición es de 0,1 gramos/ml o el 10%. La concentración final de N-acetil-D-glucosamina en la composición es de 0,1 gramos/ml o el 10% y la concentración final de hialuronato de sodio en la composición es de 0,2 ml/ml o el 20%.

40 La invención proporciona una composición adaptada para administración intraarticular y/o parenteral que consiste esencialmente en cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano.

45 En otra realización la invención proporciona una composición adaptada para administración parenteral que consiste esencialmente en cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano en la que el peso molecular por dosis unitaria de la composición es de entre 450.000 Daltons y 1.100.000 Daltons. Aún en otra realización, la invención proporciona una composición adaptada para administración parenteral que consiste esencialmente en cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano en la que el peso molecular por dosis unitaria de la composición es de entre 500.000 Daltons y 1.000.000 Daltons. Aún en otra realización, la invención proporciona una composición adaptada para administración parenteral que consiste esencialmente en cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano en la que el peso molecular por dosis unitaria de la composición es de entre 550.000 Daltons y 700.000 Daltons pero es especialmente de 600.000 Daltons.

50 En una realización preferida la invención proporciona una composición adaptada para administración parenteral que consiste esencialmente en cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano en la que el peso molecular por dosis unitaria de la composición es mayor de 450.000 Daltons. En otra realización, la invención proporciona una composición adaptada para administración parenteral que consiste esencialmente en

cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano en la que el peso molecular por dosis unitaria de la composición es mayor de 550.000 Daltons.

5 También se dan a conocer composiciones que pueden comprender además una cantidad terapéutica de un antibiótico adecuado. Los antibióticos adecuados para su uso en las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen cualquiera de los antibióticos que pueden adaptarse para uso intraarticular, (véase, por ejemplo, "Infectious Arthritis" Alicia L. Bertone, págs. 397-409, en JOINT DISEASE IN THE HORSE", W.B. Sanders, 1996 (ISBN 0-7216-5135-6)). Tal como puede apreciar un experto en la técnica, la elección del antibiótico y la cantidad terapéutica pueden depender de muchos factores incluyendo, por ejemplo, la etiología del organismo infeccioso que
10 está tratándose o la preferencia personal del médico o veterinario encargado.

También se dan a conocer composiciones que comprenden además otros agentes terapéuticos en tanto que se usen generalmente como agentes terapéuticos para enfermedad articular (artropatía). Los ejemplos de otros agentes terapéuticos de este tipo incluyen agentes corticosteroides sintéticos y no sintéticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antiirreumáticos, inmunorreguladores, inmunosupresores, aumentadores de la
15 función articular e inhibidores de la producción de interleucinas. Los ejemplos específicos de agentes costicostaroides incluyen, pero no se limitan a dexametasona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona, prednisolona, metilprednisolona, halopredona, beclometasona y similares.

20 Los ejemplos específicos de agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen, pero no se limitan a diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, aspirina, diflunisal, ácido fulfenámico, floctafenina, ácido tolfenámico, sulindaco, fenbufeno, ácido salicílico, acemetacina, proglumetacina, nabumetona, ácido protizínico, tiaprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, alminoprofeno, zaltoprofeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno y similares.

25 También se dan a conocer composiciones que comprenden además al menos un compuesto de pirazolilbencenosulfonamida, por ejemplo, tal como se expone en la patente estadounidense n.º 5.756.529 y la patente estadounidense n.º 5.466.823. En particular, las composiciones pueden comprender además un pirazol sustituido con diarilo útil para el tratamiento de inflamación y/o dolor. Se contempla específicamente que las composiciones de la invención puedan comprender además cantidades terapéuticas de cualquiera de la clase de
30 pirazoles sustituidos con diarilo, sus isómeros, análogos y/o metabolitos. En particular, estos compuestos reducen la inflamación y/o el dolor principalmente mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Las composiciones comprenden además un agente no esteroideo que reduce la inflamación y/o el dolor principalmente mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y con la ausencia sustancial de inhibición de ciclooxigenasa-1 (COX-1). Los ejemplos de pirazoles sustituidos con diarilo adecuados para su uso en las composiciones incluyen celecoxib,
35 rofecoxib.

