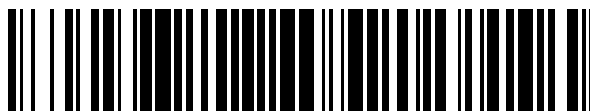


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 872**

51 Int. Cl.:
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09793880 .7**
96 Fecha de presentación: **03.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2303268**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas basadas en corticosteroides y en antagonistas del receptor B2 de cininas, y su uso**

30 Prioridad:
11.07.2008 IT MI20081264

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2012

73 Titular/es:
ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.
(100.0%)
Via Walter Tobagi, 8
20068 Peschiera Borromeo, IT

72 Inventor/es:
GIULIANI, SANDRO y
MAGGI, CARLO, ALBERTO

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 872 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

Composiciones farmacéuticas basadas en corticosteroides y en antagonistas del receptor B2 de cininas, y su uso

Campo de la invención

5 Se desvelan composiciones farmacéuticas que contienen, como principios activos, una mezcla de un corticosteroide y un antagonista del receptor B2 de cininas. Dichas composiciones han demostrado ser particularmente eficaces, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios tales como el asma, los trastornos oftálmicos o dermatológicos y, sobre todo, en lo referente a las articulaciones, la artritis.

Estado de la técnica

10 La osteoartritis (OA), también conocida como enfermedad degenerativa de las articulaciones, es un doloroso trastorno progresivo y degenerativo de las articulaciones. Las principales características fisiopatológicas de la OA son la destrucción y la pérdida de cartílago articular, la hipertrofia, la inflamación de la membrana sinovial, y la consiguiente hinchazón de la articulación. Estos efectos producen síntomas tales como dolor, rigidez y pérdida de la función. La alta incidencia de OA en la población de edad avanzada, asociada con el aumento de la esperanza de vida media, indica que es probable que el número de pacientes afectados por este trastorno aumente considerablemente en un futuro cercano. Los pacientes con OA consideran que la reducción del dolor es muy importante para su calidad de vida.

15 Actualmente no hay ningún fármaco disponible que detenga la progresión de este trastorno. Los tratamientos actuales están diseñados principalmente para reducir los síntomas de dolor y recuperar la función articular. El paracetamol y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son ampliamente recetados para el tratamiento del dolor en la osteoartritis. Sin embargo, el uso a largo plazo de dichos fármacos puede estar acompañado de efectos adversos importantes, especialmente a nivel gastrointestinal (úlceras) y en términos de la agregación plaquetaria.

20 La bradisinina (BK) es un miembro de las cininas, una familia de péptidos pequeños (8 a 11 aminoácidos) que se derivan de precursores con un alto peso molecular (cininógenos) tras el ataque por enzimas con actividad peptidasa (calicreínas). La formación de cininas se activa en diversas circunstancias, que implican procesos inflamatorios, isquémicos e inmunológicos o infecciones bacterianas y virales.

25 Se han caracterizado farmacológicamente dos receptores de cininas: el receptor B1, que se expresa mínimamente en condiciones normales, pero cuya expresión es inducida por los estímulos enumerados anteriormente, y el receptor B2, que es expresado constitutivamente por muchos tipos de células. La bradisinina, a través de la estimulación del receptor B2, es uno de los mediadores de la inflamación y el dolor más importantes, y está implicada en la liberación de mediadores proinflamatorios e hiperalgésicos.

30 Se ha demostrado que la bradisinina (BK) participa en la patofisiología de la OA a varios niveles.

35 Desde hace tiempo se sabe que las cininas son liberadas en el líquido sinovial de los enfermos de OA. Además, en estos pacientes, se ha encontrado el receptor B2 en las células que revisten la cavidad sinovial, en los fibroblastos, y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

40 Muchos estudios con diversos modelos preclínicos indican que la BK, cuando se administra por vía intraarticular, induce la extravasación de plasma y la acumulación de neutrófilos en el líquido sinovial de la rata más eficazmente que otros mediadores de la inflamación tales como la sustancia P, la histamina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Además, la BK reduce el contenido de proteoglicanos en el cartílago de la articulación y genera la liberación de prostaglandinas en modelos murinos con OA.

Algunos de los antagonistas del receptor B2 de bradisinina han demostrado ser eficaces en la inhibición de acontecimientos inflamatorios y la hiperalgesia en diversos modelos de sinovitis en animales.

Después de su liberación, la BK excita y sensibiliza las fibras nerviosas sensoriales que inervan la cápsula articular.

45 La importancia clínica de la BK se ha demostrado en un ensayo de fase II, llevado a cabo en 58 pacientes con OA sintomática de rodilla, en el que una sola administración intraarticular del antagonista del receptor B2 icatibant (90 µg/ml 1) reduce la intensidad del dolor en la rodilla en mayor medida que el placebo (55 pacientes). Sanofi-Aventis informó recientemente que en los pacientes con OA de rodilla, la infiltración intraarticular de icatibant (inyecciones de 3 x 500 µg con una semana de diferencia) induce una fuerte respuesta analgésica que dura hasta 3 meses después del tratamiento, y este considerable efecto analgésico se obtiene sin efectos secundarios o con efectos secundarios insignificantes.

