

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 567**

51 Int. Cl.:

A61K 31/77 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2007 E 07864257 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2104505**

54 Título: **Procedimiento y uso para aumentar la eficacia de composiciones antiadhesivas para controlar la inflamación y el dolor**

30 Prioridad:

13.11.2006 US 598397

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

12.09.2014

73 Titular/es:

**WARSAW ORTHOPEDIC, INC. (100.0%)
2500 Silveus Crossing
Warsaw, IN 46581, US**

72 Inventor/es:

CHAMNESS, KATHY L.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 493 567 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

Procedimiento y uso para aumentar la eficacia de composiciones antiadhesivas para controlar la inflamación y el dolor

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a aumentar la eficacia de las composiciones antiadhesivas mediante la administración parental de composiciones que contienen polímeros antiadhesivos y sales de magnesio. Más particularmente, la inflamación local en el sitio de la lesión es controlada y el dolor es reducido en las lesiones posteriores a la cirugía.

Antecedente de la invención

- 10 El dolor, en general, está asociado con una miríada de dolencias médicas, y afecta a millones de estadounidenses. Como ha notificado la Fundación Americana para el Dolor, aproximadamente 50 millones de estadounidenses padecen dolor crónico incluyendo un 20% de individuos con una edad de 60 años y más que están afectados por trastornos en las articulaciones, tales como artritis. Además, casi 25 millones de estadounidenses experimentan dolor agudo y lesiones o procedimientos quirúrgicos cada año. Adicionalmente a su carga económica, el dolor tiene
15 un tremendo efecto sobre la calidad de vida de los individuos afectados y es una de las causas más comunes de discapacidad.

- Las interacciones de adhesión celular son fundamentales en una amplia gama de procesos fisiológicos, que incluyen la inflamación, la inmunidad, y la hemostasia. La adhesión celular es un proceso por el cual las células se asocian entre sí, migran hacia una diana específica o se localizan en la matriz extracelular. Entre los mecanismos
20 fundamentales que subyacen a numerosos fenómenos biológicos, la adhesión celular es responsable de la adhesión de células hematopoyéticas a células endoteliales y la posterior migración de dichas células hematopoyéticas hacia el exterior de los vasos sanguíneos y hacia el sitio de la lesión inflamatoria. De este modo, la adhesión celular juega un papel en numerosas patologías tales como, por ejemplo, inflamación y reacciones inmunes en mamíferos. En el síndrome postlaminectomía, la adhesión celular complica las cirugías de revisión y sería beneficioso un
25 procedimiento eficaz para disminuir la incidencia y tenacidad adhesivas. Particularmente, sería beneficioso un procedimiento que implicara una fórmula que redujera la tenacidad del dolor.

- Las investigaciones en la base molecular de la adhesión celular han revelado que diversas macromoléculas de la superficie celular —conocidas colectivamente como moléculas de adhesión celular o interacciones intercelulares y célula-matriz mediadas por receptores. Por ejemplo, las proteínas de la superfamilia denominada “integrinas” son
30 mediadores clave en las interacciones adhesivas entre células hematopoyéticas y su microambiente. M. E. Hemler, “VLA Proteins in the Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes”, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, p. 365 (1990).

- La integrina alfa 4 beta 1, conocida también como antígeno de activación-4 muy tardío (“VLA-4”) o CD49d/CD29, es un receptor de la superficie celular de leucocitos que participa en una amplia variedad de interacciones adhesivas intercelulares y célula-matriz. M. E. Hemler, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, p. 365 (1990). Sirve como receptor de la proteína de la superficie celular endotelial inducible por citoquina, molécula-1 de adhesión celular vascular (“VCAM-1”), así como para la fibronectina de la proteína de la matriz extracelular (“FN”). Ruegg, y col., *J. Cell Biol.*, 177, p. 179 (1991); Wayner, y col., *J. Cell Biol.*, 105, p. 1873 (1987); Kramer y col., *J. Biol. Chem.*, 264, p. 4684 (1989); Gehlsen, y col., *Science*, 24, p. 1228 (1988). Anticuerpos monoclonales dirigidos contra VLA4 han mostrado inhibir las interacciones adhesivas dependientes de VLA-4 *in vitro* e *in vivo*. Ferguson, y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88, p. 8072 (1991); Ferguson, y col., *J. Immunol.*, 150, p. 1172 (1993). Los resultados de los experimentos *in vivo* sugieren que la inhibición de la adhesión celular dependiente de VLA-4 evitaría, inhibiría o alteraría algunas patologías inflamatorias y autoinmunes. R. L. Lobb, y col., *J. Clin. Invest.*, 94, pp. 1722-28 (1994). Véase también Kabanov, y col., patente de los Estados Unidos N° 6.656.459, por ejemplo, titulada *Compositions of Non-Ionic Block Copolymers to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases, And To Reduce Graft/Implantation, and Methods of Use Thereof*,
45 concedido el 3 de diciembre de 2003.

- Se minimizó la adhesión celular en tejidos mediante el uso de polietilenglicol (PEG) para formar una barrera estérica entre tejidos. Véanse los documentos WO9910022 concedido el 4 de marzo de 1999 y WO9903481 concedido el 28 de enero, 1999. La reticulación de PEG y los poliácidos para formar geles en la inhibición de la adhesión celular se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6.869.938 de Schwartz y col., *Compositions of Polyacids and Polyethers and Methods for Their Use In Reducing Adhesions*, concedida el 22 de marzo de 2005. Los geles de ácido hialurónico reticulados que inhiben la adhesión celular se describen en la patente de los Estados Unidos N° 6.630.167 de Zhang y col., *Hyaluronic Acid Anti-Adhesion Barrier*, concedida el 7 de octubre de 2003.

- Las composiciones de ácido hialurónico que contienen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y un exceso de sales metálicas divalentes orgánicas incluyendo magnesio se usaron para la prevención de la adhesión y la inflamación. Se encontró que dichas composiciones tenían tiempos de residencia aumentados en entornos biológicos y en estudios animales *in vivo* de formación de adhesión reducida. Véase la patente de los Estados Unidos N° 6.037.331 de Shalaby y col., *Compositions For Prevention Of Inflammation And Adhesion Formation Uses*

Thereof, concedida el 1 de marzo de 2000.

Se ha encontrado que magnesio actúa como un bloqueante de las células nerviosas. Los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDAR) que activan la sensibilización neural. De esta manera, se redujo el dolor neuropático y su inflamación resultante. Véase M. Jones, "Chronic Neuropathic Pain: Pharmacological In The New Millennium", International J. Pharmaceutical Compounding, Ene- Feb 2000.

El documento US2005074495 se refiere a procedimientos mejorados para preparar y usar composiciones bioadhesivas, bioresorbibles, y antiadhesión preparadas de complejos inter-macromoleculares de polisacáridos, poliéteres, poliácidos, óxidos de polialquileno, cationes y/o policationes multivalentes, que contienen carboxilo. Los polímeros se asocian entre sí y secan a continuación tanto en membranas o esponjas o bien se usan como fluidos o microesferas. Las composiciones bioresorbibles, bioadhesivas y antiadhesión son útiles en cirugía para evitar la formación y reformación de adhesiones postquirúrgicas. Las composiciones se diseñan para su descomposición *in vivo*, y de esta manera para eliminarse del cuerpo. Las membranas se insertan durante la cirugía tanto secas, como, opcionalmente, tras acondicionamiento en disoluciones acuosas. Las propiedades antiadhesivas, bioadhesivas, biorresortivas, antitrombogénicas y físicas de dichas membranas y geles pueden variarse según se necesite ajustando cuidadosamente el pH y/o el contenido catiónico de las disoluciones para colar el polímero, la composición poliácida, la composición de óxido de polialquileno, o acondicionamiento de las membranas antes de su uso quirúrgico. Se pueden preparar membranas multicapas y usarse para proporcionar control adicional sobre las propiedades físicas y biológicas de las membranas antiadhesivas. Se pueden usar simultáneamente membranas y geles. Se pueden usar también las composiciones antiadhesivas para lubricar tejidos y/u otros instrumentos médicos, y/o administrar fármacos al sitio quirúrgico y liberarlos a continuación localmente.

