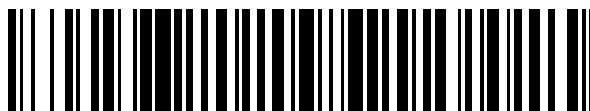


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 866**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2011** **E 11195579 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014** **EP 2606896**

54 Título: **Emulsión estéril que contiene hialuronato y glucocorticoide, y utilización de tal emulsión en el tratamiento de trastornos inflamatorios articulares**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2014

73 Titular/es:

AAP IMPLANTATE AG (100.0%)
Lorenzweg 5
12099 Berlin, DE

72 Inventor/es:

PELIKAAN, HUBERT CLEMENS y
DINGELDEIN, ELVIRA

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 518 866 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

Emulsión estéril que contiene hialuronato y glucocorticoide, y utilización de tal emulsión en el tratamiento de trastornos inflamatorios articulares

ÁMBITO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a una emulsión estéril de fase continua acuosa que contiene hialuronato y una fase dispersa lipídica con glucocorticoide, como dexametasona.

[0002] El desarrollo de esta invención se refiere también el uso de tal emulsión en el tratamiento de trastornos inflamatorios articulares, como por ejemplo mediante la administración de dicha emulsión de forma intra-articular.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] La artritis es un tipo de trastorno articular que implica la inflamación de una o varias articulaciones. Hay más de 100 tipos diferentes de artritis. El más común, osteoartritis (enfermedad degenerativa articular), es el resultado de un traumatismo o infección en la articulación, o la edad. Otras formas de artritis son artritis reumatoide, artritis psoriásica, y enfermedades autoinmunes relacionadas. La artritis séptica está causada por una infección en la articulación.

[0004] La mayor queja por parte de quienes padecen artritis es el dolor en las articulaciones. Este dolor es con frecuencia una constante y se puede localizar en la articulación afectada. El dolor de artritis acontece debido a la inflamación que se produce alrededor de la articulación, por el daño que sufre la articulación a causa de la enfermedad, por su desgaste y deterioro diario, tensiones musculares provocadas por movimientos forzados contra la rigidez, articulaciones doloridas y fatiga.

[0005] Muchos trastornos crónicos de las articulaciones como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la osteoartritis se caracterizan por el deterioro de las estructuras en el cartílago articular. Muchas veces la inflamación aguda de una articulación también va acompañada por la destrucción del cartílago, aunque en la mayoría de los casos esto no se desarrolla en la enfermedad destructiva crónica. Se desconocen qué factores son cruciales a la hora de que la articulación gravemente inflamada comience el proceso de curación o el de desarrollo del proceso crónico.

[0006] Actualmente, el principal método de tratamiento de la artritis reumatoide es el uso de la ingesta oral de compuestos o administrados sistemáticamente, dirigidos a bloquear el proceso inflamatorio. Estos compuestos incluyen aspirina, penicilamina, sales de oro, corticosteroides y muchos otros fármacos. Desafortunadamente, estos intentos con frecuencia no son exitosos o están asociados a efectos secundarios inaceptables, y el alivio proporcionado es temporal en el mejor de los casos.

[0007] Otro modo alternativo de tratamiento es la inyección directa en la cavidad sinovial de la articulación afectada de agentes anti-inflamatorios o sustancias que mejoran la lubricación entre las superficies de la articulación, minimizando así el riesgo de complicaciones sistémicas.

[0008] Un ejemplo de tal enfoque es la inyección intra-articular de coloides de alta viscosidad o viscoelásticos tal como el hialuronato de alto peso molecular (un constituyente natural del líquido sinovial), o sus derivados entrelazados para amortiguar y lubricar estructuras yuxtapuestas en la cavidad synovial. Desafortunadamente este tratamiento no siempre tiene éxito.

[0009] Grecomoro y otros (Curr. Med Res Opin. (1992) 13(1): 49-55) reseñaron el resultado de un estudio abierto preliminar que muestra sinergismo terapéutico entre ácido hialurónico y dexametasona en el tratamiento intra-articular de la osteoartritis en la rodilla. Los pacientes recibían una inyección intra-articular semanal de 20 mg de hialuronato de sodio y 0,4 mg de fosfato de dexametasona en 2 ml de tampón fosfato durante 5 semanas.

