

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 665**

21 Número de solicitud: 201201233

51 Int. Cl.:

**A61K 31/726** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**14.12.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**16.06.2014**

71 Solicitantes:

**FARMALIDER, S.A. (100.0%)  
Aragoneses, 15  
28100 Alcobendas (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**ARROYO HIDALGO, Sergio;  
RIZO MARTÍNEZ, José Miguel;  
GÓMEZ CALVO, Antonia y  
SANZ MENÉNDEZ, Nuria**

74 Agente/Representante:

**RODRÍGUEZ OCA, Jesús**

54 Título: **Composición farmacéutica de sulfato de condroitina y celecoxib**

57 Resumen:

Composición farmacéutica de sulfato de condroitina y celecoxib.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de sulfato de condroitina y celecoxib. En particular, se refiere a una composición para administración oral en la que la relación en peso entre sulfato de condroitina y celecoxib está comprendida entre 1,5:1 y 2,5:1, proporción que resulta particularmente eficaz para el tratamiento de cartílagos dañados en pacientes con artrosis. También se refiere a una forma farmacéutica de dosificación unitaria, en particular un comprimido y una cápsula, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición. También se refiere al uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artrosis.

ES 2 468 665 A1

## **DESCRIPCIÓN**

### **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE SULFATO DE CONDROITINA Y CELECOXIB**

#### **Campo de la técnica**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su administración oral que contiene como principios activos una combinación de sulfato de condroitina y celecoxib, que resulta especialmente efectiva para la regeneración del cartílago en pacientes afectados de artrosis.

#### **10 Estado de la técnica anterior**

Las enfermedades osteoarticulares presentan una alta prevalencia entre la población de los países occidentales y constituyen un importante problema de salud, a la vez que tienen un notorio impacto socioeconómico, estimándose, por ejemplo, que son la primera causa de bajas laborales permanentes.

15 En particular, la artrosis es la enfermedad articular más frecuente, con una prevalencia que oscila entre el 6% y el 20% entre los mayores de 20 años, según se describe en el artículo Poley González y col., "Prevalencia de enfermedades osteoarticulares y consumo de recursos. Calidad de vida y dependencia en pacientes con artrosis", *Semergen*, 2011, 37 (9), 462-467.

20 La artrosis es particularmente frecuente en la población de edad avanzada, siendo la mayor causa de dolor y de disfunción en pacientes mayores de 65 años. Se calcula que la prevalencia de la artrosis sintomática en España es de casi el 35% en los grupos de edad mayores de 65 años, tal como se describe en el artículo de Carmona y col., "Proyecto EPISER 2000: prevalencia de  
25 enfermedades reumáticas en la población española", *Rev. Esp. Reumatol.*, 2001, 28, 18-25.

La artrosis es un trastorno crónico de las articulaciones, caracterizado por la degeneración y pérdida del cartílago, esclerosis del hueso subcondral adyacente e inflamación sinovial, y que habitualmente provoca dolor articular y rigidez.

La artrosis desencadena una creciente discapacidad física y deterioro de la calidad de vida de los sujetos afectados, a la vez que provoca un uso intenso de los recursos sanitarios.

La artrosis puede afectar a cualquier articulación, siendo más frecuente en  
5 manos, pies, columna vertebral, caderas y rodillas.

Se considera que la artrosis no tiene un tratamiento curativo definitivo, sino que el tratamiento farmacológico de la artrosis se focaliza en la disminución del dolor y en la mejoría de la capacidad funcional.

Existen en la actualidad dos aproximaciones en el tratamiento de la artrosis. Por  
10 un lado, existen los fármacos de acción sintomática rápida que se usan habitualmente para mejorar los síntomas dolorosos de forma rápida y potente. Dentro de este grupo se sitúan los analgésicos, los corticoides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por ejemplo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

15 Dentro del grupo de los inhibidores selectivos de la COX-2, pueden mencionarse, por ejemplo, etoricoxib y celecoxib, cuyo uso está autorizado en España para el alivio sintomático de la artrosis.

