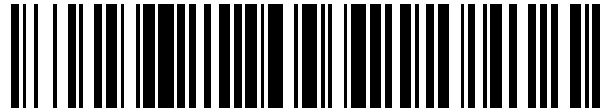


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 976**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2006 E 06752375 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 1890727**

54 Título: **Método y composición para tratar osteoartritis**

30 Prioridad:

25.05.2005 US 138744

25.05.2005 US 138738

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.03.2013

73 Titular/es:

CALOSYN PHARMA, INC (100.0%)

26 FIREBRICK ROAD

SHARON MA 02067, US

72 Inventor/es:

WADDELL, DAVID

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 396 976 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

Método y composición para tratar osteoartritis

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al tratamiento de dolor e inflamación en tejidos corporales. En particular, la presente invención se refiere a métodos y composiciones para tratar osteoartritis utilizando reguladores de canales iónicos.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

Osteoartritis es una enfermedad degenerativa de las articulaciones en la cual el cartílago y tejido óseo se ven afectados principalmente. La osteoartritis es especialmente común entre la gente de edad avanzada, y normalmente afecta una articulación en un lado del cuerpo. En la osteoartritis, el cartílago se rompe y desgasta, ocasionando dolor, inflamación, y pérdida de movimiento de la articulación. Los detalles adicionales se proveen en *Osteoarthritis*, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Publicación del NIH No. 02-4617, julio de 2002, la cual se incorpora en la presente invención para referencia.

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica la cual, cuando se manifiesta en las articulaciones, afecta principalmente la membrana sinovial. La artritis reumatoide comienza en una edad más temprana que la osteoartritis, normalmente está presente en forma bilateral en las articulaciones, y algunas veces da como resultado la sensación de enfermedad, cansancio, y fiebre. Los detalles adicionales se proveen en *Rheumatoid Arthritis*, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Publicación del NIH No. 04-4179, mayo de 2004, la cual se incorpora en la presente invención para referencia. La inflamación es un proceso biológico fundamental que consiste de un complejo dinámico de reacciones citológicas y químicas que ocurren en los vasos sanguíneos y tejidos adyacentes afectados en respuesta a una lesión o estimulación anormal ocasionada por un agente físico, químico, o biológico. El proceso de inflamación incluye: 1) reacciones de tejido local y cambios morfológicos resultantes; 2) destrucción o remoción del material causante de la lesión; y 3) respuestas que conducen a la reparación y curación. Los denominados "signos cardinales" de la inflamación son enrojecimiento, calor (o tibiaza), hinchazón, dolor y función inhibida o perdida. Todos estos signos se pueden observar en algunos casos, pero ninguno de los mismos está necesariamente siempre presente. Una enfermedad que implica inflamación es referida en la presente invención como una "enfermedad inflamatoria".

Las proteínas conocidas como citocinas son factores importantes en el inicio y mantenimiento de la inflamación. Las citocinas, las cuales son producidas por células del revestimiento sinovial, células del cartílago, así como por otros tipos de células, regulan numerosas respuestas biológicas, incluyendo crecimiento celular, y la naturaleza y grado de proteínas que son elaboradas por las células. Las citocinas incluyen interferones (IFNs), factores estimuladores de colonia (CSFs), interleucinas (ILs), y factores de necrosis tumoral (TNFs). Se sabe que la presencia de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-8, TNF) inicia una serie de eventos celulares y moleculares complejos, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión, la producción de mediadores inflamatorios secundarios (prostaglandinas, leucotrienos), y la producción de factores de crecimiento.

La artritis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por inflamación de una articulación, cuyo término incluye tejido y membranas sinoviales. Existen muchas formas de artritis, incluyendo sin limitación, osteoartritis (artritis hipertrófica o degenerativa), artritis reumatoide, artritis debido a infección (tuberculosis, enfermedad de Lyme, fiebre reumática, etc.), artritis supurante, artritis juvenil, y artritis gotosa. En la artritis y en otras condiciones inflamatorias se encuentran niveles tisulares elevados de IL-1, IL-8, y TNF.

En la osteoartritis, el cartílago que cubre los extremos de los huesos que forman la articulación es degradado lentamente por la acción de varias enzimas, particularmente las metaloproteinasas de matriz (MMPs), las cuales son secretadas en el fluido sinovial de la articulación por las células del recubrimiento sinovial en respuesta a la estimulación por parte de varias citocinas pro-inflamatorias, particularmente IL-1 y TNF. La destrucción de cartílago por las MMPs perpetúa la reacción inflamatoria y conduce a dolor articular asociado con osteoartritis. Los detalles adicionales se proveen en "Biochemistry and Metabolism of Articular Cartilage in Osteoarthritis", HJ. Mankin y K.D. Brant, en *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*, 2ª Ed., R. W. Moskowitz, D. S. Howell, V.M. Goldberg, y HJ. Mankin, W.B. Saunders Co., Filadelfia (1992), la cual se incorpora en la presente invención para referencia.

Los canales iónicos son estructuras de glucoproteína ubicadas en la membrana de las células, incluyendo células sinoviales y células de cartílago, las cuales permiten que los iones, particularmente cationes y aniones monovalentes y divalentes, pasen a través de la membrana. Los canales iónicos incluyen pero no se limitan a canales de ión calcio, canales de ión sodio, canales de ión potasio, canales de ión cloruro, canales de ión catiónico, canales de ión aniónico, canales de conexón y canales iónicos no selectivos.

Los reguladores de canales iónicos son un grupo conocido de agentes, usualmente de naturaleza química, que alteran el ingreso de ciertos iones hacia el interior o exterior de las células y organelos celulares, dependiendo de que la concentración intracelular o extracelular del ión particular sea mayor o no, y de la diferencia de potencial eléctrico que exista entre el interior y el exterior de la célula. El efecto combinado de la diferencia de concentración y la diferencia de potencial eléctrico se denomina el gradiente electroquímico. Cuando la compuerta de un canal iónico se abre, los iones fluye hasta su gradiente electroquímico a menos que se evite que éstos fluyan, por ejemplo, por medio de un regulador de canal iónico químico. Los reguladores de canales iónicos que ocasionan una reducción en el flujo de iones que de lo contrario ocurriría son conocidos como "bloqueadores de canal iónico". Los reguladores de canales iónicos que ocasionan un incremento en el flujo de iones que de lo contrario ocurriría son conocidos como "activadores de canal iónico".

Los reguladores de canales iónicos son utilizados comúnmente para tratar una variedad de condiciones, incluyendo condiciones cardíacas tales como fibrilación del atrio, taquicardias supraventriculares, cardiomiopatía hipertrófica e hipertensión, así como dolores de cabeza tipo migraña, la prevención de daño cerebral, y otros trastornos. Algunos reguladores de canales iónicos y compuestos relacionados han sido descritos en la técnica como útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, Thorpe et al. (patente E.U.A. No. 6,416,758) describen estuches de conjugado de anticuerpo para inhibir selectivamente la unión de VEGF a solamente uno (VEGFR2) de los dos receptores de VEGF. Los anticuerpos inhiben la angiogénesis e inducen regresión de tumor, y se pueden utilizar para el tratamiento de todas las condiciones en las cuales la angiogénesis sea un factor (incluyendo artritis). Thorpe et al. menciona a CAI, un inhibidor de angiogénesis que actúa como un regulador de los canales de calcio que evita la reorganización de actina, la migración y diseminación de célula endotelial sobre colágena IV.