Las cininas son potentes agentes inflamatorios en las vías respiratorias y en otros lugares. La aplicación local de bradisinina o de cininas liberadas endógenamente en las vías respiratorias produce efectos inflamatorios y la broncoconstricción en pacientes asmáticos, pero produce pocos efectos en los voluntarios sanos. Los antagonistas de cininas, especialmente los antagonistas del receptor B2 de cininas, pueden ser útiles en el tratamiento del asma

alérgico.

Se han descrito en la técnica muchos antagonistas del receptor B₂ de la bradicinina: Steward, JM y col., Immunopharmacology, 1999, 43, 155-61 (compuestos B10056, B9430).

5 Pruneau, D y col., Br. J. Pharmacol 1998, 125, 365-72 (compuestos FR167344, FR173657, LF160687, Bradizide y LF160335).

El documento EP370453 describe algunos compuestos con una estructura peptídica que actúan como antagonistas de la bradicinina, y dichos compuestos incluyen el definido como icatibant. Icatibant también constituye el objeto de la patente EP1594520, en la que se desvela su uso en la profilaxis y el tratamiento de la osteoartritis.

10 El documento W003103671 describe un grupo de antagonistas de la bradicinina no peptídicos muy potentes. En el documento WO2006040004 se informa sobre una selección de antagonistas particularmente potentes, que incluyen el compuesto MEN16132; estos antagonistas también han demostrado ser muy eficaces en la profilaxis y el tratamiento de la osteoartritis, especialmente en los tratamientos intraarticulares de rodilla.

Las cortisonas naturales (glucocorticoides o corticoesteroides), cortisona y cortisol, se producen en la corteza suprarrenal y tienen una estructura molecular esteroide.

15 Su acción antiinflamatoria y antialérgica se produce principalmente induciendo la síntesis de la enzima lipocortina, que inhibe la fosfolipasa A₂. Esta enzima convierte los fosfolípidos de membrana en ácido araquidónico que, a su vez, a través de las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa, se convierte en mediadores de la inflamación tales como prostaglandinas y leucotrienos. Además, las cortisonas interfieren con la síntesis de proteínas y enzimas, y estabilizan las membranas celulares.

20 Los corticosteroides inhiben la respuesta inflamatoria, sea el agente estimulador que lo produce químico, infeccioso o inmunológico. Aunque la administración de cortisona tiene las características de un tratamiento sintomático, ya que las cortisonas no actúan sobre las causas del trastorno, la supresión de la inflamación y sus consecuencias hace que estos agentes sean muy útiles en la práctica clínica. Las cortisonas inhiben no sólo los primeros síntomas del proceso inflamatorio (el edema y la alteración de la microcirculación hemática y linfática), sino también los síntomas
25 posteriores, tales como el enrojecimiento y el dolor.

Los corticosteroides sintéticos, que se derivan del ácido cólico, difieren ligeramente de los corticosteroides naturales; las modificaciones introducidas están diseñadas para aumentar la vida media de las sustancias, dejando inalteradas las actividades bioquímicas de los compuestos naturales.

30 Las cortisonas son generalmente poco utilizadas por vía oral en los trastornos osteoarticulares degenerativos o inflamatorios, debido a su baja eficacia y a los efectos secundarios sistémicos potencialmente graves que surgen en concreto en los tratamientos a largo plazo que son a menudo necesarios en los trastornos inflamatorios crónicos.

35 La administración por infiltración local se ha convertido en los últimos años en un tratamiento cada vez más importante de los trastornos osteoarticulares y osteomusculares. Este procedimiento está indicado en los procesos inflamatorios agudos asociados con el dolor y la limitación funcional, y en las enfermedades articulares degenerativas tales como la osteoartritis, la artritis no infecciosa, la tendinitis, la bursitis, la fascitis, la fibromialgia y los síndromes radiculares.

40 El propósito de la infiltración con cortisonas es reducir o eliminar la inflamación articular o periarticular y evitar la difusión sistémica. Para este propósito se utilizan suspensiones microcristalinas con un tiempo de disolución largo, que prolongan la duración de la acción. La presencia de microcristales introducidos en la articulación puede causar dolor post-infiltración; por consiguiente se administran conjuntamente con anestésicos locales para reducir el dolor. Se recomienda a los pacientes el reposo de la articulación durante por lo menos 24 horas para evitar la absorción sistémica del fármaco. Deben evitarse dosis altas de cortisona, incluso si se aplican a nivel local, para evitar la absorción sistémica, lo que está contraindicado en una serie de trastornos comunes tales como las úlceras, la diabetes, la insuficiencia cardíaca, la osteoporosis y la hipertensión.