El documento US6037331 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden ácido hialurónico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y al menos una sal orgánica de al menos un metal divalente, y se describen procedimientos para utilizar estas composiciones en la inhibición de la inflamación y la formación de adhesiones. Las sales orgánicas preferidas de metales divalentes incluyen acetato de magnesio, acetato de cinc, gluconato de calcio y gluconato ferroso. Un fármaco antiinflamatorio no esteroideo preferido es ciclosporina A.

Dado lo anterior, se necesitan procedimientos útiles para aumentar la eficacia de la inhibición, alteración, o prevención de la adhesión celular y las patologías mediadas por adhesión según sea necesario. Por ejemplo, la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y la reducción del dolor según sea necesario, particularmente después de la cirugía.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida este y otros problemas asociados con la técnica anterior aumentando la eficacia de las composiciones antiadhesivas: administrando parenteralmente una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un polímero no iónico antiadhesivo farmacéuticamente aceptable y al menos una sal de magnesio a un sitio de la lesión; controlar la inflamación en el sitio de la lesión; y reducir el dolor. La reivindicación 1 enumera al menos un polietilenglicol y al menos una sal de magnesio seleccionada entre sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, ATP magnesio, o gluconato de magnesio, para su uso en una composición a administrar por vía parenteral para controlar la inflamación en el sitio de la lesión y reducir el dolor. Las materias sujeto que no están abarcadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Sin pretender quedar vinculada a teoría alguna, los solicitantes creen que al menos una sal de magnesio forma un complejo con los grupos de oxígeno del polímero no iónico antiadhesivo, por ejemplo, grupos de óxido de alquileno del polímero no iónico antiadhesivo en ambientes biológicos. Dichos complejos proporcionan los efectos sinérgicos de las sales de magnesio y los polímeros no iónicos y aumentan la eficacia de los mecanismos antiadhesivos.

La invención se dirige adicionalmente a usos donde la composición comprende una cantidad eficaz de al menos un polímero no iónico antiadhesivo farmacéuticamente aceptable que se selecciona entre polietilenglicol (PEG).

Además, la presente invención se dirige a usos donde la composición se administra próxima en el tiempo tras la creación de la lesión, particularmente cuando la lesión es una cirugía, seleccionada por ejemplo a partir de cirugía ortopédica, neurocirugía, inserción de un dispositivo médico, cirugía de trasplante de órganos, y cirugía vascular.

En un aspecto adicional, la presente invención puede comprender una cantidad eficaz de al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en un agente analgésico, un agente antiinflamatorio y un inmunosupresor.

La presente invención se dirige además a un kit para controlar la inflamación en un sitio de lesión y dolor tal como se enumera en la Reivindicación 11.

El descubrimiento de un efecto sinérgico entre PEG, un polímero no iónico antiadhesivo, y una sal de magnesio es muy significativo ya que puede conducir al desarrollo de formulaciones terapéuticas con eficacia mejorada para el tratamiento del trauma neuronal, dolencias inflamatorias y dolorosas.

Breve descripción de las figuras

- La Figura 1 muestra la estructura general del polietilenglicol (PEG) (α -Hidro- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiil)) $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ donde m representa el número promedio de grupos oxietileno. La Figura 2 muestra la estructura general del copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (copolímero en bloque de (α -Hidro- ω -hidroxipoli(oxietileno) poli(oxipropileno) poli(oxietileno)). $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$. El segmento de polioxietileno es hidrófilo mientras que el segmento de polioxipropileno es hidrófobo.
- La Figura 3 ilustra la estructura general de los ésteres de ácidos grasos de sorbitán (polisorbatos) polioxietileno como una serie de ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados $w + x + y + z = 20$ (polisorbatos 20, 40, 60, 65, 80, y 85). $R =$ ácido graso.
- La Figura 4 muestra la estructura general de los poliésteres alifáticos, es decir, homopolímeros o copolímeros sintéticos de ácido láctico, ácido glicólico, y ácido ϵ -hidroxicaproico. Normalmente, los pesos moleculares de los homopolímeros y copolímeros varían desde 2000 a > 100000 .
- La Figura 5 muestra la estructura general del hialuronato de sodio $(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_{11}\text{Na})_n$.

Descripción detallada de la invención

- 15 A no ser que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la cual esta invención pertenece.

Definiciones

Para ayudar en la comprensión de la invención, se proporcionan las siguientes definiciones no limitantes:

- 20 El término "que trata" o "tratamiento" de una enfermedad se refiere a ejecutar un protocolo, que puede incluir administrar uno o más fármacos a un paciente (humano u otro), en un esfuerzo para aliviar los signos o síntomas de la enfermedad. El alivio puede producirse antes de que aparezcan los signos o síntomas de la enfermedad, así como después de su aparición. De esta manera, "que trata" o "tratamiento" incluye "prevenir" o "prevención" de la enfermedad. Además, "que trata" o "tratamiento" no requiere un alivio completo de los signos o síntomas, no requiere una cura, e incluye específicamente protocolos que tienen solo un efecto marginal sobre el paciente.
- 25 El término "sujeto" incluye un sistema vivo o cultivado en el cual se usan los procedimientos y/o kits de la actual invención. El término incluye, sin limitación, seres humanos.
- El término "especialista en medicina" significa una persona que practica los procedimientos, kits, y composiciones de la presente invención en el sujeto. El término incluye, sin limitaciones, médicos, otro personal médico, e investigadores.
- 30 Los términos "dolor neuropático" y "dolor de origen neural" se refieren al dolor iniciado o producido por una dolencia patológica del sistema nervioso, incluyendo, sin limitación, la patología tras lesiones crónicas o agudas.
- Los hitos del dolor neuropático son la alodinia y la hiperalgesia crónicas. De acuerdo con esto, el término "alodinia" se refiere a un dolor resultante de un estímulo que ordinariamente no provoca una respuesta dolorosa.
- 35 El término "hiperalgesia" se refiere a una sensibilidad aumentada a un estímulo normalmente doloroso. La hiperalgesia primaria afecta al área inmediata de la lesión.
- El término "hiperalgesia secundaria" o dolor derivado" se utiliza normalmente en los casos en los que la sensibilización se ha extendido a un área más amplia que rodea la lesión.
- 40 El término "lesión neuronal" se refiere a una lesión en un elemento de los sistemas nerviosos central o periférico. Las lesiones neuronales se pueden derivar de una lesión física (que incluye mecánica, eléctrica o térmica), isquémica, hemorrágica, química, biológica o bioquímica. Los ejemplos de lesiones neuronales incluyen, sin limitaciones, lesiones isquémicas, y hemorrágicas, ictus, médula espinal, cerebro, nervios craneales y nervios periféricos.
- El término "agente bioactivo" se refiere a moléculas y estímulos físicos.
- El término "ambiente biológico" se refiere a los efectos ambientales y antiadhesivos que tienen lugar. Los ejemplos incluyen, sin limitación, el sitio de la lesión y el sitio de la inflamación.
- 45 El término "complejo" se refiere a la interacción entre el metal magnesio y los electrones de los grupos oxígeno del polímero no iónico. Sin limitación, dichos grupos oxígeno comprenden grupos de óxido de alquileo, por ejemplo, grupos polioxietileno y grupos polioxipropileno.
- Las composiciones de la presente invención se pueden usar solas o en combinación con otros agentes terapéuticos o profilácticos para inhibir, alterar, evitar o suprimir la adhesión celular.
- 50 Todas las referencias a los compuestos químicos, que incluyen sin limitación, polímeros no iónicos antiadhesivos, agentes bioactivos, incluyen todas las formas de estos compuestos químicos (es decir, sales, ésteres, hidratos,

etanolatos, etc), donde dichas formas poseen al menos actividades parciales de los respectivos compuestos químicos.