[0010] Ozturk et al. (Thumatol. Int (2006) 26: 314-319) describen los resultados del estudio que se efectuó para valorar la seguridad y eficacia de hialuronato con/sin corticoesteroide en pacientes con osteoartritis de rodilla. En un año, de forma aleatoria, en un ensayo ciego sencillo, 24 pacientes semanales fueron tratados con hialuronato semanalmente durante 3 semanas, después tres inyecciones en el sexto mes para un total de seis inyecciones. Dieciséis pacientes fueron tratados de la misma forma pero con la adición de 1 ml de acetono de triamcinolona (Kenacort-A) antes de la primera y cuarta inyección de hialuronato.

[0011] La patente US 2008/044476 describe formulaciones viscosas acuosas útiles para la administración intramuscular e intra-articular. Los ejemplos de esta solicitud de patente estadounidense describen formulaciones acuosas de acetono de triamcinolona (2-4% p/v) e hialuronato de sodio.

[0012] Thakker et al. (Drugs R D (2007) 8: 275-185) describen los resultados de un estudio conducido para determinar si la retención de celecoxib en articulaciones inflamadas de ratas artríticas podría ser mejorada mediante la

incorporación del fármaco en las nanopartículas sólidas lipídicas. Se prepararon por emulsión y homogeneización de alta presión nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) con celecoxib. Estudios de liberación de fármacos *in vitro* indican que las nanopartículas muestran una liberación sostenida de celecoxib. La biocompatibilidad de nanopartículas sólidas lipídicas fue evaluada por la histopatología de las articulaciones de la rata tras la inyección intra-articular en una rata normal. El celecoxib liberado se transfirió rápidamente de las articulaciones inflamadas en la circulación sistémica, mientras que el celecoxib con SLN se asoció con niveles de sangre inferiores de forma significativa comparados a los del celecoxib liberado.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0013] Los investigadores han desarrollado una nueva formulación que puede ser administrada de manera adecuada intra-articularmente a pacientes que sufren de un trastorno de inflamación en las articulaciones para mantener la movilidad articular y proporcionar alivio eficaz para el dolor e inflamación intra-articular. La formulación de la presente invención es una emulsión estéril de 80-99,9% en peso de fase continua acuosa y 0,01-20% en peso de fase dispersa lipídica, donde la emulsión contiene 0,1- 10% de hialuronato en peso de dicha fase acuosa; y 0,01-50% de glucocorticoide lipofílico en peso de dicha fase lipídica.

[0014] La emulsión según el presente desarrollo ofrece la gran ventaja de que tras la administración intra-articular es eficaz por un periodo de tiempo significativamente más largo que el de las formulaciones de la técnica anterior.

[0015] Aunque los investigadores no quieren dejarse llevar por la teoría, se cree que la emulsión presente es capaz de reducir el estado de la inflamación por un periodo de tiempo prolongado. Este efecto incluye una reducción del flujo de líquido sinovial. Esta reducción puede proveer un periodo de permanencia más largo del ácido hialurónico inyectado así como la prolongación del tiempo de síntesis del ácido hialurónico endógeno. Como resultado, el ácido hialurónico endógeno tendrá un peso molecular más alto y mostrará mejoras en lubricación y medidas de amortiguación. Así, la emulsión hace posible mantener la viscosidad del líquido sinovial a unos niveles aceptables utilizando intervalos entre las administraciones intra-articulares, que son considerablemente más largas que aquellas usadas normalmente en el tratamiento intra-articular de la artritis con hialuronato.

[0016] Además, la emulsión presente también es muy eficaz cuando se administra solo una vez, por ejemplo en el tratamiento de trastornos articulares inflamatorios agudos, tal como la artritis provocada por lesiones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a una emulsión estéril de 80-99,9% en peso de una fase continua acuosa y 0,01-20% en peso de una fase dispersa lipídica, donde la emulsión contiene un 0,1-10% de hialuronato en peso de dicha fase acuosa; y un 0,01-50% de un glucocorticoide lipofílico en peso de dicha fase lipídica.

[0018] El término "hialuronato" como se utiliza en este caso, se refiere a un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado distribuido ampliamente en todos los tejidos conjuntivos, epiteliales y neuronales. Es único entre los glicosaminoglicanos ya que es no sulfatado, se forma en la membrana plasmática en vez de en el Golgi, y pueden ser muy grandes, con lo que su peso molecular alcanza con frecuencia millones. El promedio en una persona de 70 kg es de aproximadamente 15 gramos de hialuronato en el cuerpo, un tercio del cual se renuevan (degradados y sintetizados) cada día.