45 Para la administración intraarticular o intrabursal y la inyección en las vainas de los tendones y las formaciones quísticas del tendón, la dosis de cortisonas se evalúa por consiguiente en el momento, dependiendo de la gravedad de los síntomas y del tamaño de la articulación o de otra zona local a tratar (las dosis oscilan generalmente entre 1 y 100 mg). En las formas evolutivas con síntomas poliarticulares se administran dosis altas, a veces mediante inyecciones individuales realizadas en diferentes sitios simultáneamente.

50 En cualquier caso, los numerosos efectos adversos de las cortisonas, tanto a nivel sistémico como local, han conducido a la búsqueda de soluciones alternativas destinadas a reducir la dosis o el uso de las cortisonas.

La actividad antiinflamatoria y analgésica de ambas clases de compuesto (antagonistas del receptor B₂ y cortisonas) es bien conocida en la literatura científica. De acuerdo con el estado de la técnica, sería totalmente razonable considerar que las cortisonas y los antagonistas del receptor B₂ de bradicinina producen efectos antinociceptivos y

antiinflamatorios con mecanismos similares. En concreto, ambos inhiben la síntesis de prostaglandinas, al tiempo que tienen efectos inhibitorios sobre la síntesis de otros compuestos proinflamatorios (citocinas). Sobre la base de estos factores, no es previsible que las dos clases de compuestos tuvieran un efecto aditivo cuando se administran conjuntamente. Sin embargo, las observaciones experimentales de los presentes investigadores han demostrado no sólo un efecto aditivo sino también una inesperada sinergia entre los agonistas del receptor B2 de bradicinina y las cortisonas, con un notable efecto potenciador en la inhibición de la respuesta inflamatoria y algogénica en los modelos estudiados, y este hallazgo constituye la piedra angular de la presente invención.

También es bien sabido que los corticosteroides sintéticos, especialmente después de administraciones repetidas a largo plazo, provocan graves efectos secundarios y están contraindicadas en una serie de trastornos, como ya se ha analizado anteriormente, porque pueden empeorarlos. Además, como se ha demostrado, por ejemplo en estudios preclínicos con modelos experimentales de osteoartritis de rodilla, el efecto de las cortisonas es parcial y no resuelve más del 50% de los parámetros modificados por el proceso inflamatorio, tales como el dolor, el aumento de las células proinflamatorias y el edema.

Por consiguiente, resultaría deseable, desde el punto de vista terapéutico, una formulación que contuviese cortisonas que inhibiese completamente la inflamación en dosis más bajas.

Se ha descubierto recientemente una actividad inesperada y sorprendente que se deriva de la asociación de antagonistas del receptor B₂ de cininas y de corticoesteroides para reducir los procesos inflamatorios. Esta actividad puede ser muy útil en diversos trastornos tales como la osteoartritis, la artritis reumatoide, el asma, la EPOC, o los trastornos oftalmológicos y dermatológicos inflamatorios, con un importante efecto aditivo y sinérgico de las dos clases de compuestos.

Por ejemplo, en la osteoartritis de rodilla, la asociación de antagonistas B₂ y cortisonas produce 1) un completo efecto terapéutico antiinflamatorio, 2) efectos más duraderos, y 3) una reducción de hasta diez veces de la dosis de corticoesteroide.

Esta propiedad aditiva inesperada, y sobre todo la mutua potenciación de las dos clases de compuestos, se aplica a todas las otras formas de inflamación en las que las cininas juegan un papel importante, tales como el asma, en el que la eficacia de los corticosteroides es bien conocida. La posibilidad de obtener efectos significativos con una menor cantidad de corticoesteroide es una perspectiva importante e innovadora en el tratamiento de los procesos inflamatorios en general.

Descripción detallada

Sorprendentemente, se ha descubierto recientemente que el uso de cortisonas naturales o sintéticas administradas en asociación con antagonistas del receptor B2 de cininas es sorprendentemente eficaz en el tratamiento de los trastornos inflamatorios, tales como, pero no sin limitarse a, la osteoartritis y la enfermedad articular degenerativa, la artritis, la artritis reumatoide, el asma y la EPOC, los trastornos oftalmológicos y dermatológicos.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principios activos:

- a) un corticoesteroide natural o sintético
- b) un antagonista del receptor B2 de cininas, de acuerdo con las reivindicaciones,

junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, y el uso de dichos principios activos para preparar dichas composiciones.

Dichos principios activos pueden administrarse no sólo en composiciones en las que los dos principios activos están presentes simultáneamente, sino también en formas separadas mediante administración simultánea o secuencial en la que el tratamiento con la composición que contiene el antagonista del receptor B2 de cininas puede preceder o seguir al tratamiento con la composición que contiene el corticoesteroide, con un intervalo entre los dos tratamientos que oscila entre 1 minuto y hasta 8 horas, preferentemente entre 1 y 30 minutos.