Stamler, et al. (patente E.U.A. No. 6,359,182) describen compuestos de C nitroso derivados de una amplia variedad de fármacos, incluyendo reguladores de los canales de calcio conocidos (verapamil, diltiazem, etc.). Estos derivados proveen relajación y efectos inhibidores de plaquetas, y debido a su función de donador de NO, se dice que son útiles para tratar artritis.

Schonharting, et al. (patente E.U.A. No. 6,337,325), proveen un preparado de combinación que incluye un compuesto que tiene una acción inhibidora de fosfodiesterasa, y un compuesto que reduce el contenido de Ca^{2+} intracelular biológicamente efectivo (tal como verapamil). Su preparación se puede utilizar para tratar artritis reumatoide.

Medford, et al. (patente E.U.A. No. 5,811,449) describen un método para el tratamiento de aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares e inflamatorias que son mediadas por VCAM 1 ("molécula de adhesión de célula vascular 1"). La lista de enfermedades incluye artritis reumatoide y osteoartritis. Los ditiocarboxilatos y otros compuestos utilizados con el método se pueden anexar a un gran número de compuestos farmacéuticamente activos, incluyendo reguladores de los canales de calcio (verapamil, diltiazem, nifedipina).

Algunas composiciones conocidas para el alivio del dolor asociado con estados de enfermedad inflamatoria pueden contener reguladores de canales iónicos y compuestos relacionados. Por ejemplo, Breault (patentes E.U.A No. 6,365,603 y No. 6,100,258) describe compuestos aromáticos/fenílicos útiles para inhibir los efectos incrementadores de dolor de las prostaglandinas tipo E. Los compuestos se pueden utilizar para tratar dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, y osteoporosis, y pueden contener agentes adicionales tales como reguladores de los canales de calcio.

Mak (patente E.U.A. No. 6,190,691) provee métodos para tratar varias condiciones inflamatorias que son mediadas por la producción de TNF (incluyendo artritis reumatoide). El tratamiento se logra administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de un número de compuestos, incluyendo reguladores de los canales de calcio tales como verapamil, nicardipina o isradipina. Mak muestra la inyección directa de cantidades grandes de (+)-verapamil (20-40 mg en una solución de 10 mg/ml) en las articulaciones para el tratamiento de artritis reumatoide.

No hay cura conocida para osteoartritis y por consiguiente los esfuerzos clínicos dirigidos para tratarla actualmente están dirigidos hacia el alivio del dolor sintomático. Las terapias convencionales incluyen el tratamiento con analgésicos o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (aspirina, ibuprofen, naproxen, inhibidores de COX-2 tales como CELEBEX y VIOXX, y similares), inyección inter-articular de corticosteroides y hialuronano no modificado o modificado (un tratamiento denominado visco-complementación), así como el uso de esteroides, antibióticos, glucosamina, condroitina, inmuno-moduladores, y penicilamina. Los remedios tradicionales tales como la aplicación de calor para alivio temporal de dolor local son útiles para algunos pacientes, y los programas de ejercicio y terapia física apropiados pueden ayudar a mantener la movilidad de las articulaciones. En casos graves podría ser aconsejable la cirugía para reemplazo de la articulación.

A pesar de la disponibilidad de una amplia gama de medicamentos y modalidades de tratamiento para artritis y enfermedades inflamatorias en general, como se describió anteriormente, ninguno ha demostrado ser completamente satisfactorio para osteoartritis. En particular, sigue existiendo la necesidad respecto a tratamientos

innovadores que elijan como blanco la causa subyacente de osteoartritis, por ejemplo la producción de MMPs, y de esta manera ayuden a reducir, eliminar, o desacelerar su avance (expresado de manera sintomática mediante erosión de hueso, erosión de cartílago, inflamación, hinchazón, neovascularización anormal, etcétera).

5 RESUMEN DE LA INVENCION

De conformidad con sus aspectos principales y ampliamente establecidos, la presente invención provee un método y composiciones para tratar el dolor, inflamación y pérdida de función asociadas con osteoartritis, mediante el uso de algunos agentes que pueden regular el movimiento de iones hacia el interior y exterior de las células a través de estructuras incrustadas en la membrana celular denominadas canales iónicos. Como se describió brevemente con anterioridad, dichos agentes son conocidos en la presente invención como "reguladores de canales iónicos".

Una modalidad de la presente invención comprende un método para tratar osteoartritis, el cual comprende administrar directamente a la articulación afectada, de preferencia mediante inyección directa dentro de la cavidad cerrada de la articulación ("inyección intra-articular"), una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un regulador de canal iónico, sólo o en combinación con por lo menos uno de otros agentes para tratamiento de osteoartritis.

El método de la presente invención trata los procesos celulares subyacentes que conducen directamente al dolor y destrucción de tejido asociados con osteoartritis. En una modalidad, la invención comprende administrar al tejido sinovial una cantidad efectiva de regulador de canal iónico; es decir, una cantidad que sea suficiente para reducir cualquiera o todos los síntomas de osteoartritis sin producir ninguno de los efectos secundarios indeseables que resultan de una sobredosis de regulador de canal iónico, tal como muerte o lesión del tejido, hinchazón de las articulaciones, etcétera. La presente invención provee medios para interferir con la señalización celular por parte de la citocina IL-1, la principal citocina inflamatoria asociada con osteoartritis, con lo cual se conduce a niveles más bajos de MMP y en forma correspondiente menos destrucción de cartílago y dolor resultante. Se cree que este método no necesariamente afecta la producción de IL-1, sino que altera sus consecuencias al interferir con la síntesis de MMPs en un punto posterior a la unión de IL-1 a su receptor sobre la superficie de las células, lo cual es conocido por los expertos en la técnica como el primer paso en el proceso de síntesis. Este método es comparado con el uso de ciertos reguladores de canales iónicos como medios para interferir con la producción de la citocina TNF, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria sistémica artritis reumatoide (véase Mak, *supra*).

Los reguladores de canales iónicos contemplados como útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, reguladores de los canales de calcio, reguladores de los canales de sodio, reguladores de los canales de potasio, reguladores de los canales de cloruro, reguladores de los canales de iones catiónicos, reguladores de los canales de iones aniónicos, reguladores de canales iónicos no selectivos, y reguladores de los canales de conexón (es decir, agentes químicos que regulan el movimiento de iones y moléculas a través de los conexones en células sinoviales, los cuales consisten de la proteína conocida como conexina 43).