Dolor e inflamación

5 Estas son dos formas básicas del dolor físico, agudo y crónico. El dolor agudo, para la mayoría, es el resultado de enfermedad, inflamación o lesión a los tejidos. Está mediado por la activación de fibras sensoriales conocidas también como neuronas nociceptivas. El dolor nociceptivo desaparece normalmente tras la curación, por ejemplo, en los casos de dolor post-traumático o postquirúrgico. Desafortunadamente, en algunos individuos, se producen cambios patológicos que aumentan la sensibilidad de las neuronas sensoriales. En aquellos casos, el dolor sintomático puede llegar a ser crónico y persiste durante meses o incluso años tras la lesión inicial.

10 Las lesiones neuronales son dolencias clínicas complejas agravadas por una variedad de causas precipitantes que afectan a la gravedad de la lesión y afectan en última instancia a la evolución y la extensión de la recuperación. Una lesión primaria a un componente del sistema nervioso central y/o periférico podría ser de naturaleza mecánica, química, biológica o eléctrica. Tras la lesión primaria, tiene lugar una cascada de acontecimientos bioquímicos y fisiológicos que conduce a menudo a cambios patobiológicos que se consideran en última instancia responsables del desarrollo de daños irreversibles. Esta cascada autodestructiva se conoce como lesión secundaria y debido a que se desarrolla en el tiempo tras el acontecimiento traumático abre una ventana de oportunidades a las intervenciones farmacológicas. Diversas dolencias crónicas vinculadas al inicio de un daño persistente en el tejido debido, por ejemplo, a reacciones inflamatorias o enfermedades autoinmunes, pueden conducir también a una lesión secundaria de los componentes neuronales y a dolor sintomático.

15 20 La inflamación es la respuesta protectora normal del cuerpo a las dolencias que incluyen un componente de necrosis tisular. La necrosis del tejido puede derivarse de una lesión física (que incluye mecánica, eléctrica o térmica), química, biológica o bioquímica. Las dolencias clínicas con un componente inflamatorio incluyen una lesión traumática del tejido, cirugía, enfermedades degenerativas tales como artritis y otras enfermedades de las articulaciones tales como irritación, hipersensibilidad, y reacciones autoinmunes.

25 Durante este proceso de "defensa" natural, aumenta el flujo local en la sangre y la permeabilidad conduce a la acumulación de fluido, proteínas y células inmunes en el área inflamada. Algunas de estas células pueden liberar mediadores químicos de la inflamación que incluyen histamina, citoquinas, bradiquinina y prostaglandinas, que pueden atraer más células inmunes al sitio de la inflamación y/o aumentar la sensibilidad de las fibras dolorosas en el área afectada. A medida que el cuerpo establece esta respuesta protectora, se desarrollan los síntomas de la inflamación. Estos síntomas incluyen, sin limitación, dolor, hinchazón calor moderado aumentado y enrojecimiento de la piel. La respuesta inflamatoria ha de regularse estrechamente, de otra forma puede conducir a la necrosis del tejido y al desarrollo del dolor crónico.

30 Se describen en el presente documento realizaciones de formulaciones inyectables y usos relacionados, que interfieren con la adhesión de las células inmunes a los tejidos dañados, injertos o trasplantes de órganos como al tejido circundante. Los usos de la realización reducen particularmente la invasión de los tejidos tratados por las células inmunes activadas y evitan y/o reducen la gravedad de unas cascadas antiinflamatorias que conducen a un daño del tejido adicional y a graves dolencias crónicas. Se proporcionan usos de la realización de tratamientos profilácticos que siguen al daño del tejido (lesión accidental o posquirúrgica, por ejemplo, para reducir la inflamación y evitar el desarrollo de dolencias crónicas asociadas tales como dolor e hipersensibilidad. Los usos descritos en el presente documento se pueden utilizar para aumentar la tasa de éxito de cualquier procedimiento de implante, injerto o trasplante. Los usos y composiciones de la presente invención evitan la unión de microorganismos (por ejemplo, bacterias, hongos) y alérgenos a las membranas mucosas que pueden estimular una reacción inmune.

35 Los usos de la realización de la presente invención controlan la inflamación, el dolor, y la hipersensibilidad, por ejemplo, en un sitio de una lesión de tejido reciente, como en un sitio quirúrgico. En otra realización, los procedimientos descritos en el presente documento evitan la inflamación en tejidos particularmente si se administran después del daño al tejido, pero antes de que se inicie la reacción inflamatoria. La administración de las composiciones descritas en el presente documento al tejido lesionado, incluyendo vasos sanguíneos, en un mamífero, reduce significativamente la entrada de células inmunes que promueve la inflamación. Los usos de la presente invención comprenden, por ejemplo, administrar al menos un polímero antiadhesivo farmacéuticamente aceptable y al menos una sal de magnesio por medio de inyección a un sitio de un tejido recientemente lesionado. Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar también a un sitio de inicio de la inflamación.

40 La realización de polímeros no iónicos antiadhesivos y sus composiciones descritos en el presente documento puede estar en la forma de un líquido, gel, o sólido (implante). Se prefieren las formulaciones inyectables. Las composiciones descritas en el presente documento pueden permanecer como un(os) depósito(s) líquido(s) o gel(es), por ejemplo, *in vivo*. Los procedimientos de la presente invención, comprenden, por ejemplo, inyectar un depósito polimérico para evitar la unión de células inmunes en el área que rodea un sitio de administración.

Otra realización se refiere también al tratamiento de las enfermedades mediadas por citoquinas, incluyendo las

enfermedades inducidas por TNF y/o inducidas por IL-1, IL-1 beta, IL-6, y/o IL-8 y/o las enfermedades mediadas por quimioquinas. "Quimioquinas" son citoquinas quimiotácticas que se liberan por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos y células endoteliales a los sitios de la inflamación y el crecimiento del tumor. Existen dos clases principales de quimioquinas, las quimioquinas CXC y las quimioquinas CC. La clase depende de si las dos primeras cisteínas están separadas por un único aminoácido (quimioquinas CXC) o de si son adyacentes (quimioquinas CC). Las quimioquinas CXC incluyen la interleuquina-8 (IL-8), la proteína 1 activadora de neutrófilos (NAP-1), la proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2), GRO-alfa, GRO-beta, GRO-gamma, ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG y PF4. Las quimioquinas CC incluyen RANTES, MIP-1.alfa., MIP-2.beta., proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), MCP-2, MCP-3 y eotaxina. Las quimioquinas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a IP-10, MCP-1, RANTES, y SDF-1. Los medicadores relacionados incluyen, pero no se limitan a proteína unión a lipopolisacáridos, TLR4, CD-14, GM-CSF, y G-CSF.

Una realización de la presente invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas capaces de inhibir la expresión de la molécula 1 de adhesión vascular inducida por TNF alfa (VCAM-1) y la adhesión de células endoteliales a leucocitos para la inhibición y la prevención de la inflamación.

Se pueden usar también las formulaciones descritas en el presente documento en tratamientos simultáneos, de forma parcial o completa, en lugar de otros antiinflamatorios convencionales, tales como junto con esteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, NSAID, DMARDS, antibióticos, agentes inmunosupresores, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB₄ e inhibidores de la LTA₄ hidrolasa y moléculas de antiadhesivas celulares tales como anti E-selectina.