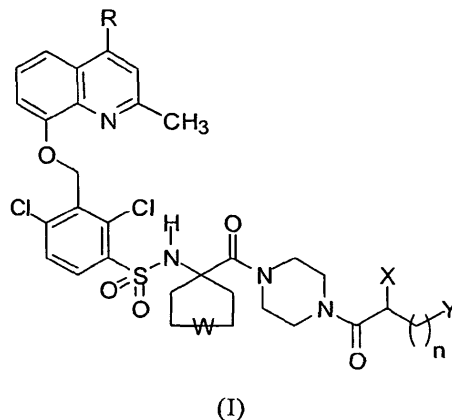
Entre los corticosteroides, son especialmente preferentes:

cortisona, hidrocortisona, beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, flumetasona, flunisolida, fluocortona, fluticasona, metilprednisolona, metilprednisona, parametasona, prednisolona, triamcinolona, tal cual o en forma de éster con ácido acético, benzoico, caproico, succínico, fosfórico, propiónico o valérico, o en forma de acetónidas;

Los antagonistas del receptor B2 de cininas puede seleccionarse del grupo que consiste en:

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH (B 10056),
 H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (B9430),
 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant);
 4-[2-[[[3-(3-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-il oximetil)-2,4-dicloro-fenil]-metil-carbamoil]-metil]-
 carbamoil]-vinil]-N,N-dimetil-benzamida (FR167344),

- 3-(6-acetilamino-piridin-3-il)-N-([[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-il oximetil)-fenil]-metil-carbamoil]-metil)-acrilamida (FR173657 op. FK3657),
 [3-(4-carbamidoil-benzoilamino)-propil]-amida del ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (LF 160687, Anatibant),
 5 Bradizide;
 4-(4-[1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carbonil]-piperazina-1-carbonil)-benzamidina (LF160335),
 2-[5-(4-ciano-benzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolina-8-il oximetil)-fenil]-N-metil-acetamida;
 10 o uno de los compuestos desvelados en el documento WO2006/04004, que tiene la fórmula general (1)



en la que:

- 15 – R es hidrógeno o metilo;
 – W representa un enlace simple o un átomo de oxígeno;
 – n = 3, 4;
 – X es hidrógeno o un grupo amino -NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo;
 20 – Y es un amonio cuaternario -NR₃R₄R₅ en el que R₃, R₄, R₅ son, independientemente uno del otro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo;
 – y A⁻ es un anión formalmente derivado de un ácido farmacéuticamente aceptable;

y las sales, los enantiómeros y las mezclas enantioméricas farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 25 Para los fines de la presente invención, un ácido farmacéuticamente aceptable es un ácido seleccionado de entre ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, carbónico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfúrico, succínico, maleico, málico, malónico, cítrico, edético; donde el anión lleva dos o más cargas negativas, A⁻ será un valor fraccionario.

La presente invención se refiere específicamente a composiciones farmacéuticas en las que el antagonista del receptor B₂ de cininas está seleccionado de entre:

- 30 – icatibant o un compuesto con fórmula general (I).

- De los compuestos con fórmula general (I), el siguiente compuesto es especialmente preferente: (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carbonil]-piperacina-1-yl)-5-oxo-pentil)-trimetilamonio, en forma salificada con iones formalmente derivados de un ácido seleccionado de entre ácido clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfónico, succínico y edético; cloruro diclorhidrato es el
 35 compuesto definido como MEN16132 (MW 871.5),

en el que la cantidad de antagonista del receptor de cininas B₂ por unidad de dosificación individual oscila entre 6x10⁻⁵ y 2x10⁻², preferentemente entre 1x10⁻⁴ y 1x10⁻², más preferentemente entre 3x10⁻⁴ y 6x10⁻³ milimoles, correspondientes a una cantidad de MEN16132 que oscila entre 0,05 y 17, entre 0,09 y 9, y entre 0,26 y 5 mg por dosis unitaria individual, respectivamente.

- 40 Las composiciones de acuerdo con la invención contienen una cantidad de antagonista de la bradicinina por dosis de entre 6x10⁻⁵ y 2x10⁻² milimoles (en el caso de MEN16132 corresponden a una cantidad aproximada de 0,05 a 17 mg), preferentemente entre 1x10⁻⁴ milimoles y 1x10⁻² (en el caso de MEN16132 corresponden a una cantidad aproximada de 0,09 a 9 mg) e incluso más preferentemente entre 3x10⁻⁴ y 6x10⁻³ milimoles (en el caso de

MEN16132 corresponden a una cantidad aproximada de 0,26 a 5 mg).

Además, dichas composiciones contienen un corticosteroide en una cantidad de 0,05 a 100 mg, preferentemente de 0,1 a 10 mg, por dosis.