Un método preferido para administrar el regulador de canal iónico es inyectar directamente una composición farmacéuticamente aceptable que contenga por lo menos un regulador de canal iónico dentro de la cavidad cerrada de una articulación artrítica. El regulador de canal iónico se puede administrar solo o en combinación con otros medicamentos, de preferencia otros agentes químicos utilizados para tratar osteoartritis (referidos en la presente invención como "agentes para tratamiento de osteoartritis"). Los agentes para tratamiento de osteoartritis incluyen, pero no se limitan a visco-complementos, agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos, glucosaminas, condroitinas, etc., farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la presente invención comprende una composición novedosa útil para tratar osteoartritis de conformidad con la presente invención. La composición de la invención comprende por lo menos un regulador de canal iónico y por lo menos uno de otros agentes para tratamiento de osteoartritis. En una modalidad preferida, una composición comprende por lo menos un regulador de canal iónico y por lo menos un agente para tratamiento de osteoartritis inyectable, de manera más preferida un visco-complemento. Las composiciones de la invención también pueden contener otros materiales tales como materiales de relleno, estabilizadores, recubrimientos, agentes colorantes y saborizantes, conservadores, fragancias, y otros aditivos conocidos en la técnica.

En sus diversas modalidades, la presente invención provee varias modalidades de tratamiento a los usuarios. El tratamiento puede consistir de la administración de una cantidad efectiva de por lo menos un regulador de canal iónico, de preferencia en una composición farmacéuticamente aceptable que contenga por lo menos uno de dichos compuestos. De manera alternativa, el tratamiento puede incluir la administración de por lo menos un regulador de canal iónico en combinación con la administración de por lo menos uno de otros agentes para tratamiento de osteoartritis, de preferencia en una composición que contenga tanto al regulador de canal iónico como al otro agente para tratamiento de osteoartritis. El tratamiento se puede ajustar fácilmente a las necesidades individuales del paciente, y se puede utilizar en lugar de o en conjunto con otras modalidades de tratamiento incluyendo, pero sin limitarse a, terapia física, tratamientos que provean alivio de dolor localizado (calor, masaje, aplicación de bálsamos,

etcétera), y otros medicamentos que ayuden a reducir la incapacidad, liberen el dolor, y mejoren la calidad de vida del paciente.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una lectura cuidadosa de la siguiente descripción detallada de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee métodos y composiciones en las cuales se utilizan reguladores de canales iónicos para tratar la inflamación, dolor y destrucción de tejido asociados con osteoartritis.

Sin pretender estar limitado a la teoría, se cree que la presencia de citocinas inflamatorias en la articulación conduce a la entrada y salida de ciertos iones celulares, por ejemplo, iones calcio, sodio, potasio, cloruro, etc., hacia el interior y exterior de las células en la articulación, particularmente células del recubrimiento sinovial, lo que da como resultado el inicio de lo que se conoce como la señalización celular o transducción celular. Los términos se utilizan en la presente invención de manera intercambiable. A medida que se desarrolla el proceso de señalización, ocurren otros eventos, incluyendo la activación de proteína cinasa C, cambios en las comunicaciones intercelulares, y alteración de la expresión de proteínas por parte de las células. Si estos procesos no son regulados apropiadamente, estos eventualmente conducen a osteoartritis, la cual se caracteriza por síntomas que incluyen dolor, inflamación, neovascularización anormal, erosión de hueso y cartílago, pérdida de función, y por último, degeneración de la articulación afectada.

Se ha descubierto que la entrada de ciertos iones, particularmente iones calcio y sodio, es críticamente importante para la capacidad de las células para secretar MMPs. Como se describió previamente, se cree que las MMPs son las responsables principales de la destrucción del cartílago de la articulación que conlleva al dolor articular asociado con osteoartritis. Se cree en general que el factor más importante responsable de la secreción de MMPs es interleucina-1 (IL-1). Véase, "Biochemistry and Metabolism of Articular Cartilage in Osteoarthritis", H.J. Mankin y K.D. Brant, *supra*, la cual se incorpora en la presente invención para referencia.

Las MMPs específicas cuyos niveles en el fluido de la articulación son regulados por IL-1, y cuya des-regulación media el desarrollo de osteoartritis, incluyen MMP-1, también conocida como colagenasa-1, MMP-2, también conocida como gelatinasa A; MMP-3, también conocida como estromelisin-1; MMP-8, también conocida como colagenasa-2; y MMP-13 también conocida como colagenasa-3. Los niveles de actividad de MMP producidos por el tejido sinovial proveniente de pacientes que tienen osteoartritis son mayores que el nivel correspondiente obtenido a partir de pacientes que no tienen artritis (véase "Increased Intercellular Communication through Gap Junctions May Contribute to Progression of Osteoarthritis", A.A. Marino, D.D. Waddell, O.V. Kolomytkin, W.D. Meek., R. Wolf, K.K. Sadasivan, y J.A. Albright; Clinical Orthopaedics & Related Research 422:224-232 (2004), la cual se incorpora en la presente invención para referencia.

Se ha descubierto que los reguladores de canales iónicos, particularmente reguladores de los canales de calcio tales como verapamil y nifedipina, son capaces de interferir con el efecto de IL-1 sobre las células sinoviales (véase "Interleukin 1 β Switches Electrophysiological States of Synovial Fibroblasts"; O. V. Kolomytkin, A.A. Marino, K.K. Sadasivan, R.E. Wolf, y J. A. Albright, American Journal of Physiology, 273 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 42):R1822-R1828 (1997), la cual se incorpora en la presente invención para referencia. Se cree, sin estar limitado a la teoría, que el mecanismo responsable de los efectos benéficos de tratar osteoartritis con reguladores de canales iónicos de conformidad con la presente invención involucra su capacidad para antagonizar el efecto proinflamatorio de IL-1, el cual si no se examina, conduce a niveles elevados de MMPs (lo que a su vez, conduce a la inflamación crónica, destrucción de cartílago, dolor y pérdida de movilidad de la articulación asociadas con osteoartritis).

Se cree que la capacidad para regular o bloquear la ruta de señalización a nivel de corriente iónica transmembrana (incluyendo, pero sin limitarse a, corriente de ión calcio transmembrana) mediante la administración de reguladores de canales iónicos tiene beneficios clínicos. Por ejemplo, al afectar la entrada de iones calcio al interior de las células sinoviales afectadas, se altera la ruta de señalización de calcio, evitando los eventos intracelulares que culminan en inflamación y destrucción de cartílago.

Como se mencionó previamente, los reguladores de canales iónicos algunas veces pueden ser referidos en la técnica como bloqueadores de canal iónico o activadores de canal iónico, dependiendo de su efecto sobre el flujo de iones. Aunque estos términos se pueden referir a los mismos agentes químicos, se cree que la terminología "reguladores de canales iónicos" es más exacta en el contexto de la presente invención. Los iones que pasan a través de los canales pueden activar procesos (por ejemplo fabricación de MMPs), pero estos procesos son siempre procesos normales en el sentido que la razón por la cual evolucionaron los canales iónicos en primer lugar fue facilitar este proceso. La patología se refiere al nivel de regulación; es decir, la osteoartritis se desarrolla cuando una cantidad inapropiada de iones pasa a través de un canal. Por lo tanto, se puede decir que la presente invención trata osteoartritis mediante bloqueo de estos canales, lo cual da como resultado que se permita que menos iones pasen a

través de la membrana, de manera que la situación es muy cercana a la normal. Sin embargo, la moneda tiene otro lado. No siempre es el caso que pocos iones sea igual a normal y muchos iones sea igual a anormal; algunas veces, muchos iones es igual a normal, y pocos iones es igual a anormal. En este caso, la presente invención podría no tratar la osteoartritis "bloqueando" el canal iónico, sino mediante "estimulación" del mismo. Por lo tanto, el término

5 "regulador de canal iónico" pretende incluir agentes químicos que efectúen ambas funciones.