Usos

Se proporciona el control de la inflamación en el sitio de una lesión que comprende administrar por vía parenteral una cantidad de una composición que comprende una cantidad eficaz de un polímero no iónico antiadhesivo y al menos una sal de magnesio, por ejemplo, en el sitio. Se prefieren los usos de la presente invención donde el polímero antiadhesivo y al menos una sal de magnesio se administran próximos en el tiempo tras la creación de la lesión. El término "próximo en el tiempo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un tiempo que está comprendido en las (6) horas después de la lesión, por ejemplo, entre aproximadamente (5) segundos después de la lesión a aproximadamente seis(6) horas después de la lesión. Preferentemente, las composiciones descritas en el presente documento se administran en procedimientos de la presente invención entre aproximadamente (1) minuto después de la lesión a aproximadamente una (1) hora después de la lesión. Se prefieren los usos de la presente invención donde una cirugía es una creación de la lesión. El término "cirugía", tal como se usa en el presente documento se refiere a operaciones que incluyen, pero no se limitan a cirugía ortopédica, neurocirugía, inserción de un dispositivo médico, cirugía de trasplante de órganos, y cirugía vascular.

Polímeros no iónicos antiadhesivos

Los polímeros no iónicos antiadhesivos para su empleo tanto en procedimientos como en composiciones de la presente invención son PEG. Los agentes que tienen propiedades hidroscolópicas y/o por ejemplo, grupos moleculares móviles, por ejemplo, son agentes preferidos. Son adecuados los polímeros no iónicos farmacéuticamente aceptables. Los polímeros no iónicos antiadhesivos preferidos para el empleo en los procedimientos y composiciones de la presente invención son PEG (polietilenglicol). Las características preferidas de los polímeros no iónicos antiadhesivos para el empleo en los procedimientos y composiciones de la presente invención son que se pueden aplicar mediante jeringuilla y que la formulación se adhiere al tejido húmedo. Los polímeros no iónicos antiadhesivos para el empleo en los procedimientos y composiciones de la presente invención pueden ser tanto viscosos como configurarse in situ. En una realización preferida de los polímeros no iónicos antiadhesivos para el empleo en los procedimientos y composiciones de la presente invención, el pH es neutro y la composición es acuosa. Aunque la dosificación dependerá del tipo de cirugía empleado, que el operario experto en el campo entenderá, se emplean aproximadamente 10 ml de las composiciones de la presente invención para revestir superficies tisulares tras la cirugía. Un experto en la técnica reconocerá, sin embargo, que se podrían utilizar múltiples dosis para un procedimiento quirúrgico grande con múltiples sitios quirúrgicos.

Peg

Las composiciones de la invención reivindicadas comprenden al menos un PEG. Los polietilenglicoles (PEG) son ampliamente usados en una variedad de formulaciones farmacéuticas que incluyen las parenterales, incluyendo las matrices poliméricas biodegradables usadas en sistemas de liberación controlada. Pharmaceutical Excipients, Eds. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey y Siân C Owen, Londres: Pharmaceutical Press (2006).

PEG tiene la fórmula general (α -Hidro- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodilo) tal como se muestra en la Fig. 1. Un ejemplo representativo de PEG es HOCH₂(CH₂OCH₂)_mCH₂OH donde *m* representa el número promedio de grupos oxietileno. Alternativamente, se puede usar la fórmula general H(OCH₂CH₂)_nOH para representar PEG, donde *n* es un número *m* en la fórmula anterior + 1. Véase, por ejemplo, Ademovic Z, y col., The Method of Surface Pegylation Influences Leukocyte Adhesion and Activation, J. Mater. Sci. Mater. Med., 17(3):203 (2006); Serra, L., y col., Design of Poly(ethylene glycol)-Tethered Copolymers as Novel Mucoadhesive Drug Delivery Systems, 63(1):11 (2006). PEG

hydrogel carriers are mucoadhesive and can be used for protein delivery. Peppas, N.A., y col., Poly(ethylene glycol)-Containing Hydrogels in Drug Delivery, J. Control Release, 62(1-2):81 (1999).

5 Los PEG de calidades 200-600 son líquidos; calidades 1000 y superiores son sólidos a temperaturas ambiente. Las calidades líquidas (PEG 200-600) se producen como líquidos viscosos, claros, incoloros, o coloreados ligeramente de amarillo. En concentraciones de hasta aproximadamente un 30% en v/v, PEG 300 y PEG 400, por ejemplo, se pueden utilizar para dosificaciones parenterales. Los PEG líquidos son muy higroscópicos, aunque la higroscopicidad disminuye con el aumento del peso molecular. Todas las calidades de PEG son solubles en agua y miscibles en todas las proporciones con otros PEG. La reactividad química de los PEG está principalmente confinada a los dos grupos hidroxilo terminales, que pueden estar tanto esterificados como eterificados.

10 Se pueden usar mezclas de PEG. Se emplean generalmente calidades líquidas ajustándose la consistencia mediante la adición de calidades sólidas de PEG, por ejemplo. La tasa de liberación de las medicaciones solubles en agua, por ejemplo, disminuye con el aumento del peso molecular del PEG.

15 Se pueden utilizar disoluciones acuosas de PEG. Los PEG para el uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, and PEG 800. CARBOWAX®, CARBOWAX SENTRY®, LIPOXOL®, LUTROL E®, PLURIOL E®.

Los PEG adecuados, por ejemplo, se seleccionan entre el grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, y PEG 800.

Copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno

20 Composiciones adicionales describen una cantidad eficaz de al menos un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (copolímero en bloque de α -Hidro- ω -hidroxipoli(oxietileno)poli(oxipropileno) poli(oxietileno)) (CAS 9003-11-6) (por ejemplo, PLURONIC®, LUTROL®). En Estados Unidos, BASF Corp. utiliza el nombre comercial PLURONIC® para referirse a los poloxámeros de calidad farmacéutica, En Estados Unidos, BASF Corp. utiliza el nombre comercial LUTROL® para referirse a los materiales de calidad farmacéutica. Los polioles poloxámeros son una serie de copolímeros en bloque estrechamente relacionados de óxido de etileno y óxido de propileno que
25 constituyen la fórmula general $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$, como se muestra en la Fig. 2.

30 Los poloxámeros son copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno no iónicos. El segmento de polioxietileno es hidrófilo, mientras que el segmento de polioxipropileno es hidrófilo. Todos los poloxámeros son similares en su composición química, diferenciándose solamente por las cantidades relativas de óxidos de etileno y propileno añadidos durante la fabricación. Sus propiedades físicas y tensioactivas varían en una amplia gama y están comercialmente disponibles numerosos tipos diferentes.

35 Poloxamer 188 también se ha utilizado como agente emulsionante de los fluorocarbonos utilizados como sustitutos de sangre artificial y en la preparación de sistemas en dispersión sólida. Los poloxámeros se han utilizado en sistemas de administración de fármacos. Véase, por ejemplo, Anderson BC, y col., Understanding Drug Release from Poly(ethylene oxide)-B-(propylene oxide)-B-Poly(ethylene oxide) Gels, J Control Release, 70:157 (2001); Alakhov V, y col., Pluronic Block Copolymers and Pluronic Poly(acrylic acid) Microgels in Oral Delivery of Megestrol Acetate, J Pharm Pharmacol, 56:1233 (2004). La divulgación de Kabanov, y col., patente de los Estados Unidos 6.656.459, titulada Compositions of Non-Ionic Block Copolymers to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases, and to Reduce Graft Implantation, and Methods of Use Thereof, concedida el 3 de diciembre de 2003, que se incorpora por referencia en el presente documento.

40 Los poloxámeros por lo general se encuentran como gránulos aglomerados cerúleos de color blanco, o como sólidos moldeados. Prácticamente están exentos de olor y sabor. A temperatura ambiente, el poloxámero 124 se encuentra como un líquido incoloro.