5 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden contener uno o más vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Resultan preferentes las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas para la administración tópica, tales como soluciones, cremas, geles o parches transdérmicos; en concreto, las formas adecuadas para la inyección intraarticular o intrabursal, tales como soluciones, y para la aplicación transdérmica, tales como formas semisólidas como cremas o geles y parches transdérmicos. La forma farmacéutica puede consistir también en una forma en la que algunos o todos los componentes están en forma seca, posiblemente liofilizada, que se reconstituye con una solución acuosa u otro vehículo adecuado antes de su uso.

15 Dichas formulaciones pueden producirse mediante procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica utilizando excipientes conocidos, tales como aglutinantes, disgregantes, cargas, estabilizadores, diluyentes y colorantes. También pueden incluir formas de liberación lenta o retardada hechas con polímeros adecuados conocidos en la tecnología farmacéutica.

Resultan preferentes los vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables tales como disolventes, conservantes tales como antioxidantes y/o agentes quelantes y antimicrobianos, reguladores de isotonicidad, y sistemas tampón para la preparación de formas líquidas adecuadas para uso inyectable.

20 Como disolvente resulta preferente el agua, posiblemente con codisolventes tales como glicoles, o polialcoholes tales como etilenglicol.

También pueden utilizarse conservantes o agentes quelantes, siendo preferentes el edetato sódico y el metabisulfito sódico, y antimicrobianos, siendo preferente el alcohol bencílico.

Como reguladores de isotonicidad resultan particularmente preferentes el cloruro sódico o el manitol.

25 Los sistemas tampón preferentes pueden ser el complejo de sales para el tampón fosfato y citrato, preferentemente en forma de sales de sodio o de potasio.

En la preparación de formas líquidas adecuadas para la nebulización, resultan preferentes los vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables como disolventes, con conservantes tales como antioxidantes y/o agentes quelantes y antimicrobianos, reguladores de isotonicidad, y sistemas tampón.

30 En las formas adecuadas para la administración en aerosol para su aplicación en las vías respiratorias, resultan preferentes los propelentes y vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables, preferentemente los hidrofluorocarbonos.

Para la administración nasal, resultan preferentes las formas en polvo seco administradas con un dispositivo adecuado o las formas de aerosol.

Los ejemplos típicos de formulaciones de acuerdo con la invención son:

- 35
1. 0,1-10 mg de corticosteroide, 0,26 a 5 mg de MEN16132, en solución salina (NaCl al 0,9%), HCl 0,1 N c.s.p. pH de entre 4,5 y 6, agua c.s.p. 1 ml.
 2. 0,1-10 mg de corticosteroide, 0,26 a 5 mg de MEN16132, en solución salina (NaCl al 0,9%), sistema tampón para pH 6 a 8, agua c.s.p. 1 ml.
 3. Preparación extempórea obtenida disolviendo 0,26 a 5 mg de MEN16132 liofilizado con 0,1 a 10 mg de una solución de corticosteroide, con un sistema tampón en solución salina (NaCl al 0,9%), agua c.s.p. 1 ml.
 - 40 4. 0,1 a 10 mg de corticosteroide, 0,39 a 7,8 mg de icatibant (MW1304.5), en solución salina (NaCl al 0,9%), sistema tampón a pH 6 a 8, agua c.s.p. 1 ml.

45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención resultan útiles en la profilaxis y el tratamiento de trastornos inflamatorios, autoinmunes, traumáticos y degenerativos agudos o crónicos de las articulaciones, tales como: la osteoartritis y la osteoartritis post-traumática, la osteoartritis degenerativa (gonartritis, espondiloartritis); la espondilosis, la sinovitis, la tenosinovitis, la bursitis, las contusiones, los esguinces, las luxaciones y las subluxaciones, los ataques de gota.

50 Además, dichas composiciones resultan útiles en los trastornos inflamatorios de las vías respiratorias, especialmente el asma, la rinitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis pulmonar y los trastornos en los que el edema bronquial o el broncoespasmo desempeñan un papel importante; y en los trastornos oftálmicos y trastornos dermatológicos inflamatorios alérgicos y no alérgicos derivados de agentes químicos y físicos o traumatismos. En los trastornos dermatológicos la indicación terapéutica principal es la dermatitis causada por quemaduras (calor o quemaduras de sol), la dermatitis o eccema causado por el contacto con sustancias

alergénicas o irritantes, la dermatitis atópica y la dermatitis autoinmune (psoriasis), mientras que en el caso de los trastornos oftalmológicos su principal aplicación es para la blefaritis, la conjuntivitis y la blefarconjuntivitis.

5 La dosis puede variar de acuerdo con la edad del paciente y su estado general de salud, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o el trastorno, y la vía y el tipo de administración. En el caso de uso intraarticular en un paciente humano adulto, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse como una dosis semanal (en una única administración) de antagonista de la bradicinina en una cantidad entre 3×10^{-4} y 6×10^{-3} mmoles (en el caso de MEN16132, esto corresponde a aproximadamente 0,26 a 5 mg) y entre 0,1 y 10 mg de corticosteroide.