En particular, el celecoxib se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la sintomatología asociada a la artrosis, tal como se describe en el artículo P.L.  
20 McCormack, "*Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*", *Drugs*, 2011, 71 (18), 2457-89.

Por otro lado, existen los fármacos denominados de acción sintomática lenta, habitualmente conocidos como SYSADOA (de las siglas en inglés, *Symptomatic*  
25 *Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*) que se caracterizan por presentar un inicio de acción lento, pero con un efecto que se prolonga durante más tiempo, y que, adicionalmente, se ha constatado que pueden actuar como modificadores de la enfermedad artrósica debido a su efecto condroprotector, es decir, su capacidad de prevenir, retrasar, estabilizar, reparar y/o revertir las lesiones del hueso y  
30 cartílago, tal como se describe en el artículo S. Giménez Basallote, "Tratamiento

de la artrosis en Atención Primaria: revisión de los fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA)", Semergen, 2008, 34 (8), 400-6. Entre los fármacos de este grupo se encuentran, por ejemplo, el sulfato de condroitina, el ácido hialurónico y el sulfato de glucosamina.

- 5 En particular, el sulfato de condroitina está aprobado en España para el tratamiento sintomático de la artrosis.

En el estado de la técnica se han publicado algunos estudios acerca del efecto reparador del cartílago del sulfato de condroitina. Así, por ejemplo, en el artículo Wildi y col., "*Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone*  
10 *marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI*", Ann. Rheum. Dis., 2011, 70, 982-989, se describen los resultados de un estudio clínico realizado con pacientes afectados de artrosis de rodilla, a los que se les administró 800 mg diarios de sulfato de condroitina, observándose  
15 que dicho tratamiento redujo de forma significativa la pérdida de volumen de cartílago, en comparación al tratamiento con placebo.

Así mismo, recientemente algunos estudios realizados, tanto *in vitro*, como a nivel clínico, sugieren que el celecoxib, que se ha venido utilizando para el alivio del dolor e inflamación asociados a la osteoartritis, podría tener también algún  
20 efecto regenerador del cartílago, tal como se apunta en el artículo de Zweers y col., "*Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis*", Arthritis Res. Ther. 2011; 13 (5): 239.

Adicionalmente, la solicitud de patente internacional WO-A-03/015799 se refiere a composiciones basadas en la combinación de un inhibidor de la  
25 ciclooxigenasa 2 y sulfato de condroitina para el tratamiento del dolor, la inflamación o dolencias relacionadas con la inflamación, si bien no se refiere en particular al tratamiento de la artrosis, ni a la regeneración del cartílago articular. En concreto, en dicha patente se describe la preparación de cápsulas que contienen 1.200 mg de sulfato de condroitina y 200 mg de celecoxib.

En general, es un hecho reconocido que la combinación de principios activos con distintos mecanismos de acción puede resultar favorable para el abordaje terapéutico de una determinada patología, de modo que dicha combinación puede producir un efecto terapéutico superior, a menudo con una menor  
5 cantidad de los principios activos, con la consiguiente reducción de los efectos adversos. Asimismo, la disponibilidad de dicha combinación de principios activos en una única forma farmacéutica resulta adicionalmente ventajosa de cara a conseguir un mejor cumplimiento terapéutico.

Sin embargo, no resulta sencillo desarrollar una combinación que resulte  
10 efectiva y segura, puesto que existen múltiples factores impredecibles implicados en la combinación de fármacos, derivados de sus posibles interacciones.

Pese a las diversas soluciones propuestas hasta la fecha en el estado de la técnica para el tratamiento de la artrosis, subsiste la necesidad de disponer de  
15 un tratamiento eficaz para aliviar los síntomas de dicha enfermedad y que a la vez que sea eficaz para el tratamiento de cartílagos dañados, para así contribuir a disminuir la progresión de dicha patología.

### **Objeto de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para la  
20 administración oral que comprende sulfato de condroitina y celecoxib.