Los reguladores de canales iónicos comúnmente se utilizan para tratar una variedad de condiciones cardíacas, incluyendo fibrilación del atrio, taquicardia supraventricular, cardiomiopatía hipertrófica, e hipertensión, así como dolores tipo migraña, la prevención de daño cerebral, y otros trastornos. Estos agentes químicos son bien conocidos

10 por los expertos en las artes médicas y se contempla que todos los reguladores de los canales de calcio conocidos y los que se descubran en el futuro serán útiles en la presente invención.

Los ejemplos específicos de reguladores de canales iónicos incluyen, pero no se limitan a, reguladores de los canales de calcio, reguladores de los canales de sodio, reguladores de los canales de potasio, reguladores de los canales de cloruro, reguladores de canal catiónico, reguladores de canal aniónico, reguladores de los canales de conexón, y reguladores de canales iónicos no selectivos, así como anticuerpos específicos contra los canales. Como el nombre lo indica, los reguladores de los canales de calcio, sodio, potasio, cloruro, cationes y aniones regulan respectivamente el movimiento de iones calcio, iones sodio, iones potasio, iones cloruro, aniones y cationes a través de los canales iónicos en las membranas de las células. Los canales iónicos no selectivos son canales iónicos que

15 permiten que cualquier combinación de aniones y cationes pase a través de las membranas de las células, y los reguladores de canales iónicos no selectivos regulan el movimiento de dichos iones. Los reguladores de los canales de conexón regulan el movimiento de iones a través de los conexones. Los conexones son una clase de canales iónicos que consisten de la proteína conexina 43, que se sabe está presente en el tejido sinovial y que se presenta en cantidades incrementadas en articulaciones artríticas. Se cree que todos los tipos de iones con una masa

20 molecular menor de 300 pueden pasar a través de los conexones. La secuencia de aminoácido de conexina 43 se lista en los Recursos Proteínicos Universales (Universal Protein Resource), en donde ésta se identifica como P17302. Un "anticuerpo específico contra el canal" significa un anticuerpo contra un determinante antigénico de la proteína del canal iónico que puede bloquear la función del canal iónico cuando el anticuerpo se une al determinante antigénico.

25

Los ejemplos representativos de reguladores de los canales de calcio incluyen amlodipina, bepridil, hipocloruro de diltiazem, felodipina, galopamil, isradipina, nifedipina, nimodipina, nitrendipina, verapamil, y mezclas de los mismos, así como anticuerpos específicos contra los canales. Los ejemplos representativos de reguladores de los canales de sodio incluyen quinidina, encainida, mexitil, disopiramida, procainamida, tetrodotoxina, y mezclas de

30 los mismos, así como anticuerpos específicos contra los canales. Los ejemplos representativos de reguladores de los canales de potasio incluyen tedisamil, glibenclamida, dofetilida, amiodarona, azimilida, tolbutamida, propranolol, y mezclas de los mismos, así como anticuerpos específicos contra los canales. Los ejemplos representativos de reguladores de los canales de cloruro incluyen ácido 5-nitro-2-(3-fenilpropilamino)benzoico, clorotoxina, picrotoxina, y ácido 9-antracencarboxílico y mezclas de los mismos, así como anticuerpos específicos contra los canales. Un

35 listado muy completo de reguladores de los canales de calcio y sodio que pueden ser apropiados para la presente invención se encuentra en la referencia previamente citada de Mak, patente E.U.A. No. 6,190,691, la cual se incorpora en la presente invención para referencia.

40

Los ejemplos representativos de reguladores de los canales de conexón incluyen lindano, octanol, ácido δ 8 - glicirretínico, concentración de ión calcio, pH, péptido-miméticos, que algunos anticuerpos. Se sabe que se pueden utilizar algunos peptidomiméticos para bloquear los conexones y por lo tanto pueden ser apropiados como reguladores de los canales de conexón de conformidad con la presente invención. Por ejemplo, el tridecapéptido VCYDKSFPISHVR (números de residuo 63-75), y el undecapéptido SRPTEKTIFII (números de residuo 204-214) sintéticos pueden bloquear la conexina 43, como se describe en Leybaert, L., Braet, K., Vandamme, W., Cabooter,

45 L., Martin, P.E.M. y Evans, W.H., "Connexin channels, connexin mimetic peptides and ATP release". Cell Commun. Adhesion. **10**:251-257, 2003. De manera similar, se pueden formar peptidomiméticos que consisten de 2 o más aminoácidos utilizando cualquier porción de la secuencia de aminoácido de conexina 43, y los péptidos pueden ser efectivos, algunos más que otros, para regular el movimiento de iones a través del conexón. Los péptidos que consisten de aminoácidos ubicados en los dominios transmembrana o extracelular de conexina 43 pueden ser

50 reguladores de los canales de conexón particularmente efectivos.

55

También se anticipa que el conexón puede ser regulado por anticuerpos dirigidos contra los dominios transmembrana o extracelular del conexón. En este caso, los péptidos sintéticos se pueden inyectar en los animales con el propósito de inducir una respuesta inmune que consiste de anticuerpos contra epítopes localizados en los

60 péptidos. Los procedimientos apropiados para obtener y unificar los anticuerpos se describen en Harlow, E. y Lane, D., "Antibodies: A Laboratory Manual". Woodbury, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988.

En una modalidad de la presente invención, un método para tratar osteoartritis comprende administrar directamente a la articulación una cantidad efectiva de por lo menos un regulador de canal iónico. La administración del regulador

de canal iónico de preferencia se logra mediante inyección directa (intra-articular) de una composición que comprende por lo menos un regulador de canal iónico dentro de la articulación artrítica. La inyección intra-articular difiere de los otros métodos de administración de reguladores de canales iónicos en que ésta permite que se puedan aplicar concentraciones biológicamente suficientes de regulador de canal iónico al tejido sinovial afectado sin el riesgo de producir los efectos secundarios indeseables que pueden ocurrir como resultado de las concentraciones más altas de regulador de canal iónico requeridas por otras técnicas de administración. Las técnicas de inyección son conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una descripción útil para inyectar la articulación de la rodilla se provee en "Viscosupplementation Under Fluoroscopic Control", D. Waddell, D. Estey, D. C. Bricker, y A. Marsala, American Journal of Medicine in Sports, 4:237-241 y 249, 2001, la cual se incorpora para referencia en la presente invención.

En una modalidad de la invención, se administra una cantidad efectiva de uno o más reguladores de canales iónicos a una articulación osteoartrítica en una composición farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad efectiva" es una cantidad que es suficiente para reducir cualquiera o todos los síntomas de osteoartritis en la articulación tratada, tal como inflamación, dolor, rigidez y/o pérdida de función, sin producir ninguno de los efectos secundarios indeseables que resultan de una sobredosis de regulador de canal iónico, tal como muerte o daño de tejido, hinchazón de las articulaciones, etcétera. Lo que sea una cantidad efectiva puede variar dependiendo del canal iónico, el método utilizado para administración y la articulación que está siendo tratada. En algunas modalidades, puede ser efectiva una combinación de reguladores de canales iónicos, por ejemplo un regulador de los canales de calcio y un regulador de los canales de sodio.