10 Los siguientes ejemplos de composiciones que contienen los dos principios activos ilustran con mayor detalle la invención:

Ejemplo 1

1 mg de betametasona, 0,5 mg de MEN16132, en solución salina (NaCl al 0,9%), HCl 0,1 N c.s.p. pH 4,5, agua c.s.p. 1 ml. La solución se coloca en jeringas precargadas de 2,25 ml.

Ejemplo 2

15 0,25 mg de beclometasona, 0,5 mg de MEN16132, en solución salina (NaCl al 0,9%), que contiene tampón fosfato (0,16 mg de Na_2HPO_4 , 0,04 mg de NaH_2PO_4), agua c.s.p. 1 ml. La solución se coloca en jeringas precargadas de 2,25 ml.

Ejemplo 3

20 1 mg de betametasona, en solución salina (NaCl al 0,9%), que contiene tampón fosfato (0,16 mg de Na_2HPO_4 , 0,04 mg de NaH_2PO_4), agua c.s.p. 1 ml. Se disuelve MEN16132, en forma liofilizada, con la solución descrita anteriormente.

Ejemplo 4

25 4 mg de dexametasona, 0,5 mg de icatibant, en solución salina (NaCl al 0,9%), que contiene tampón fosfato (0,16 mg de Na_2HPO_4 , 0,04 mg de NaH_2PO_4), agua c.s.p. 1 ml. La solución se coloca en jeringas precargadas de 2,25 ml.

Ejemplo 5

Un ejemplo típico de administración secuencial de los dos principios activos implica el uso de dos composiciones del siguiente tipo:

30 a) 0,5 mg de MEN16132 disueltos en una solución isotónica de NaCl (NaCl al 0,9%), HCl 0,1 N hasta pH 5, 100 micromoles/ml de EDTA, solución isotónica c.s.p. 2 ml, colocado en jeringas con una capacidad de 2,25 ml; la dosis se modula ajustando el volumen administrado por vía intraarticular (0,5 ml corresponden a 0,125 mg, 1 ml a 0,250 mg, 1,5 a 0,375, y 2 ml a 0,500 mg). En el caso de dosis superiores a 0,5 mg, puede inyectarse el contenido de las dos jeringas.

35 b) 1,97 mg de fosfato disódico de betametasona disueltos en una solución isotónica de NaCl c.s.p. 2 ml que contiene fenol, edetato sódico y metabisulfito sódico como estabilizadores, colocado en jeringas con una capacidad de 2,25 ml; la dosis se modula ajustando el volumen administrado por vía intraarticular.

Actividad biológica

Se midió la actividad de MEN16132, icatibant y cortisona en un modelo experimental de artritis inducida por inyección intraarticular de carragenina que produce un fuerte efecto inflamatorio.

40 Se inyectó carragenina (25 μl de una solución al 2%) en el espacio intraarticular de la rodilla derecha de la rata, mientras que a la rodilla izquierda se administraron 25 μl de solución salina para proporcionar un control interno.

45 La administración de carragenina provoca edema común, dolor, dificultad para caminar e incapacidad para soportar peso en la pata correspondiente a la rodilla tratada, con un efecto máximo 6 horas después de la administración; por lo tanto, el peso del cuerpo cae principalmente hacia la pata izquierda en una medida directamente proporcional al dolor percibido en la pata derecha. El desequilibrio de peso en las dos patas que soportan el peso, evaluado de una manera no invasiva con el ensayo de incapacidad, mide el dolor derivado de la inflamación de la articulación. Se midió también el diámetro de la articulación de la rodilla para medir el edema.

50 El propósito de esta prueba era evaluar el efecto protector de los antagonistas del receptor B2 de cininas frente al edema y al dolor de la articulación inducido por carragenina y establecer el efecto producido por la administración conjunta de un corticosteroide, concretamente dexametasona o hidrocortisona.

MEN16132 o icatibant (100 µg/25 µl i.a.) (intraarticular) 30 minutos antes de la carragenina, redujo el edema inducido por el irritante en un 45±3 y 48±5% (n=6), respectivamente, con un efecto inhibitor máximo 6 horas después de la administración de los compuestos.

5 La administración de dexametasona (100 µg/25 µl i.a. 30 minutos antes de la carragenina) redujo el edema en un 57±3%, mientras que resultó ser inactivo en una cantidad de 10 µg.

La administración conjunta de MEN16132 con dexametasona (100 µg/25 µl i.a.) potenció notablemente el efecto anti-edema, eliminando completamente la hinchazón de la rodilla causada por la carragenina. Sorprendentemente, se observaron resultados similares incluso cuando la dosis de dexametasona se redujo diez veces, hasta 10 µg/25 µl i.a.