También forma parte del objeto de la invención una forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición.

Forma parte también del objeto de la invención un comprimido que comprende  
25 una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición.

También forma parte del objeto de la invención una cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición.

Forma parte también del objeto de la invención el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artrosis.

### **Descripción detallada de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para la  
5 administración oral que comprende sulfato de condroitina y celecoxib, donde la relación entre sulfato de condroitina y celecoxib está comprendida entre 1,5:1 y 2,5:1, expresada en peso.

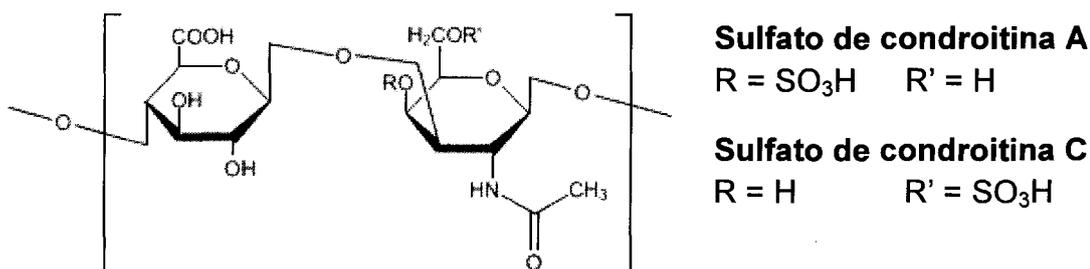
Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica para la administración oral que comprende la combinación de  
10 sulfato de condroitina y celecoxib en una proporción ponderal tal que, sorprendentemente, presenta una buena eficacia en el tratamiento sintomático y en la regeneración del cartílago dañado en pacientes con artrosis.

#### Sulfato de condroitina

El sulfato de condroitina pertenece al grupo de los glicosaminoglicanos y  
15 constituye uno de los principales componentes estructurales del cartílago. Los glicosaminoglicanos son polisacáridos constituidos por unidades repetitivas de disacáridos formados por un amino azúcar (*N*-acetil galactosamina o *N*-acetil glucosamina) y un ácido urónico (glucurónico o idurónico).

El sulfato de condroitina es un glicosaminoglicano sulfatado, de peso molecular  
20 habitualmente comprendido entre 10.000 y 60.000 daltons, en función de la procedencia y el procedimiento de obtención.

El sulfato de condroitina está constituido por unidades de disacárido formadas por ácido D-glucurónico y *N*-acetil-D-galactosamina, donde el residuo de *N*-acetil-D-galactosamina está sulfatado, existiendo principalmente dos formas  
25 isoméricas dependiendo de la posición del grupo sulfato: en la posición 4 (sulfato de condroitina A o 4-sulfato de condroitina) o en la posición 6 (sulfato de condroitina C o 6-sulfato de condroitina), según se muestra en la siguiente fórmula:



- Además de estas dos formas isoméricas mayoritarias, el término "sulfato de condroitina" también incluye otras formas, como el "sulfato de condroitina B" (o sulfato de dermatano, que está sulfatado en la posición 4 del residuo de *N*-acetil-D-galactosamina, pero cuya unidad de disacárido contiene un residuo de ácido L-idurónico, en lugar de glucurónico), o las formas disulfatadas "sulfato de condroitina D" (2,6-disulfato de condroitina), y "sulfato de condroitina E" (4,6-disulfato de condroitina).
- 10 El sulfato de condroitina presenta grupos ácido en su estructura, tanto el grupo carboxílico del ácido glucurónico, como el grupo sulfato de la *N*-acetil-galactosamina, de manera que el sulfato de condroitina puede estar en forma de sal, con contraiones catiónicos que pueden ser orgánicos o inorgánicos. Algunas sustancias orgánicas adecuadas que pueden formar sales con el sulfato de
- 15 condroitina son, por ejemplo, aminoazúcares como D-glucosamina o D-galactosamina, así como otras aminas como etanolamina o trietanolamina, entre otras. También pueden formarse sales con cationes inorgánicos, por ejemplo, con iones alcalinos o alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, magnesio o calcio, entre otros. Particularmente preferida es la sal sódica, que es la más
- 20 frecuentemente disponible de forma comercial.