Una cantidad efectiva de regulador de canal iónico para tratar osteoartritis de conformidad con la presente invención utilizando inyección intra-articular puede estar en el intervalo de 0.00001-2.0 mg, de preferencia disueltos o suspendidos en solución salina fisiológica u otro vehículo apropiado para inyección en el cuerpo. Las composiciones preferidas comprenden uno o más reguladores de canales iónicos a una concentración total de 0.0001-2.0 mg/ml. Típicamente, se pueden inyectar 1-4 ml de la composición en la articulación por vez. Se ha descubierto con base a estudios apropiados de tejido sinovial que la administración de una dosis total de más de 2.0 mg de regulador de canal iónico a una articulación mediante inyección intra-articular probablemente produzca efectos secundarios indeseables que sean el resultado del efecto tóxico del regulador de canal iónico sobre el tejido de la articulación a ese nivel. Una cantidad efectiva de regulador de canal iónico utilizado en la presente invención es un orden de magnitud menor que la cantidad de (+)-verapamil considerada en la técnica antecedente como efectiva para el tratamiento de artritis reumatoide mediante inyección intra-articular. Véase, por ejemplo, Mak patente E.U.A. No. 6,190,691, column 83, líneas 35-54. Como un ejemplo específico de la presente invención, una cantidad efectiva de verapamil puede ser de 0.02-0.5 mg cuando se inyecta directamente dentro de la articulación de la rodilla de un adulto.

En otra modalidad de la invención, se pueden administrar uno o más reguladores de canales iónicos en combinación con uno o más de otros agentes para tratamiento de osteoartritis, ya sea en composiciones separadas o en la misma composición. De preferencia, el otro agente para tratamiento de osteoartritis está en forma de una composición inyectable, es decir una composición que sea apropiada para ser inyectada directamente dentro de la articulación afectada (inyección intra-articular). El método de tratamiento de la presente invención se puede ajustar fácilmente a las necesidades individuales del paciente y se puede utilizar en lugar de o en conjunto con otras modalidades de tratamiento incluyendo pero sin limitarse a terapia física, tratamientos que provean alivio localizado del dolor (calor, masajes, aplicación de bálsamos, etcétera), y con otros medicamentos que ayuden a reducir la incapacidad, alivien el dolor, y mejoren la calidad de vida del paciente.

Por consiguiente, los ejemplos de tratamientos contemplados por la presente invención incluyen una inyección intra-articular de una composición que incluya uno o más reguladores de canales iónicos seguido por otra inyección intra-articular de otro agente para tratamiento de osteoartritis, por ejemplo un visco-complemento, esteroide u otro agente para tratamiento de osteoartritis inyectable; una inyección intra-articular de una composición de regulador de canal iónico seguido por la administración por vía oral o intravenosa de otro agente para tratamiento de osteoartritis tal como un fármaco anti-inflamatorio no esteroide; una inyección intra-articular de una composición individual que comprenda por lo menos un regulador de canal iónico y por lo menos un visco-complemento, esteroide u otro agente para tratamiento de osteoartritis inyectable; etcétera.

Una composición para tratamiento de conformidad con una modalidad de la invención comprende uno o más reguladores de canales iónicos y uno o más de otros agentes para tratamiento de osteoartritis. Las concentraciones individuales del o los reguladores de canales iónicos y del otro agente o agentes para tratamiento de osteoartritis son suficientes para proveer una cantidad efectiva de cada ingrediente a la articulación afectada. De preferencia, la composición comprende reguladores de canales iónicos a una concentración de 0.00001-2.0 mg/ml y otro agente o agentes para tratamiento de osteoartritis a una concentración de 0.01-25 mg/ml.

En una modalidad, la composición es apropiada para inyección intra-articular de conformidad con el método de la presente invención, y tanto el regulador de canal iónico como el otro agente para tratamiento de osteoartritis son

"inyectables". Tal como se utiliza en la presente invención, el término "inyectable" significa cualquier agente para tratamiento de osteoartritis que esté en una forma apropiada para inyección intra-articular. En una modalidad, los otros agentes para tratamiento de osteoartritis inyectables pueden comprender por lo menos un corticosteroide tal como un glucocorticoide. Como un ejemplo específico no limitativo, la composición de la presente invención puede comprender 1-25 mg/ml del agente para tratamiento de osteoartritis tipo esteroide inyectable acetato de metilprednisolona.

En otra modalidad, el otro agente para tratamiento de osteoartritis inyectable puede comprender por lo menos un visco-complemento. Tal como se utiliza en la presente invención y en la técnica, el término "visco-complemento" se refiere a cualquier sustancia que se utiliza para restaurar y/o incrementar el acojinamiento y lubricación del fluido sinovial artrítico mediante inyección intra-articular. Los visco-complementos preferidos incluyen hilano, ácido hialurónico y otros compuestos de hialuronano (hialuronato sódico), los cuales son azúcares complejos naturales de la familia de glucosaminoglucano. Hialuronano, en particular, es un polímero de cadena larga que contiene unidades repetitivas de disacárido de Na-glucuronato-N-acetilglucosamina. A manera de ejemplo, los visco-complementos de hialuronano comercialmente disponibles incluyen Synvisc®, Hyalgan®, Supartz®, y Orthovisc®. Como un ejemplo específico no limitativo, la composición de la presente invención puede comprender 1-15 mg/ml de un compuesto de hialuronano.

Otros agentes para tratamiento de osteoartritis que comprende la composición de la presente invención también pueden incluir aquellos utilizados en cualquier modalidad de tratamiento para artritis, tal como administración por vía oral, administración por vía intravenosa, etc. Los ejemplos de otros agentes para tratamiento de osteoartritis incluyen, sin limitación, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como ibuprofen, naproxen, e inhibidores de COX-2; analgésicos tales como aspirina y acetaminofen; glucanos, incluyendo glucosaminas, por ejemplo sulfato de glucosamina y clorhidrato de glucosamina; y proteoglicanos, tales como compuestos de condroitina, así como algunos otros narcóticos conocidos, esteroides, antibióticos, inmunomoduladores, penicilamina, y similares.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener otros materiales tales como materiales de relleno, estabilizadores, recubrimientos, agentes colorantes, conservadores, fragancias, y otros aditivos conocidos en la técnica. Las composiciones pueden estar en forma líquida o de gel y se pueden proveer en formulaciones para liberación sostenida.

Ejemplos

La presente invención se puede ilustrar mediante los siguientes ejemplos no limitativos:

EJEMPLO 1

El paciente M.L. es un individuo de género femenino de 57 años de edad con osteoartritis de la articulación de la rodilla (grado IV en la escala de Kellgren-Lawrence). Se efectúa una evaluación del dolor y función de la articulación inmediatamente antes del tratamiento, y a diversos tiempos después del tratamiento, utilizando la escala análoga visual (VAS por sus siglas en inglés) para dolor, y el índice de osteoartritis de las universidades de Ontario Occidental y McMaster (WOMAC por sus siglas en inglés), el cual evalúa el dolor, función y rigidez en articulaciones artríticas. Una descripción más detallada de la naturaleza y uso de estos puntos de valoración clínicos se provee en "Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products Intended for the Treatment of Osteoarthritis, Departamento Norteamericano de Salud y Servicios Humanos, Agencia para Alimentos y Fármacos, julio de 1999", la cual se incorpora para referencia en la presente invención.