Tabla 1: Calidades típicas de poloxámeros

Poloxámero	Forma física	a	B	Peso molecular medio
124	Líquido	12	20	2090-2360
188	Sólido	80	27	7680-9510
237	Sólido	64	37	6840-8830
338	Sólido	14	44	12700-17400
407	Sólido	10	56	9840-14600

45 El Poloxámero 188 (poloxámero muy purificado 188 (nombre comercial FLOCOR®)), por ejemplo, altera la forma en que las células y las moléculas interactúan con el agua. Amplios estudios preclínicos sugieren que la administración iv de poloxámero 188 mejora el flujo de sangre microvascular en tejidos isquémicos al inhibir las interacciones

adhesivas, disminuyendo la viscosidad de la sangre y reduciendo el rozamiento a lo largo de la pared del vaso, por ejemplo. *Expert Opin Investig Drugs*, 7(7):1193 (1998).

- 5 Aunque la USPNF 23 incluye especificaciones de cinco calidades de poloxámero, están comercialmente disponibles muchos más poloxámeros diferentes que varían en su peso molecular y en la proporción de oxietileno presente en el polímero. De este modo, están disponibles una serie de poloxámeros con una amplia variación en sus propiedades físicas.

Los copolímeros de polioxietileno-polioxipiripileno adecuados, por ejemplo, se seleccionan entre el grupo que consiste en Poloxámero 124, Poloxámero 188, Poloxámero 237, Poloxámero 338, y Poloxámero 407.

Óxido de polietileno

- 10 Otras composiciones describen una cantidad eficaz de al menos un óxido de polietileno. El óxido de polietileno [CAS 25322-68-3] (polioxietileno) es un compuesto mucoadhesivo. La USPNF 23 describe el óxido de polietileno como un homopolímero no iónico de óxidos de etileno, representado por la fórmula $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, donde n representa al número promedio de grupos oxietileno. Las calidades de mayor peso molecular proporcionan una liberación retrasada del fármaco mediante el enfoque de la matriz hidrófila. La relación entre la capacidad de hinchado y el
- 15 peso molecular es una buena guía cuando se están seleccionando productos para su uso en formulaciones de matriz de liberación inmediata o continua. El óxido de polietileno se puede reticular en disolución mediante radiación para producir un hidrogel. El óxido de polietileno tiene un bajo nivel de toxicidad sin tener en cuenta la vía de administración. Véase, por ejemplo, Yu DM, y col., *Viscoelastic Properties of Poly(ethylene oxide) Solution*, *J Pharm Sci*; 83: 1443 (1994); Dhawan S, y col., *High Molecular Weight Poly(ethylene oxide)-Based Drug Delivery Systems: Hydrogels and Hydrophilic Matrix Systems*. *Pharm Technol*, 29(5):72-74, 76-80 (2005).
- 20

Alquil éteres polioxietilenados

Otras composiciones describen una cantidad eficaz de al menos un alquil éter polioxietilenado:



En la fórmula, (x + 1) es el número de átomos de carbono en la cadena de alquilo, de forma típica:

- 25 12 laurilo (dodecilo); 14 miristilo (tetradecilo); 16 cetilo (hexadecilo); 18 estearilo (octadecilo) e y es el número de grupos de óxido de etileno de la cadena hidrófila, habitualmente 10-60.

Los alquil éteres polioxietilenados tienen a ser mezclas de polímeros de pesos moleculares ligeramente variables, y los números citados son valores medios. En cetomacrogol 1000, por ejemplo, x es 15 o 17, y es 20-24.

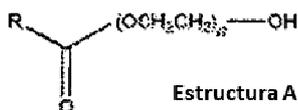
- 30 Los alquil éteres polioxietilenados son una serie de éteres de glicol polioxietilenados de n-alcoholes (alcohol de laurilo, oleilo, miristilo, cetilo, y estearilo). Del importante número de materiales diferentes comercialmente disponibles, se relacionan cuatro tipos en la USPNF 23, es decir, Polioxil 20 cetoestearil éter, Polioxil 10 oleil éter, Polioxil lauril éter, y Polioxil estearil éter. Los alquil éteres polioxietilenados no son tóxicos. La serie BRIJ® 97 (15-20%) (Imperial Chemical Industries, Wilmington DE), VOLPO® N (Croda Inc., Edison, NJ) y la CREMOPHOR® A25 (21-30%) (BASF Corp., Florham Park, NJ) proporcionan geles transparente.

- 35 Los alquil éteres polioxietilenados tales como polidocanol son adecuados para su uso en formulaciones inyectables.

Estearato de polioxietileno

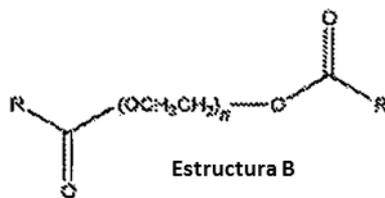
Otras composiciones describen una cantidad eficaz de al menos un estearato de polioxietileno Los estearatos de polioxietileno (poli(oxi-1,2-etanodiilo) α -hidro- ω -hidroxidecanoato) son compuestos no iónicos, por ejemplo, polioxil 40 estearato.

- 40 La estructura A se aplica al



monostearato; donde el valor promedio de n es 6 para polioxil 6 estearato, 8 para polioxil 8 estearato, etc.

La estructura B se aplica al



diestearato; donde el valor promedio de n es 12 para polioxil 12 diestearato, 32 para polioxil 32 diestearato, etc.

- 5 En ambas estructuras, R representa el grupo alquilo del ácido graso progenitor. Con ácido esteárico, R es $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$. Sin embargo, debe indicarse que habitualmente el ácido esteárico incluye otros ácidos grasos, principalmente ácido palmítico, y en consecuencia un estearato polioxietileno puede también incluir cantidades variables de otros derivados de ácido graso tales como palmitatos.

- 10 Los estearatos polioxietileno se utilizan por lo general como emulsionante en cremas y lociones de tipo agua en aceite. Su hidrofilia o lipofilia depende del número de unidades de óxido de etileno presentes: cuanto mayor es el número, mayores serán las propiedades hidrófilas. Polioxil 40 estearato, por ejemplo, se ha utilizado como agente emulsionante en infusiones intravenosas.

Los estearatos polioxietileno adecuados se seleccionan del grupo que consiste en Polioxil 20 cetoestearil éter, Polioxil 10 oleil éter, Polioxil lauril éter, Polioxil estearil éter. y polioxil 40 estearato.

Ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno

- 15 Otras composiciones describen una cantidad eficaz de al menos un éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno. Los ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietileno (polisorbatos) son una serie de ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20, 5, o 4 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y sus anhídridos. El producto resultante es, por tanto, una mezcla de moléculas de tamaños variables en lugar de un compuesto único y uniforme como se muestra, por ejemplo, en la Fig. 3.
- 20 En dicha figura, $w + x + y + z = 20, 40, 60, 65, 80$ u 85 (Polisorbatos 20, 40, 60, 65, 80, y 85, respectivamente); y R= ácido graso

- 25 Los polisorbatos que contienen 20 unidades de oxietileno son tensioactivos hidrófilos no iónicos que se utilizan ampliamente como agentes emulsionantes en la preparación de, por ejemplo, emulsiones farmacéuticas de aceite en agua inversas. También se pueden utilizar como agentes solubilizantes en la formulación de suspensiones parenterales. Los polisorbatos 20, 40, 60, y 80 están incluidos en la guía de componentes inactivos (preparación IV) de la FDA.

Los ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietileno, por ejemplo, se seleccionan entre el grupo que consiste en Polisorbato 20, Polisorbato 40, Polisorbato 60, y Polisorbato 80.

Poliésteres alifáticos

- 30 Las composiciones de la presente invención describen una cantidad eficaz de al menos un poliéster alifático. Los poliésteres alifáticos son homopolímeros o copolímeros sintéticos de ácido láctico, ácido glicólico, y ácido e-hidroxicaproico. Usualmente, los pesos moleculares de los homopolímeros y copolímeros están comprendidos entre 2000 y $>100\ 000$, de los que son ejemplos representativos los mostrados en la Fig. 4.