En el marco de la presente invención, el término "sulfato de condroitina" se refiere indistintamente al sulfato de condroitina A, sulfato de condroitina B, sulfato de condroitina C, sulfato de condroitina D, sulfato de condroitina E, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas.

- 25 El sulfato de condroitina se puede obtener a partir de tejidos animales, por ejemplo a partir de tráqueas porcinas y bovinas, así como del esqueleto

cartilaginoso de tiburón, a través de procedimientos de extracción y purificación que son conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, según se describe en el artículo de Patat y col., "On the isolation and characterization of chondroitin sulfuric acid", Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem., 1959, 316, 1-6.

- 5 El sulfato de condroitina está disponible de forma comercial a partir de diferentes suministradores, por ejemplo de la compañía Sigma Chemical.

El sulfato de condroitina se obtiene habitualmente a partir de fuentes naturales, de manera que puede estar acompañado de impurezas constituidas por otras sustancias de origen natural presentes en los mismos tejidos, siendo adecuado  
10 para su uso en las composiciones de la presente invención un sulfato de condroitina de cualquier pureza y calidad, que sea farmacéuticamente aceptable.

### Celecoxib

El término celecoxib corresponde a la Denominación Común Internacional (DCI)  
15 por la que se conoce habitualmente el producto 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]bencenosulfonamida.

El celecoxib es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

El celecoxib puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en  
20 la solicitud de patente internacional WO-A-95/15316.

En el marco de la presente invención, el término celecoxib incluye también sus formas hidratadas, solvatos y formas polimórficas. En el caso de utilizarse una forma hidratada o solvatada, el peso especificado a lo largo de la presente descripción se refiere siempre al peso equivalente de celecoxib.

### 25 **Composición**

La composición farmacéutica de la invención se caracteriza porque el sulfato de condroitina y el celecoxib están en una relación ponderal comprendida entre

1,5:1 y 2,5:1, es decir, que por cada unidad de peso de celecoxib, hay entre 1,5 y 2,5 unidades de peso de sulfato de condroitina.

Más preferiblemente, la relación entre sulfato de condroitina y celecoxib está comprendida entre 1,8:1 y 2,2:1, expresada en peso.

- 5 En una realización particularmente preferente, la relación entre sulfato de condroitina y celecoxib es 2:1, expresada en peso.

La composición de la invención está destinada a ser administrada por vía oral. Puede formularse tanto como una forma farmacéutica sólida (incluyendo comprimidos, cápsulas, granulados, polvos, grageas, etc.) o líquida (incluyendo  
10 soluciones, jarabes, suspensiones, etc.).

La composición de la invención comprende habitualmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes que se emplean se seleccionan en función de la forma farmacéutica, y la misma se prepara de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo, como los que figuran en  
15 manuales de tecnología farmacéutica, por ejemplo el libro "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472].

Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la composición farmacéutica de la invención se encuentran, por ejemplo, los  
20 siguientes:

- agentes diluyentes como lactosa anhidra, lactosa monohidrato, fosfato cálcico, hidrogenofosfato de calcio anhidro, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, sulfato cálcico, carbonato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas,  
25 dextrosa, fructosa, gliceril palmitoestearato, caolín, lactitol, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón o sacarosa, entre otros, y sus mezclas;