10 Los resultados del efecto de MEN16132 y la dexametasona para el dolor articular fueron cualitativa y cuantitativamente similares a los obtenidos con el edema. 100 µg de MEN16132 o dexametasona i.a. 30 minutos antes de la carragenina redujeron el dolor de la articulación en un 38±4% y un 44±3%, respectivamente, 6 horas después del irritante. 10 µg de dexametasona i.a. redujeron el dolor en un 14±4%. La administración conjunta de MEN16132 (100 µg i.a.) y dexametasona, en una cantidad de 100 y 10 µg i.a., redujo el dolor de las articulaciones en un 92±2% y un 91±2%, respectivamente, con un significativo efecto potenciador incluso a una dosis de dexametasona diez veces menor.

20 De forma similar, se obtuvieron resultados sorprendentes sobre la hinchazón de la rodilla inducida por la carragenina en la rata con la asociación de MEN16132 e hidrocortisona, que es aproximadamente 25 veces menos potente que la dexametasona. Una cantidad de 100 µg de MEN16132 i.a., administrada 30 minutos antes de la carragenina, redujo la hinchazón de rodilla en un 42±3% (n=6), mientras que 100 µg de hidrocortisona i.a. resultaron prácticamente inactivos (-4±3%). La administración simultánea de dichos dos compuestos redujo la hinchazón en un 85±6%, lo que confirma el fuerte efecto potenciador de la asociación entre un antagonista del receptor B₂ de la bradicinina y una cortisona, independientemente de su estructura química.

25 En modelos experimentales de trastornos inflamatorios de las vías respiratorias (asma, hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por alérgenos o lipopolisacáridos), trastornos oftálmicos (conjuntivitis causada por alérgenos, soluciones alcalinas y carragenina) y trastornos dermatológicos (dermatitis alérgica), la administración conjunta de antagonistas del receptor B₂ de cininas y cortisonas ha producido resultados similares a los notificados anteriormente en la artritis de rodilla, lo que demuestra un efecto aditivo y sinérgico evidente entre las dos clases de compuestos.

30 En el modelo de inflamación de las vías respiratorias inducida por lipopolisacárido (LPS) en la cobaya, el número de leucocitos recogidos por lavado broncoalveolar aumentó aproximadamente diez veces en comparación con el control. El tratamiento con MEN16132 o icatibant (aerosol de una solución de 1 mg/ml durante 15 minutos) redujo en un 6% y en un 5% respectivamente el número de células inflamatorias presentes en las vías respiratorias después del tratamiento previo con LPS, mientras que la dexametasona (un aerosol de una solución de 0,03 mg/ml durante 35 15 minutos) redujo la infiltración de células en un 8%.

La administración conjunta de un antagonista del receptor B₂ de cininas (MEN16132 o icatibant) con dexametasona, en las dosis indicadas anteriormente, inhibió en aproximadamente un 50% la infiltración de células en las vías respiratorias de la cobaya causada por LPS con un notable e inesperado efecto sinérgico entre las dos clases de compuestos.

40 Se obtuvieron resultados similares con un modelo *in vitro*, en cultivos de células musculares de las vías respiratorias humanas estimuladas durante 24 horas con 1 g/ml de LPS, donde se observó un aumento de aproximadamente 16 veces en la producción de PGE₂ en comparación con el control.

45 MEN16132 o icatibant a 100 nM redujo la liberación de PGE₂ inducida por LPS en un 39% y en un 30% respectivamente, mientras que la dexametasona (1 µM) la redujo en un 45%. El tratamiento combinado con un antagonista del receptor B₂ (MEN16132 o icatibant) y dexametasona suprimió la producción de PGE₂ inducida por LPS.

50 En la presente invención, especialmente en la descripción de los compuestos con una estructura peptídica, se han utilizado las siguientes abreviaturas para algunos aminoácidos no naturales: Nal = naftil-alanina; NMePhe = N-metilfenilalanina, Oic = ácido octahidroindol-2-carboxílico, Hyp = hidroxiprolina, Igl = ácido aminoindanocarboxílico, Cpg = ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, Tic = ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, F5F = pentafluorofenilalanina.