- 35 Los poliésteres alifáticos son un grupo de polímeros sintetizados, no tóxicos y biodegradables. En ambiente acuoso, experimentan degradación hidrófila, por escisión de los enlaces éster, en ácidos hidroxicarboxílicos no tóxicos. Los poliésteres alifáticos se metabolizan eventualmente a dióxido de carbono y agua, mediante el ciclo del ácido cítrico. Debido a su reputación de material seguro y a su biodegradabilidad, los poliésteres alifáticos se utilizan principalmente como polímeros biocompatibles y biodegradables para formulación de muchos tipos de sistemas de administración de fármacos implantables e inyectables así como en sistemas para inyección de líquidos de liberación controlada. La tasa de biodegradación y las características de liberación de fármaco de estos sistemas formulados con poliésteres alifáticos se puede controlar cambiando las propiedades fisicoquímicas de los polímeros, tales como la cristalinidad, hidrofobicidad, estereoquímica del monómero, relación de copolímero, y peso molecular del polímero.

- 45 Poli(láctido), poli(glicólido), poli(láctido-co-glicólido), y la policaprolactona se utilizan en formulaciones farmacéuticas parenterales y se consideran materiales biodegradables, biocompatibles, y bioabsorbibles. Véase, por ejemplo, Kissel T, y col., Properties of Block and Random Copolymers of Lactic Acid and Glycolic Acid, Proc Int Symp Control Rel Bioact Mater, 20:127 (1993).

Hialuronato de sodio

Otras composiciones describen una cantidad eficaz de hialuronato de sodio, o un derivado antiadhesivo del mismo. El hialuronato de sodio (CAS 9067-32-7) es un hidratante o una matriz para formulaciones de liberación continua. (C₁₄H₂₀NO₁₁Na) (401,3)n, como se muestra, por ejemplo, en la Fig. 5. El hialuronato de sodio es la forma predominante del ácido hialurónico a pH fisiológico. El nombre hialuronano se utiliza cuando el polisacárido se menciona de una forma general, y, en la bibliografía, los términos ácido hialurónico y hialuronato de sodio se utilizan de forma indistinta.

El hialuronano se utiliza terapéuticamente para tratar la osteoartritis de la rodilla, y es un tratamiento eficaz del dolor artrítico. Castellacci E, y col., *Antalgic Effect and Clinical Tolerability of Hyaluronic Acid in Patients with Degenerative Diseases of Knee Cartilage*, *Drugs Exp Clin Res.*, 30(2):67 (2004).

Los geles de hialuronano reticulado se utilizan como sistemas de administración de fármacos. El hialuronano y sus derivados reticulados proporcionan una barrera eficaz contra las adherencias. HYALOGLIDE® (un gel absorbible derivado de hialuronano muy viscoso)

HYALOBARRIER® se obtiene a partir de hialuronano puro mediante un procedimiento de autorreticulación. *J. Orthop. Res.*, 23(6):1377 (2005).

15 Sales de magnesio

La presente invención comprende un polímero antiadhesivo no iónico combinado con una sal de magnesio que es útil para el tratamiento de traumatismos neuronales y patologías dolorosas.

De acuerdo con lo anterior, en una realización de la invención, la composición anti-adhesiva comprende al menos una sal de magnesio. El magnesio juega un papel importante en una amplia diversidad de funciones celulares. Por ejemplo, el magnesio es necesario en la glicólisis y la fosforilación oxidativa que respalda las reacciones productoras de energía y consumidoras de energía en células. Tanto la síntesis de proteínas como la estructura y la función de la membrana también dependen del magnesio. Los niveles de magnesio afectarán la liberación de neurotransmisores entre los que se incluyen la liberación del glutamato y la acetil colina. También regula la actividad de los transportadores de calcio y la apertura de los receptores de glutamato no-metil-D-aspartato (NMDA). Se sabe que el magnesio tiene propiedades antioxidantes, y antiapoptóticas, y que modula la formación y el transporte de lípidos. Además de sus efectos celulares, el magnesio puede modular funciones fisiológicas implicadas en la regulación del flujo sanguíneo y la aparición de edema.

El suplemento de magnesio se ha estudiado intensamente en animales y seres humanos por su capacidad para reducir el dolor agudo y crónico. Sin embargo, se han notificado resultados mixtos derivados de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia del magnesio (solo o combinado) en la reducción del dolor asociado a varios procedimientos quirúrgicos (Bolcal y col., 2005; Apan y col., 2004; Bathia y col., 2004; McCartney y col., 2004), dolor de cabeza y ataques de migraña aguda (Cete y col., 2005; Corbo y col., 2001; Bigal y col., 2002), neuropatías periféricas (Brill y col., 2002; Felsby y col., 1996), cáncer (Crosby y col., 2000), síndrome de fibromialgia primaria (Moulin, 2001; Russel y col., 1995) y dolor crónico en extremidades (Tramer y Glynn, 2002). Además, Parece que el efecto analgésico del magnesio puede ser de corta duración, tal como 4 horas o menos (Crosby y col., 2000). El magnesio también puede inducir efectos secundarios tales como enrojecimiento y cierto dolor, lo que reduce su ventana terapéutica (Tramer y Glynn, 2002). Los tratamientos suplementarios con magnesio se pueden conseguir mediante el uso de diferentes sales entre las que se incluyen sulfato, cloruro, gluconato de magnesio y ATP-magnesio que conducen a efectos neuroprotectores similares en modelos animales de lesión en el SNC (McIntosh y col., 1989; Izumi y col., 1991; Hoane y col., 2003; Turner y col., 2004; revisado en Vink y McIntosh, 1990).

La al menos una sal de magnesio se selecciona entre sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, gluconato de magnesio, ATP-magnesio, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, al menos un compuesto de magnesio forma un complejo con los grupos oxígeno del polímero no iónico antiadhesivo. Preferentemente, al menos un compuesto de magnesio forma un complejo con el grupo óxido de alquileo del polímero no iónico antiadhesivo.

Agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios e inmunosupresores

Además, la invención se dirige a usos donde la composición comprende adicionalmente una cantidad eficaz de al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en un agente analgésico, un agente antiinflamatorio y un inmunosupresor.

50 Agentes analgésicos

Los procedimientos y composiciones de la presente invención se prefieren donde al menos un agente analgésico se selecciona del grupo que consiste en un AINE y un salicilato.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, son un grupo bien conocido de ácidos orgánicos no relacionados que tienen propiedades analgésicas, antiinflamatorias, y antipiréticas. Los AINE son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, y de este modo inhiben directamente la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos derivados del ácido araquidónico. Existen dos formas de ciclooxigenasa (COX), COX-1, que es la forma constitutiva de la enzima, y COX-2, que es la forma inducida en presencia de inflamación. La inhibición de COX-2 es, por tanto, responsable de al menos parte de las propiedades analgésicas, antiinflamatorias, y antipiréticas de los AINE. En una dosis regular, los AINE tienen un efecto tanto analgésico como antiinflamatorio duradero que los convierte en especialmente útiles para el tratamiento del dolor continuo o regular asociado a la inflamación. Los AINE se utilizan para el alivio del dolor de leve a moderado, estados de febrícula, y en trastornos inflamatorios agudos y crónicos. Los AINE para uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a Aceclofenaco, Acemetacina, Alminoprofeno, Aminofenazona, Aminopropilona, Ampiroxicam, Amtolmetin Guacil, Azapropazona, Bendazac, Benoxaprofeno, Benzidamina, Beta-aminopropionitrilo, Bromfenaco, Bufexamaco, Bumadizona, Butibufen Sodio, Carprofeno, Celecoxib, Clofexamida, Clofezona, Clonixina, Dexibuprofeno (el enantiómero activo del ibuprofeno), Diclofenaco, Dipirona, Droxicam, Eltenac, Epirizol, Etodolaco, Etofenamato, Etoricoxib, Felbinaco, Fenbufeno, Fenoprofeno, Fentiazaco, Fepradinol, Feprazona, Floctafenina, Ácido flufenámico, Flunixinina, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Furprofeno, Glafenina, Glucametacina, Ibuprofeno, Ibuproxam, Indometacina, Isonixina, Kebuzona, Ketoprofeno, Ketorolaco, Lonazolaco, Lornoxicam, Loxoprofeno, Meclofenamato, Ácido mefenámico, Meloxicam, Mofebutazona, Mofezolaco, Morniflumato, Nabumetona, Naproxeno, Nifenazona, Ácido niflumico, Nimesulida, Oxaprozina, Oxifenbutazona, Parecoxib, Fenazona, Fenilbutazona, Piketoprofeno, Piroxicam, Pranoprofeno, Proglumetacina, Propilfenazona, Proquazona, Ramifenazona, Rofecoxib, Sulindac, Suprofeno, Suxibuzona, Tenoxicam, Tetridamina, Ácido tiaprofénico, Tiamamida, Ácido tolfenámico, Tolmetina, Valdecoxib, Vedaprofeno, Zaltoprofeno.