- agentes tensioactivos como docusato de sodio, lauril sulfato de sodio, éteres alquílicos etoxilados, aceite de ricino etoxilado, ácidos grasos etoxilados, esterres de sorbitán etoxilados, entre otros, y sus mezclas;
- agentes antiapelmazantes como sílice coloidal, fosfato cálcico tribásico, silicato cálcico, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio o talco, entre otros, y sus mezclas;
- agentes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, palmitoestearato de glicerina, poloxámeros, óxido de magnesio, benzoato de sodio, sílice coloidal, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco o behenato de glicerina, entre otros, y sus mezclas;
- agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilalginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato alumínico-magnésico, maltitol, povidona, ésteres de sorbitán o tragacanto, entre otros, y sus mezclas;
- agentes aglutinantes como trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, dextrina, dextrosa, polidextrosa, maltosa, matodextrina, etilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilatos, talco, povidona, ácido esteárico o sacarosa, entre otros, y sus mezclas;
- agentes disgregantes como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, fosfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona o metilcelulosa, entre otros, y sus mezclas;
- agentes dispersantes como poloxámeros o ésteres de sorbitán, entre otros, y sus mezclas;
- agentes edulcorantes como aspartamo, manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol o taumatina, entre otros, y sus mezclas;
- agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los mismos.

Las características físico-químicas de los excipientes, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan se pueden encontrar en el libro de R.C. Rowe y col., "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9].

- 5 La composición de la invención está destinada a ser administrada por vía oral. Puede formularse tanto como una forma farmacéutica sólida (incluyendo comprimidos, cápsulas, granulados, polvos, grageas, etc.) o líquida (incluyendo soluciones, jarabes, suspensiones, etc.).

10 En una realización preferente de la invención, la composición está en forma sólida.

En una realización especialmente preferente, la composición en forma sólida comprende los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables:

- entre el 1% y el 2,5% en peso de tensioactivo, y
- entre el 5% y el 10% en peso de diluyente

15 con respecto al peso total de la composición.

En una realización aún más preferente, la composición comprende adicionalmente los siguientes excipientes:

- entre el 0,1% y el 1,5% en peso de lubricante;
- entre el 0,1% y el 2% en peso de aglutinante; y
- 20 - entre el 0,1% y el 1,5% en peso de disgregante

con respecto al peso total de la composición.

En una realización particularmente preferente de la invención, la composición comprende lauril sulfato sódico como tensioactivo; lactosa anhidra como diluyente; estearato magnésico como lubricante, povidona como aglutinante y  
25 croscarmelosa sódica como disgregante.

#### Forma farmacéutica de dosificación unitaria

Forma parte del objeto de la invención una forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una dosis terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la invención.

Cada forma de dosificación unitaria corresponde, por ejemplo, a un comprimido,  
5 una cápsula o un sobre monodosis de polvo o granulado para suspensión.

En una realización de la invención, forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende entre 150 mg y 800 mg de sulfato de condroitina, más preferiblemente entre 300 mg y 500 mg de sulfato de condroitina y aún más preferiblemente comprende 400 mg de sulfato de condroitina, de manera que el  
10 celecoxib se incorpora a la misma en una cantidad de acuerdo con la relación ponderal sulfato de condroitina:celecoxib de la invención.

En otra realización de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende entre 75 mg y 400 mg de celecoxib, más preferiblemente entre 150 mg y 250 mg de celecoxib y aún más preferiblemente comprende 200 mg de  
15 celecoxib, de manera el sulfato de condroitina se incorpora a la misma en una cantidad de acuerdo con la relación ponderal sulfato de condroitina:celecoxib de la invención.

En una realización particularmente preferente, la forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende 400 mg de sulfato de condroitina y 200 mg de  
20 celecoxib.

En una realización preferente dicha forma de dosificación unitaria está en forma de cápsula o comprimido.

Forma parte del objeto de la invención un comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la invención y al menos  
25 un agente auxiliar.

Los comprimidos pueden ser comprimidos, opcionalmente recubiertos con película, grageas, comprimidos efervescentes y comprimidos dispersables, opcionalmente recubiertos.

También forma parte del objeto de la invención una cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la invención y al menos un agente auxiliar.

Las cápsulas incluyen cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda.

- 5 Se entiende por agente auxiliar un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como los descritos anteriormente.