Inmediatamente después que se efectúan las mediciones VAS y WOMAC, se inyecta la rodilla derecha de la paciente con 1 ml de solución salina que contiene 0.2 mg del regulador de los canales de calcio verapamil utilizando el siguiente procedimiento básico de inyección:

La paciente se sienta en una silla dental estándar, con la rodilla flexionada entre 30-40 grados. La rodilla se prepara con una preparación estéril de betadina. El aerosol de cloruro de etilo provee anestesia de la piel para la inyección de xilocaína al 1% sin diluir, la cual se inyecta dentro de la piel y tejido subcutáneo. Se toman precauciones para no inyectar ningún fluido dentro de la rodilla. Se le advierte al paciente que aunque se va a eliminar la mayoría del dolor, todavía habrá algo de dolor en cuanto pase la aguja a través del recubrimiento sinovial. Después que transcurre suficiente tiempo para lograr la anestesia local efectiva, con frecuencia es útil activar una unidad de fluoroscopia en la posición lateral para obtener una vista de la rótula y zona de contacto del cóndilo femoral con la meseta de la tibia. El punto de inserción para la aguja de inyección calibre 21 se elige después utilizando la vista lateral de la rodilla y tomando como referencia el punto de un portal de artroscopia estándar anterolateral. El sitio de inyección está próximo al sitio portal normal en aproximadamente 1 a 1.5 centímetros. Utilizando esto como una guía, la aguja se hace avanzar hacia el interior hacia el espacio intra-articular hasta el punto de contacto anterior del cóndilo femoral y la meseta de la tibia. En este punto, la inyección libre de verapamil se efectúa sin inyectar los tejidos blandos. El

procedimiento anterior se describe con mayor detalle en la publicación periódica antes mencionada titulada "Viscosupplementation Under Fluoroscopic Control," citado *supra*.

La siguiente Tabla 1 muestra en forma resumida las puntuaciones VAS y WOMAC obtenidas antes y a varios puntos de tiempo después de la inyección.

TABLA 1

Tiempo	Puntuaciones de artritis del paciente M.L.		
	VAS del médico	VAS del paciente	WOMAC
Antes de la inyección	72	67	57
1 semana después de la inyección	44	43	47
2 semanas después de la inyección	20	25	38.5
3 semanas después de la inyección	20	33	46
8 semanas después de la inyección	20	33	34
12 semanas después de la inyección	20	28	41
16 semanas después de la inyección	28	34	33
20 semanas después de la inyección	15	27	37

Como se muestra en la Tabla 1, inmediatamente antes del tratamiento, el paciente tiene una puntuación VAS del médico de 72, una puntuación VAS de paciente de 67, y una puntuación WOMAC de 57. Una semana después de la inyección, el dolor del paciente se reduce marcadamente, como queda indicado por las puntuaciones VAS reducidas de 44 y 43, y se mejora la función general del paciente, como queda demostrado por el decremento en la puntuación WOMAC hasta 47. El paciente se sigue periódicamente hasta por 20 semanas después de la inyección, y se encuentra que la reducción en dolor y la mejoría en el funcionamiento continúan observándose.

EJEMPLO 2

El paciente O.B. es un individuo de género masculino de 73 años de edad que padece de osteoartritis en la rodilla izquierda (grado IV en la escala de Kellgren-Lawrence). Como se puede observar en la siguiente Tabla 2, antes del tratamiento, el paciente tiene una puntuación VAS de médico de 50, una puntuación VAS de paciente de 46 y una puntuación WOMAC de 30. Después que se inyecta la rodilla izquierda del paciente con 1 ml de solución salina que contiene 0.2 mg de verapamil utilizando el mismo procedimiento básico descrito en el ejemplo 1, ambas puntuaciones VAS y la puntuación WOMAC del paciente mejoran en forma significativa. La siguiente Tabla 2 presenta en forma resumida dichos resultados:

TABLA 2

Tiempo	Puntuaciones de artritis del paciente O.B.		
	VAS del médico	VAS del paciente	WOMAC
Antes de la inyección	50	46	30
1 semana después de la inyección	12	28	12
2 semanas después de la inyección	11	25	10
3 semanas después de la inyección	10	10	6
8 semanas después de la inyección	12	17	4

EJEMPLO 3

El paciente R.R. es un individuo de género masculino de 41 años de edad que padece de osteoartritis en la articulación de la rodilla izquierda (grado II en la escala de Kellgren-Lawrence). Antes del tratamiento, la queja principal del paciente es dolor, como queda demostrado por una VAS de paciente de 55. Después del tratamiento con 0.5 mg de verapamil en 1 ml de solución salina utilizando el mismo procedimiento básico de inyección indicado en el ejemplo 1, el dolor del paciente disminuye y permanece bajo a través de todo el periodo durante cual se recolectan los datos. La siguiente tabla 3 presenta en forma resumida dichos resultados:

10 TABLA 3

Tiempo	Puntuaciones de artritis del paciente R.R.		
	VAS del médico	VAS del paciente	WOMAC
Antes de la inyección	35	55	17
1 semana después de la inyección	10	12	8
2 semanas después de la inyección	6	26	7
3 semanas después de la inyección	10	16	6
8 semanas después de la inyección	11	20	6
12 semanas después de la inyección	12	20	6
16 semanas después de la inyección	10	10	6

EJEMPLO 4

El paciente A.W. es un individuo de género femenino de 56 años de edad que inicialmente tiene puntuaciones VAS de médico y paciente de 50 y 59, respectivamente y también tiene función limitada de la articulación como queda indicado por un WOMAC de 43. Después del tratamiento con 0.2 mg de verapamil en 1 ml de solución salina utilizando el mismo procedimiento básico de inyección como el indicado en el ejemplo 1, la condición clínica del paciente mejora marcadamente, como se muestra en la tabla 4.

20 TABLA 4

Tiempo	Puntuaciones de artritis del paciente A.W.		
	VAS del médico	VAS del paciente	WOMAC
Antes de la inyección	50	59	43
1 semana después de la inyección	0	5	12
2 semanas después de la inyección	7	3	7
3 semanas después de la inyección	8	6	13
8 semanas después de la inyección	2	2	15

Se puede estudiar la acción destructiva de las MMPs y el papel de los agentes potencialmente útiles para bloquear esta actividad destructiva en un sistema de modelo que implica tejido sinovial obtenido a partir de articulaciones de rodilla, un agente pro-inflamatorio que ocasiona que el tejido secreta MMPs, y un agente cuya efectividad para reducir la producción de MMP se va evaluar. Un procedimiento apropiado para efectuar esta prueba se describe en Kolomytkin, O. V., Marino, A.A., Waddell, D.D., Mathis, J.M., Wolf, R.E., Sadasivan, K.K. & Albright, J.A., "IL-1 β -induced production of metalloproteinases by synovial cells depends on gap-junction conductance during the early stage of signal transduction." *Am. J. Physiol: Cell Physiol.* 282:C1254-C1260, 2002, la cual se incorpora para referencia en la presente invención y se debe consultar para mayores detalles.