La aspirina y otros salicilatos tienen propiedades analgésicas, antiinflamatorias, y antipiréticas. Como otros AINE, son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa; sin embargo, la aspirina (aunque no los salicilatos no acetilados) acetilan irreversiblemente la enzima, mientras que otros AINE compiten con el ácido araquidónico por el sitio activo. Los salicilatos se utilizan para el alivio del dolor de leve a moderado, estados de febrícula, y en trastornos inflamatorios agudos y crónicos.

Los salicilatos para uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a Aspirina, Aloxiplina, Aspirina aluminio, Salicilato de amonio, Salicilato de amilo, Salicilato de bornilo, Carbasalato de calcio, Trisalicilato de colina magnesio, Salicilato de colina, Salicilato de dietilamina, Diflunisal, Etenzamida, Salicilato de etilo, Fosfosal, Salicilato de glicol, Salicilato de imidazol, Salicilato de litio, Lisina Aspirina, Salicilato de magnesio, Butetisalicilato de metilo, Salicilato de metilo, Salicilato de morfina, Salicilato de picolamina, Ácido salamidacético, Salicilamida, Salix, Salol, Salsalato, Salicilato de sodio, Tiosalicilato de sodio, Salicilato de turfilo, Salicilato de trolamina.

35 Agentes antiinflamatorios

Los usos y composiciones de la presente invención se prefieren adicionalmente donde al menos un agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en un corticoesteroide y un compuesto biofarmacéutico antiinflamatorio. Se prefieren los corticoesteroides habitualmente utilizados en inyecciones de corticoesteroides locales, es decir, Dexametasona, Fosfato de dexametasona, Acetato de hidrocortisona, Acetato de metilprednisolona, Acetato de prednisolona, y Triamcinolona acetona.

Corticoesteroides

Por "corticoesteroide" se entiende cualquier hormona esteroide de origen natural o sintético que se puede derivar del colesterol y que se caracteriza por un sistema de anillo de ciclopentano perhidrofenantreno hidrogenado. Los corticoesteroides ilustrativos incluyen, para su uso en composiciones de la presente invención, incluyen, por ejemplo, Dipropionato de alclometasona, Aldosterona, Amcinonida, Dipropionato de beclometasona, Bendacort, Betametasona, Budesonida, Ciclesonida, Ciprociconida, Propionato de clobetasol, Butirato de clobetasona, Pivalato de clocortolona, Cloprednol, Acetato de cortisona, Cortivazol, Deflazacort, Deprodona, Desonida, Desoximetasona, Acetato de desoxicortona, Dexametasona, Acetato de diclorisona, Diacetato de diflorasona, Diflucortolona, Difluprednato, Fluclorolona acetona, Acetato de fludrocortisona, Fludroxicortida, Pivalato de flumetasona, Flunisolido, Fluocinolona acetona, Fluocinonida, Fluocortin butilo, Fluocortolona, Fluorometolona, Acetato de fluprednido, Fluprednisolona, Propionato de fluticasona, Formocortal, Halcinonida, Halometasona, Clorhidrato de hidrocortamato, Hidrocortisona, Acetato de isoflupredona, Etabonato de loteprednol, Mazipredona, Medrisona, Meprednisona, Metilprednisolona, Furoato de mometasona, Acetato de parametasona, Prednicartrato, Prednisolona, Prednisona, Prednilideno, Procinonida, Butirato de resocortol, Rimexolona, Corteza suprarrenal, Tixocortol Pivalato de Triamcinolona, y Propionato de ulobetasol.

Compuestos biofarmacéuticos antiinflamatorios

Los usos y composiciones de la presente invención se prefieren adicionalmente donde al menos un agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en Abatacept (ORENCIA®); Adalimumab (HUMIRA®); Anakinra (KINERET®); Etanercept (ENBREL®); Infliximab (REMICADE®); y Leflunomida (ARAVA®).

5 Abatacept (ORENCIA®). Abatacept se administra por infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos en las siguientes dosis: 500 mg para pacientes que pesan menos de 60 kg, 750 mg para los que pesan de 60 a 100 kg, y 1 g para los de peso superior a 100 kg. La dosis se repite a las 2 y 4 semanas, y cada 4 semanas posteriormente. Véase, por ejemplo, Genovese, MC, y col., Abatacept For Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibition, N Engl J Med, 353:1114 (2005). Adalimumab (HUMIRA®). Adalimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral que se utiliza solo o con metotrexato, por ejemplo. Se administra mediante inyección subcutánea en una dosis de 40 mg en semanas alternas; algunos pacientes que no reciben metotrexato se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg cada semana. Véase, por ejemplo, van de Putte LB, y col., Efficacy and safety of Adalimumab as Monotherapy, Ann Rheum Dis; 63:508 (2004); Keystone EC, y col., Concomitant Methotrexate Therapy: A Randomized, Placebo Controlled, 52-Week Trial, Arthritis Rheum, 50:1400 (2004).

10 Anakinra (KINERET®). Anakinra es un antagonista recombinante del receptor de la interleuquina-1, un mediador inflamatorio. Véase, por ejemplo, Schiff MH, Drugs, 64: 2493 (2004). La dosis habitual es 100 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. La dosis se deberá administrar cada día aproximadamente a la misma hora.

15 Etanercept (ENBREL®). Etanercept es una versión recombinante del receptor soluble del factor de necrosis tumoral (TNF) humano que se une específicamente al factor de necrosis tumoral y bloquea su interacción con los receptores del TNF endógenos situados en la superficie de la célula. Véase, por ejemplo, Klareskog L, y col., Lancet, 363:675 (2004). Infliximab (REMICADE®). Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, un mediador proinflamatorio. Infliximab se administra a una dosis de 3 mg/kg, repetido entre 2 y 6 semanas, y cada 8 semanas posteriormente, junto con metotrexato. En Estados Unidos, la dosis se puede incrementar hasta 10 mg/kg o repetirse incluso cada 4 semanas en los pacientes con una respuesta incompleta. Leflunomida (ARAVA®). Leflunomida tiene propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas. Véase, por ejemplo, Miceli-Richard C, y col., Expert Opin Pharmacother; 4:987 (2003).

Inmunosupresores

25 Los usos y composiciones de la presente invención se prefieren adicionalmente donde al menos un agente inmunosupresor se selecciona del grupo que consiste en Abetimus sodio, inmunoglobulinas dirigidas contra linfocitos, Azatioprina, Basiliximab, Brequinar sodio, Ciclosporina, Daclizumab, Everolimus, Gavilimomab, Clorhidrato de gusperimus, Inolimomab, Mizoribina, Muromonab-CD3, Micofenolato, Repertaxin 1-lisina, Sirolimus, Tacrolimus.