En el contexto de la invención se entiende por "cantidad terapéuticamente efectiva" una cantidad de sulfato de condroitina comprendida entre 150 mg y 800 mg, o alternativamente una cantidad de celecoxib comprendida entre 75 mg  
10 y 400 mg de celecoxib.

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición que comprende sulfato de condroitina y celecoxib en una proporción tal que resulta muy eficaz para el tratamiento de la artrosis, en particular para el tratamiento de cartílagos articulares dañados. Por ello, también forma parte de la presente  
15 invención el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artrosis, en particular para el tratamiento de cartílagos articulares dañados.

O, formulado de forma alternativa, forma también parte del objeto de la presente invención la composición de la invención para su uso en el tratamiento de la  
20 artrosis y en particular para el tratamiento de cartílagos articulares dañados.

### **Ejemplos**

#### **Ejemplo 1: Cápsulas de sulfato de condroitina y celecoxib**

Se prepararon cápsulas que comprendían la composición de la invención utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

25

<b>Componente</b>	<b>Función</b>	<b>Cantidad (mg)</b>	<b>Porcentaje en peso (%)</b>
Celecoxib	principio activo	200,0	29,75
Sulfato de condroitina	principio activo	400,0	59,50
Estearato magnésico	lubricante	5,0	0,74
Lauril sulfato sódico	tensioactivo	8,1	1,20
Povidona K30	aglutinante	6,7	1,00
Croscarmelosa sódica	disgregante	2,7	0,40
Lactosa anhidra	diluyente	49,8	7,41
<b>Total</b>		<b>672,3</b>	<b>100,0</b>

En una granuladora se incorporaron el celecoxib, la lactosa anhidra y el lauril sulfato sódico, y se mezclaron estos tres ingredientes. Se disolvió la povidona en agua y con dicha solución se procedió a la granulación de la mezcla preparada anteriormente.

- 5 El granulado obtenido se secó en lecho fluido, se tamizó y se incorporó al mezclador. Se añadió la croscarmelosa sódica, el sulfato de condroitina y el estearato magnésico, y se mezcló el conjunto hasta obtener una mezcla homogénea.
- 10 Se rellenaron las cápsulas de gelatina dura con la composición obtenida. Cada cápsula contenía 400 mg de sulfato de condroitina y 200 mg de celecoxib, de manera que la relación ponderal entre ambos era de 2:1.

**Ejemplo 2: Comprimidos de sulfato de condroitina y celecoxib**

- 15 Siguiendo sustancialmente el procedimiento del Ejemplo 1, se procedió a comprimir la mezcla final para obtener comprimidos.

Cada comprimido contenía 400 mg de sulfato de condroitina y 200 mg de celecoxib, de manera que la relación ponderal entre ambos era 2:1.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración oral que comprende sulfato de condroitina y celecoxib caracterizada porque la relación entre el sulfato de condroitina y el celecoxib está comprendida entre 1,5:1 y 2,5:1,  
5 expresada en peso.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la relación entre el sulfato de condroitina y el celecoxib está comprendida entre 1,8:1 y 2,2:1, expresada en peso.
3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque la relación  
10 entre el sulfato de condroitina y el celecoxib es de 2:1, expresada en peso.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,  
15 caracterizada porque está en forma sólida.
6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque como excipientes farmacéuticamente aceptables comprende entre el 1% y el 2,5% en peso de tensioactivo y entre el 5% y el 10% en peso de diluyente, con respecto al peso total de la composición.
- 20 7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque comprende adicionalmente entre el 0,1% y el 1,5% en peso de lubricante; entre el 0,1% y el 2% en peso de aglutinante; y entre el 0,1% y el 1,5% en peso de disgregante, con respecto al peso total de la composición.
8. Forma farmacéutica de dosificación unitaria caracterizada porque  
25 comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Forma según la reivindicación 8, caracterizada porque comprende entre 150 mg y 800 mg de sulfato de condroitina.