Los siguientes resultados de pruebas utilizando el procedimiento antes descrito confirma que la administración de un regulador de canal iónico al tejido sinovial de conformidad con la presente invención reduce en forma significativa la

producción y secreción de MMPs por parte del tejido sinovial tratado. Como se indicó previamente, se cree que esta reducción en las MMPs lleva a la reducción de dolor y mejoría en la función logrados por el método de la presente invención, por ejemplo como se demostró en los ejemplos 1-4 anteriores.

5 EJEMPLO 5

10 Cuando se obtienen aproximadamente 20 mg de tejido sinovial a partir de un individuo de género femenino de 78 años de edad con osteoartritis (grado IV, escala de Kellgren-Lawrence), se descubre, utilizando el procedimiento antes descrito, que la cantidad de MMPs producida bajo condiciones de incubación estándar se reduce en un 60% cuando se aplica el regulador de los canales de calcio verapamil a una concentración de 0.005 mg/ml, volumen total, 1 ml; y las MMPs se reducen en un 63% cuando la concentración de verapamil se incrementa a 0.05 mg/ml en el mismo volumen. En otro paciente, un individuo de género femenino de 61 años de edad, la actividad de MMP se reduce 63% en presencia de una concentración de verapamil de 0.005 mg/ml y en 77% en presencia de verapamil a una concentración de 0.05 mg/ml; ambas con un volumen total de 1 ml. Se encuentran resultados similares utilizando tejido sinovial proveniente de un individuo de género masculino de 69 años de edad y un individuo de género femenino de 70 años de edad, de los cuales ambos tienen osteoartritis (grado IV, escala de Kellgren-Lawrence).

20 EJEMPLO 6

Los experimentos se efectúan utilizando el procedimiento antes descrito, pero utilizando el regulador de los canales de calcio nifedipina en lugar de verapamil. Se encontró que la cantidad de MMPs producida bajo condiciones estándar por aproximadamente 20 mg de tejido sinovial obtenido a partir de un individuo de género femenino de 73 años de edad con osteoartritis (Grado IV, Kellgren-Lawrence) se reduce un 69% en presencia de 0.015 mg/ml de nifedipina, volumen total, 1 mL; y la actividad de MMP se reduce un 76% a una concentración de nifedipina de 0.03 mg/ml, volumen total, 1 mL. Cuando la prueba se repite utilizando tejido sinovial proveniente de un individuo de género femenino de 59 años de edad con osteoartritis (grado IV, escala de Kellgren-Lawrence), la actividad de MMP producida por el tejido bajo condiciones estándar se reduce un 64% y 71% cuando el tejido se expone a 0.015 mg/ml de nifedipina y 0.03 mg/ml de nifedipina, respectivamente. Se obtienen resultados similares utilizando el tejido sinovial de un individuo de género masculino de 50 años de edad y de un individuo de género femenino de 68 años de edad, de los cuales ambos tienen osteoartritis (grado IV, escala de Kellgren-Lawrence).

30 EJEMPLO 7

Los experimentos se efectúan utilizando el procedimiento antes descrito, pero utilizando el regulador de los canales de sodio procainamida en lugar de un regulador de los canales de calcio. Se encontró que la cantidad de MMP producida bajo condiciones estándar por aproximadamente 20 mg de tejido sinovial obtenido a partir de un individuo de género masculino de 77 años de edad con osteoartritis (Grado IV, Kellgren-Lawrence) se reduce un 67% cuando el tejido se trata con 0.01 mg/ml; volumen total, 1 ml.

40 EJEMPLO 8

Los experimentos se efectúan utilizando los procedimientos descritos anteriormente, pero utilizando el regulador de los canales de sodio tetrodotoxina. Se encontró que la cantidad de MMP producida bajo condiciones estándar por aproximadamente 20 mg de tejido sinovial obtenido a partir de un individuo de género masculino de 64 años de edad con osteoartritis (Grado IV, Kellgren-Lawrence) se reduce un 100% cuando el tejido se trata con 0.00002 mg/ml; volumen total, 1 ml.

La prueba de exclusión un azul de tripano se utiliza comúnmente para evaluar si las células están vivas o muertas. La prueba consiste de agregar una cantidad apropiada del colorante azul de tripano al ambiente de las células. Las células pueden excluir el colorante si éstas están sanas, pero si éstas están dañadas o muertas, el colorante entra a las células y las tiñe de azul. Por medio de la prueba de exclusión con azul de tripano, como se describe en el siguiente ejemplo 9, se encuentra que los reguladores de canales iónicos producen efectos dañinos y letales en las células cuando se utilizan para tratar osteoartritis a las concentraciones enseñadas por la técnica antecedente para tratar artritis reumatoide.

55 EJEMPLO 9

Se exponen aproximadamente 20 mg de tejido sinovial proveniente de una articulación de rodilla de humano a 10 mg/ml del regulador de canal iónico verapamil (volumen total 1 ml) y se evalúa utilizando la prueba de exclusión con el colorante azul de tripano. Se encuentran que las células del recubrimiento sinovial en el tejido son aniquiladas. Ocurre cierta cantidad de muerte celular después de exposición durante varias horas, y todas las células en el tejido están aniquiladas después de exposición durante 12 a 16 horas. Se efectúan pruebas similares en muestras adicionales de tejido sinovial de humano utilizando diversas concentraciones de diferentes reguladores de canales iónicos.

Mediante las pruebas antes descritas, se descubre que la concentración de verapamil, nifedipina, procainamida, y otros reguladores de canales iónicos utilizados en las composiciones de la presente invención no debe ser mayor de 2.0 mg/ml, y que la dosis total del bloqueador de canal iónico no debe ser mayor de 2.0 mg. La concentración y la dosis notoriamente más bajas utilizadas en la práctica de la presente invención tienen la ventaja significativa
5 adicional de evitar completamente los efectos secundarios sistémicos que se puede esperar se presenten a las concentraciones y dosis descritas en la técnica antecedente, por ejemplo inyección intra-articular de 20-40 mg de verapamil en una solución acuosa de 10 mg/ml como se describe en Mak, patente E.U.A. No. 6,190,691 para tratamiento de artritis reumatoide.