También se dan a conocer ejemplos de otros agentes que pueden añadirse a las composiciones centrales expuestas en el presente documento incluyendo axetilo, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, meloxicam, D-penicilamina, bucilamina, tiomalato sódico de oro, auranofina, lobenzarit, salazosulfapiridina, metotrexato,
40 ciclofosfamida, azatioprina, mizoribina, ciclosporina y similares.

También se da a conocer una composición adaptada para administración intraarticular compuesta por cantidades terapéuticas de sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; hialuronano y un eliminador de radicales libres o antioxidante adecuado. Las composiciones pueden comprender además una cantidad terapéutica de superóxido
45 dismutasa (SOD) apropiada u otro antioxidante incluyendo ejemplos expuestos en la patente estadounidense n.º 6.127.356 concedida a Crapo *et al.*

50 En una realización, la invención proporciona una composición adaptada para administración parenteral, que es útil para el tratamiento y/o la prevención de sinovitis traumática, consistiendo la composición esencialmente en cantidades terapéuticas de: sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano. También se da a conocer un tratamiento y/o prevención de sinovitis en un animal que comprende administrar por vía parenteral una cantidad terapéutica de una composición compuesta por sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano al animal. En particular, la invención proporciona el sorprendente descubrimiento de un efecto sinérgico proporcionado por la combinación de los agentes activos de las composiciones de la invención en el tratamiento de sinovitis
55 traumática cuando las composiciones se administran por vía parenteral, por ejemplo, administración intravenosa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición adaptada para administración parenteral para su uso en el tratamiento y/o la prevención de cartílago articular dañado de una articulación diartrodial en seres humanos o en animales, en la que el cartílago articular dañado está provocado por una enfermedad o estado seleccionado de inflamación de la membrana sinovial, inflamación de la cápsula articular, inflamación provocada por intervención quirúrgica, artritis inflamatoria, artrosis, osteocondrosis disecante (OCD), lesión traumática, fracturas, daño quirúrgico, enfermedad articular degenerativa (EAD) o artritis séptica, consistiendo la composición esencialmente en cantidades terapéuticas de: sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano.
- 10 2. Composición adaptada para administración parenteral para su uso en el tratamiento y/o la prevención de sinovitis traumática en seres humanos o en animales, consistiendo la composición esencialmente en cantidades terapéuticas de: sulfato de condroitina; N-acetil-D-glucosamina; y hialuronano.
- 15 3. Composición según las reivindicaciones 1 ó 2 para su uso según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la cantidad terapéutica de sulfato de condroitina comprende entre 0,5 gramos y 1,5 gramos de un sulfato de condroitina adecuado por dosis unitaria de la composición.
- 20 4. Composición según la reivindicación 3 para su uso según la reivindicación 3, en la que el sulfato de condroitina adecuado es sulfato de condroitina CS4.
5. Composición según la reivindicación 3 para su uso según la reivindicación 3, en la que el sulfato de condroitina adecuado es sulfato de condroitina CS6.
- 25 6. Composición según la reivindicación 3 para su uso según la reivindicación 3, en la que el sulfato de condroitina adecuado es una mezcla de sulfato de condroitina CS4 y sulfato de condroitina CS6.
- 30 7. Composición según cualquier reivindicación anterior para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad terapéutica de N-acetil-D-glucosamina es de desde 0,5 gramos hasta 1,5 gramos de N-acetil-D-glucosamina por dosis unitaria de la composición.
- 35 8. Composición según cualquier reivindicación anterior para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad terapéutica de hialuronano es de desde 10 mg hasta 50 mg de hialuronano por dosis unitaria de la composición.
9. Composición según cualquier reivindicación anterior para su uso según cualquier reivindicación anterior, estando la composición en forma de una disolución estéril.
- 40 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, estando la composición en forma de una suspensión estéril.