- 10.** Forma según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende entre 300 mg y 500 mg de sulfato de condroitina.
- 11.** Forma según la reivindicación 10, caracterizada porque comprende 400 mg de sulfato de condroitina.
- 5 **12.** Forma según la reivindicación 8, caracterizada porque comprende entre 75 mg y 400 mg de celecoxib.
- 13.** Forma según la reivindicación 12, caracterizada porque comprende entre 150 mg y 250 mg de celecoxib.
- 14.** Forma según la reivindicación 13, caracterizada porque comprende 200  
10 mg de celecoxib.
- 15.** Forma según la reivindicación 14, caracterizada porque comprende 400 mg de sulfato de condroitina y 200 de celecoxib.
- 16.** Comprimido caracterizado porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de cualquiera de las  
15 reivindicaciones 1 a 7 y al menos un agente auxiliar.
- 17.** Comprimido según la reivindicación 16, caracterizado porque comprende 400 mg de sulfato de condroitina y 200 de celecoxib.
- 18.** Cápsula caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y al  
20 menos un agente auxiliar.
- 19.** Cápsula según la reivindicación 18, caracterizada porque comprende 400 mg de sulfato de condroitina y 200 de celecoxib.
- 20.** Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artrosis.
- 25 **21.** Uso según la reivindicación 20, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cartílagos articulares dañados.



- ②① N.º solicitud: 201201233  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.12.2012  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 03015799 A1 (PHARMACIA CORP et al.) 27.02.2003, ejemplos 1,2,4,5.	1-21

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
28.10.2013

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/726** (2006.01)

**A61K31/415** (2006.01)

**A61P19/02** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI, MEDLINE, BIOSIS, NPL, EMBASE, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.10.2013

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-21	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-21	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 03015799 A1 (PHARMACIA CORP et al.)	27.02.2003

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral que comprende sulfato de condroitina y celecoxib caracterizada porque la relación entre ambos principios activos está comprendida entre 1,5:1 y 2,5:1 expresada en peso. La forma farmacéutica elegida es un comprimido o cápsula caracterizado porque comprende 400 mg de sulfato de condroitina y 200 mg de celecoxib. Se reivindica asimismo su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artrosis.

El documento D1 se refiere a una combinación de un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 y de sulfato de condroitina para el tratamiento del dolor, la inflamación o dolencias relacionadas con la inflamación, en concreto, se describe en el ejemplo 2 la preparación de una composición que contiene 1200 mg de sulfato de condroitina y 200 mg de celecoxib.

En este documento, no se divulga explícitamente la composición reivindicada en la relación citada, por lo que si bien es posible reconocer novedad, no es posible reconocer actividad inventiva por los siguientes motivos:

- es conocida la utilización, del sulfato de condroitina y de celecoxib separadamente, en el tratamiento de la artrosis. No se puede considerar inventivo el hecho de combinar dos principios activos para tratar una enfermedad particular en el caso en que dichos agentes activos sean conocidos de manera individual como terapéuticamente eficaces en el tratamiento de esa enfermedad. En consecuencia, la combinación que incluye ambos compuestos constituye una mera yuxtaposición de elementos conocidos en el estado de la técnica.

- en cuanto a los rangos de dosis de administración recogidos en las reivindicaciones de la solicitud (150 a 800 de sulfato de condroitina y 75 a 400 mg de celecoxib) y específicamente una composición de 400 mg de sulfato de condroitina y 200 mg de celecoxib (ver reivindicaciones 15, 17 y 19), tampoco es posible reconocer actividad inventiva dado que son los utilizados en los productos ya comercializados Celebrex® 200 mg para el celecoxib y Condrosulf® 400 mg o Condrosan® 400 mg para el sulfato de condroitina. La experimentación de cara a optimizar las cantidades adecuadas en el tratamiento de la artrosis constituiría una actividad rutinaria para el experto en la materia.

En consecuencia, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-21 de la presente solicitud carece de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.