Kits

30 En el presente documento se proporciona un kit para el control de la inflamación en el sitio de una lesión, como se cita en la Reivindicación 11. Los kits de realizaciones de la presente invención se prefieren donde la composición comprende adicionalmente una cantidad eficaz de al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en un agente analgésico, un agente antiinflamatorio y un inmunosupresor.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad eficaz de al menos un polímero no iónico antiadhesivo farmacéuticamente aceptable, en la que el polímero no iónico antiadhesivo es PEG, y al menos una sal de magnesio, donde la al menos una sal de magnesio se selecciona entre el grupo que consiste en sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, gluconato de magnesio, ATP magnésio, y cualquiera de sus combinaciones, para su uso en una composición administrable por vía parenteral para controlar la inflamación en un sitio de lesión y reducir el dolor; su uso comprende administrar parenteralmente la composición al sitio de la lesión.
2. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el polímero no iónico antiadhesivo se administra próximo en el tiempo tras la creación de la lesión.
3. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que una cirugía es una creación de la lesión.
4. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la cirugía se selecciona entre el grupo que consiste en cirugía ortopédica, neurocirugía, inserción de un dispositivo médico, cirugía de trasplante de órganos, y cirugía vascular.
5. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el polímero no iónico antiadhesivo es PEG seleccionado entre el grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, y PEG 800, y sus mezclas.
6. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la al menos una sal de magnesio forma un complejo con grupos oxígeno del polímero no iónico antiadhesivo.
7. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la composición comprende además una cantidad eficaz de al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios e inmunosupresores.
8. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el al menos un agente analgésico se selecciona entre el grupo que consiste en AINE y un salicilato.
9. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el al menos un agente antiinflamatorio se selecciona entre el grupo que consiste en un corticoesteroide y un antiinflamatorio biofarmacéutico.
10. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el al menos un inmunosupresor se selecciona entre el grupo que consiste en Abetimus de Sodio, Inmunoglobulinas Antilinfocíticas, Azatioprina, Basiliximab, Brequinar de Sodio, Ciclosporina, Daclizumab, Everolimus, Gavilimomab, Clorhidrato de gusperimus, Inolimomab, Mizoribina, Muromonab-CD3, Micofenolato, Repertaxin 1-lisina, Sirolimus y Tacrolimus.
11. Un kit para su uso en el control de la inflamación y el dolor en un sitio de lesión comprendido por:
 - una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un polímero no iónico antiadhesivo farmacéuticamente aceptable, donde el polímero no iónico antiadhesivo es PEG, y al menos una sal de magnesio, en la que la al menos una sal de magnesio se selecciona entre el grupo que consiste en sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, gluconato de magnesio, ATP de magnesio, y cualquiera de sus combinaciones,
 - e
 - instrucciones asociadas con el anterior que indican la administración parenteral de la composición en el sitio para la eficacia aumentada de las propiedades antiadhesivas.
12. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la composición comprende además una cantidad eficaz de al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios e inmunosupresores.
13. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el polímero no iónico antiadhesivo es PEG seleccionado entre el grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, y PEG 800, y sus mezclas.
14. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que al menos la una sal de magnesio forma un complejo con grupos oxígeno del polímero no iónico antiadhesivo.
15. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el al menos un agente analgésico se selecciona entre el grupo que consiste en NSAID y un salicilato; o en el que el al menos un agente antiinflamatorio se selecciona entre el grupo que consiste en un corticoesteroide y un antiinflamatorio biofarmacéutico; o en el que el al menos un inmunosupresor se selecciona entre el grupo que consiste en Abetimus de Sodio, Inmunoglobulinas Antilinfocíticas, Azatioprina, Basiliximab, Brequinar de Sodio, Ciclosporina, Daclizumab, Everolimus, Gavilimomab,

Clorhidrato de gusperimus, Inolimomab, Mizoribina, Muromonab-CD3, Micofenolato, Repertaxin 1-lisina, Sirolimus y Tacrolimus.

- 5 16. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que el PEG tiene una concentración de hasta un 30% en peso por volumen.
17. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que la lesión es una lesión neuronal.
18. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que la lesión es una lesión del cerebro.
- 10 19. El al menos un polímero no iónico y la al menos una sal de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 u 11, en el que la lesión es una lesión de la espina dorsal.

FIG.1

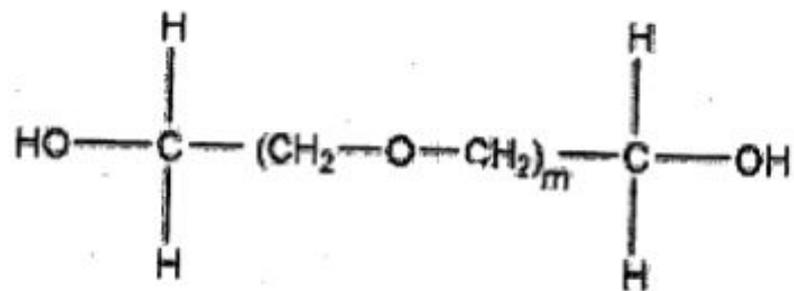


FIG. 2

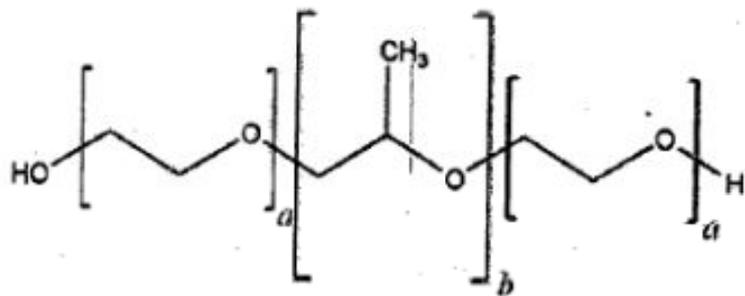
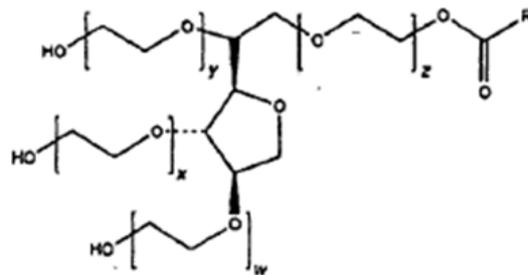
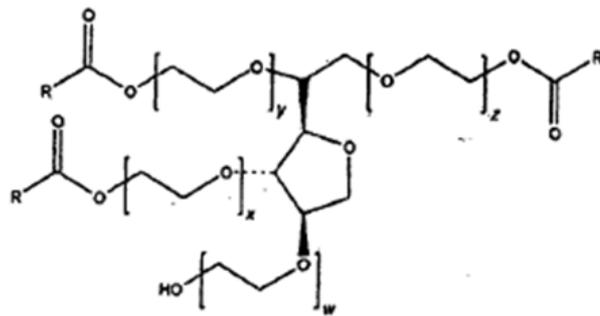


FIG. 3

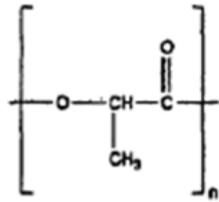


Monoéster de sorbitán polioxielilenado

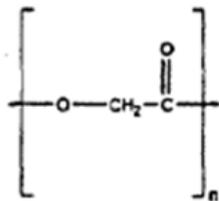


Triéster de sorbitán polioxielilenado

FIG. 4



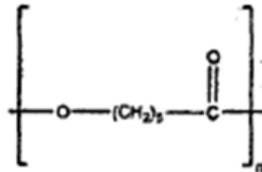
Poli(láctido)



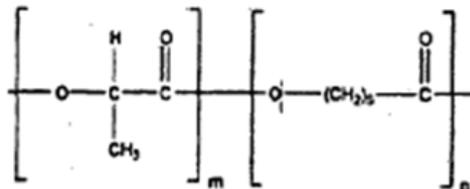
Poli(glicólido)



Poli(láctido-co-glicólido)



Policaprolactona



Poli(láctido-co-caprolactona)

FIG. 5