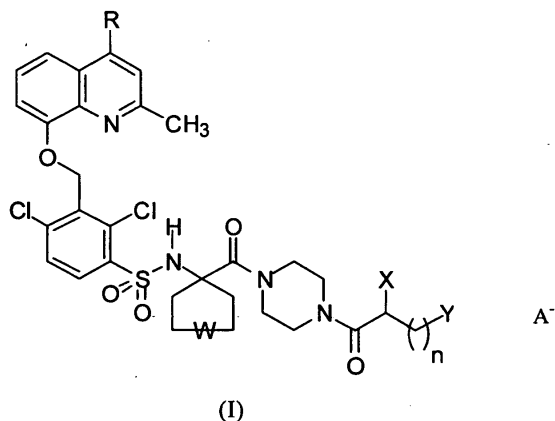
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, como principios activos, un corticosteroide y un antagonista del receptor B2 de cininas, junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que:

a) el corticosteroide, ya sea natural o sintético, está seleccionado de entre cortisona, hidrocortisona, beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, flumetasona, flunisolida, fluocortona, fluticasona, metilprednisolona, metilprednisona, parametasona, prednisolona, triamcinolona, opcionalmente en forma de éster con ácido acético, benzoico, caproico, succínico, fosfórico, propiónico o valérico, o en forma de acetona;

b) el antagonista del receptor B2 de cininas está seleccionado de entre:

- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH;
- H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH;
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant);
- 4-[2-[[[3-(3-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-il oximetil)-2,4-dicloro-fenil]-metil-carbamoil]-metil]-carbamoil]-vinil]-N,N-dimetil-benzamida;
- 3-(6-acetilamino-piridin-3-il)-N-[[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-il oximetil)-fenil]-metil-carbamoil]-metil]-acrilamida;
- [3-(4-carbamidoil-benzoilamino)-propil]-amida del ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (Anatibant);
- Bradizide;
- 4-(4-[1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carbonil]-piperazina-1-carbonil)-benzamidina;
- 2-[5-(4-ciano-benzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolina-8-il oximetil)-fenil]-N-metil-acetamida;
- un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

R es hidrógeno o metilo;

W representa un enlace simple o un átomo de oxígeno;

n = 3, 4;

X es hidrógeno o un grupo amino -NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo;

Y es un amonio cuaternario -NR₃R₄R₅ en el que R₃, R₄, R₅ son, independientemente uno del otro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo;

A⁻ un anión formalmente derivado de un ácido farmacéuticamente aceptable;

y las sales, los enantiómeros y las mezclas enantioméricas farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor B2 de cininas es icatibant o un compuesto de fórmula general (I).

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que dicho antagonista del receptor B2 de cininas es, según la fórmula general (I), el compuesto (4-(S)-amino-5-(4-[4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carbonil]-piperazin-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetilamonio como una sal con ácido clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfónico, succínico o edético, preferentemente en forma de cloruro diclorhidrato (MEN16132).

4. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3 en la que la cantidad de corticosteroide por unidad de dosificación individual es 0,05 a 100 mg, preferentemente 0,1 a 10 mg.

5. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de antagonista del receptor de cininas B2 por unidad de dosificación individual oscila entre 6×10^{-5} y 2×10^{-2} , preferentemente entre 1×10^{-4} y 1×10^{-2} , más preferentemente entre 3×10^{-4} y 6×10^{-3} milimoles, correspondientes a una cantidad de MEN16132 que oscila entre 0,05 y 17, entre 0,09 y 9, y entre 0,26 y 5 mg por dosis unitaria individual, respectivamente.
- 5 6. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 5, que está en forma de solución inyectable intraarticular o intrabursal o en forma transdérmica seleccionada de entre crema, gel, vendaje transdérmico, gotas oftálmicas, pulverización o soluciones para aerosol, pulverización nasal.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el antagonista de cininas está en forma de sólido cristalino, amorfo o liofilizado, que se disuelve antes de su uso en una solución que contiene un corticosteroide para dar una solución inyectable intraarticular o intrabursal.
- 10 8. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 7 que contiene adicionalmente, independientemente uno del otro, una sal de citrato o fosfato como tampón, cloruro sódico, como agente de tonicidad, edetato sódico como conservante y un agente quelante.
9. El uso de una combinación de un corticosteroide y un antagonista del receptor B2 de cininas según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una lesión, degeneración e inflamación articular, en concreto, una osteoartritis y una osteoartritis post-traumática, una osteoartrosis (gonartrosis, espondiloartrosis), una espondilosis, una sinovitis, una tenosinovitis, una bursitis, una contusión, una distorsión, una luxación y una sub-luxación, y en una artropatía causada por alteraciones en el crecimiento tales como la osteocondrosis, las displasias.
- 15 10. El uso de una combinación de un corticosteroide y un antagonista del receptor de cininas B2 según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de la inflamación del tracto respiratorio de las afecciones dermatológicas y oftalmológicas, alérgicas o no, crónicas o agudas, especialmente el asma, la rinitis la broncopatía crónica obstructiva, la dermatitis por quemaduras (por calor o por el sol), la dermatitis o el eccema por exposición a sustancias alergénicas o irritantes, la dermatitis atópica, la dermatitis autoinmune (psoriasis), la blefaritis, la conjuntivitis y la blefaroconjuntivitis.
- 25 11. El uso de una combinación de un corticosteroide y un antagonista del receptor de cininas B2 según las reivindicaciones 9 ó 10, en la que dicho antagonista del receptor de cininas B2 es MEN16132.