- 10 La descripción anterior se considera únicamente como ilustrativa de los principios de la invención. Además, debido a que podrían ser evidentes para los expertos en la técnica numerosas modificaciones y cambios, no se desea limitar la invención a los detalles exactos mostrados y descritos en la presente, y por consiguiente, todas las modificaciones y equivalentes apropiados quedan considerados como dentro del campo de la invención. Por lo tanto, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer muchos cambios y sustituciones a las modalidades preferidas
15 descritas en la presente solicitud sin alejarse del alcance y campo de la presente invención como quedan definidos por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Reguladores de canales iónicos para su uso en el tratamiento de la osteoartritis mediante la inyección de una cantidad efectiva de uno o más de los reguladores de canales iónicos dentro de la cavidad cerrada de una articulación que tiene osteoartritis.
5
2. Reguladores de canales iónicos según la reivindicación 1, en los que la cantidad efectiva es 0,00001-2,0 mg de regulador o reguladores de canales iónicos suministrados en 1-4 ml de una composición farmacéuticamente aceptable.
10
3. Reguladores de canales iónicos según la reivindicación 1 ó 2, en los que los reguladores de canales iónicos se seleccionan de entre reguladores de los canales de calcio, reguladores de los canales de sodio, reguladores de los canales de potasio, reguladores de los canales de cloruro, reguladores de los canales de aniones, reguladores de los canales de cationes, reguladores de los canales iónicos no selectivo, reguladores de los canales de tipo conexones, combinaciones de los anteriores o anticuerpos contra los canales respectivos.
15
4. Reguladores de canales iónicos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que el uso también comprende la administración de una cantidad efectiva de otro u otros agentes para el tratamiento de la osteoartritis.
- 20 5. Reguladores de canales iónicos según la reivindicación 4, en los que el otro u otros agentes para tratamiento de la osteoartritis se administran de forma separada desde el regulador o reguladores de canales iónicos.
6. Reguladores de canales iónicos según la reivindicación 4, en los que el regulador o reguladores de canales iónicos y el otro u otros agentes para el tratamiento de la osteoartritis se inyectan juntos en forma de una composición única.
25
7. Reguladores de canales iónicos según la reivindicación 6, en los que la composición única comprende 0,00001-2,0 mg del regulador o reguladores de canales iónicos y 0,01-25 mg/ml de otro u otros para tratamiento de la osteoartritis.
30
8. Reguladores de canales iónicos según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en los que el otro u otros agentes para tratamiento de la artritis se seleccionan de entre visco-complementos, particularmente ácido hialurónico, corticosteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos o esteroideos, analgésicos, glucosaminas y otros glucanos, condroitina y otros proteoglicanos, narcóticos, esteroides, antibióticos, inmunomoduladores o penicilamina.
35
9. Reguladores de canales iónicos, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprenden un regulador de canales iónicos de calcio y/o reguladores de los canales iónicos de sodio.
- 40 10. Reguladores de canales iónicos, según la reivindicación 9, en los que el regulador de canal iónico de calcio es verapamil, nifedipina, diltiazem o una combinación de los mismos; y/o el regulador de los canales iónicos de sodio es procainamida, tetrodotoxina o una combinación de los mismos.
11. Una composición para el tratamiento de la osteoartritis para inyección intraarticular que comprende:
45 una cantidad efectiva de uno o más reguladores de canales iónicos; y una cantidad efectiva de otro u otros agentes para el tratamiento de la osteoartritis.
12. Composición, según la reivindicación 11, en la que los reguladores de canales iónicos se seleccionan de entre reguladores de los canales de calcio, reguladores de los canales de sodio, reguladores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de cloruro, reguladores de los canales de aniones, reguladores de los canales de cationes, reguladores de los canales de conexión, combinaciones de los anteriores o anticuerpos contra los canales respectivos.
50
13. Composición, según la reivindicación 11 ó 12, en la que el otro u otros agentes para el tratamiento de la osteoartritis se seleccionan de entre visco-complementos, corticosteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos o esteroideos, analgésicos, glucosaminas y otros glucanos, condroitina y otros proteoglicanos, narcóticos, esteroides, antibióticos, inmunomoduladores o penicilamina.
55
14. Composición, según la reivindicación 13, en la que el otro agente para el tratamiento de la osteoartritis es un visco-complemento seleccionado de entre hilano y otros compuestos que contienen la molécula de hialuronano (hialuronato de sodio).
60

15. Composición, según la reivindicación 13, en la que el otro agente para tratamiento de osteoartritis es un esteroide.

16. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en la que la concentración de uno o más de los reguladores de canales iónicos es de 0,00001-2,0 mg/ml.

17. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en la que la concentración del otro u otros agentes para el tratamiento de la osteoartritis es de 0,01-25 mg/ml.

10 18. Composición, según la reivindicación 14, en la que el otro agente para el tratamiento de la osteoartritis es un compuesto de hialuronano a una concentración de 1-15 mg/ml.

19. Composición, según la reivindicación 15, en la que el otro agente para el tratamiento de la osteoartritis es acetato de metilprednisolona a una concentración de 1-25 mg/ml.

15 20. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19, que comprende también un material de relleno, un estabilizador, un recubrimiento, un agente colorante, un conservante, una fragancia y/u otro aditivo.

21. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 20, en la que el uno o más reguladores de canales iónicos se seleccionan de entre verapamil, nifedipina, diltiazem, procainamida, tetrodotoxina o una combinación de los mismos.

22. Reguladores de canales iónicos según la reivindicación 1, en los que la concentración del uno o más reguladores de canales iónicos es de 0,00001-2,0 mg/ml.

25

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 6416758 B, Thorpe [0012]
- US 6359182 B, Stamler [0013]
- US 6337325 B, Schonharting [0014]
- US 5811449 A, Medford [0015]
- US 6365603 B, Breault [0016]
- US 6100258 A [0016]
- US 6190691 B, Mak [0017] [0037] [0042] [0080]

10

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- Biochemistry and Metabolism of Articular Cartilage in Osteoarthritis. H.J. MANKIN ; K.D. BRANT. Osteoarthritis: Diagnoses and Medical/Surgical Management. W.B. Saunders Co, 1992 [0009]
- H.J. MANKIN ; K.D. BRANT. *Biochemistry and Metabolism of Articular Cartilage in Osteoarthritis* [0030]
- A.A. MARINO ; D.D. WADDELL ; O.V. KOLOMYTKIN ; W.D. MEEK ; R.WOLF, K.K. SADASIVAN ; J.A. ALBRIGHT. Increased Intercellular Communication through Gap Junctions May Contribute to Progression of Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 2004, vol. 422, 224-232 [0031]
- O.V. KOLOMYTKIN ; A.A. MARINO ; K.K. SADASIVAN ; R.E. WOLF ; J. A. ALBRIGHT. Interleukin 1 β Switches Electrophysiological States of Synovial Fibroblasts. *American Journal of Physiology*, vol. 273 [0032]
- *Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 1997, vol. 42, R1822-R1828 [0032]
- LEYBAERT, L. ; BRAET, K. ; VANDAMME, W. ; CABOOTER, L. ; MARTIN, P.E.M. ; EVANS, W.H. Connexin channels, connexin mimetic peptides and ATP release. *Cell Commun. Adhesion*, 2003, vol. 10, 251-257 [0038]
- HARLOW, E. ; LANE, D. Antibodies: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 [0039]
- D. WADDELL ; D. ESTEY ; D.C. BRICKER ; A. MARSALA. Viscosupplementation Under Fluoroscopic Control. *American Journal of Medicine in Sports*, 2001, vol. 4, 237-241249 [0040]
- Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products Intended for the Treatment of Osteoarthritis. U.S. Dept. of Health and Human Services, July 1999 [0052]
- KOLOMYTKIN, O.V. ; MARINO, A.A. ; WADDELL, D.D. ; MATHIS, J.M. ; WOLF, R.E. ; SADASIVAN, K.K. ; ALBRIGHT, J.A. IL-1 β -induced production of metalloproteinases by synovial cells depends on gap-junction conductance during the early stage of signal transduction. *Am. J. Physiol: Cell Physiol.*, 2002, vol. 282, C1254-C1260 [0067]

15