[0019] El término "glucocorticoide" como se utiliza en este caso, se refiere a una clase de hormonas esteroideas que se enlazan con el receptor de glucocorticoide, el cual está presente en casi cada célula de un animal vertebrado. Los glucocorticoides son la parte del mecanismo de retroacción en el sistema inmunitario que desactivan la actividad inmunológica (la inflamación). Por lo tanto se usan en medicina para tratar enfermedades provocadas por un sistema inmunitario hiperactivo, tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes y sepsis.

[0020] La terminología "glucocorticoide lipofílico" como se utiliza en este caso, se refiere a un glucocorticoide que es soluble fácilmente en aceite de triglicérido. Siempre que se hace referencia aquí a "% en peso" éste debería ser interpretado como "% (p/p)".

[0021] Emulsionantes con un HLB de 6 o más no se consideran parte de la fase lipídica.

[0022] El glucocorticoide lipofílico de la presente invención tiene preferiblemente una solubilidad en trioleína a 20°C de al menos 0,2 g/l, de forma más preferible de al menos 2 g/l y de la forma más preferible de al menos 10 g/l.

[0023] El glucocorticoide lipofílico por lo general tiene una solubilidad en agua inferior a 2 g/l, de forma más preferible inferior a 1,5 g/l y de la forma más preferible inferior a 1 g/l a 37°C.

[0024] Ejemplos de glucocorticoides lipofílicos que pueden ser usados de forma adecuada en la presente

emulsión son la dexametasona, betametasona, triamcinolona, metilprednisolona, prednisona, hidrocortisona, cortisona o las combinaciones de las mismas. El glucocorticoide es seleccionado preferiblemente de dexametasona, triamcinolona o las combinaciones de las mismas. De la forma más preferible, el glucocorticoide es dexametasona.

- 5 **[0025]** La cantidad de glucocorticoide en la emulsión presente se extiende preferiblemente en la gama de 0,01-10%, de forma más preferible 0,02-5% y de la forma más preferible 0,03-3% en peso de la fase lipídica. Expresado de otra forma, la emulsión contiene por lo general el glucocorticoide en una concentración de 0,001-0,1%, de forma más preferible de 0,003-0,08% y de la forma más preferible de 0,005-0,05% en peso de la emulsión total.
- 10 **[0026]** Conforme a una realización específica, la emulsión estéril contiene el glucocorticoide en una cantidad equivalente a 0,01-1 mg/ml de dexametasona, de forma más preferible 0,03-0,8 mg/ml y de la forma más preferible 0,05-0,5 mg/ml de dexametasona.
- 15 **[0027]** La fase dispersa lipídica representa por lo general un 0,5-20% en peso de la emulsión presente. De forma más preferible, dicha fase lipídica representa un 1-18% en peso, de la forma más preferible un 1,5-15% en peso de la emulsión.
- 20 **[0028]** La fase continua acuosa y la fase dispersa lipídica de la emulsión presente representan normalmente al menos un 99,5% en peso, de la forma más preferible 100% en peso de la emulsión.
- 25 **[0029]** La fase lipídica de la emulsión estéril contiene preferiblemente al menos 60% en peso, de forma más preferible al menos 80% en peso de uno o varios componentes lipídicos seleccionados de triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos, parafina, aceites minerales o combinaciones de los mismos. Los ya mencionados uno o varios componentes lipídicos son seleccionados de forma preferible de triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos o combinaciones de los mismos.
- 30 **[0030]** Para conseguir un efecto prolongado real de tratamiento intra-articular con la emulsión presente es aconsejable que uno o varios componentes lipídicos empleados en la fase lipídica tengan un punto de fusión combinado de al menos 40°C, preferiblemente de al menos 45°C. Por lo general, los mencionados uno o varios componentes lipídicos tienen un contenido de lípido sólido de al menos 30% en peso, de forma más preferible de al menos 40% en peso a 37°C.
- 35 **[0031]** El efecto prolongado del tratamiento intra-articular de la emulsión presente se puede extender usando una fase lipídica que consiste en gotas de lípido relativamente gruesas. De forma ventajosa, la fase lipídica tiene un tamaño de gota medio de volumen ponderado de 3-50 µm. De forma más preferible, la fase lipídica tiene un tamaño de gota medio de volumen ponderado de 5-40 µm, de la forma más preferible de 10-30 µm.
- 40 **[0032]** La fase lipídica contenida en la emulsión presente posee de forma preferible una distribución de tamaño de gota relativamente estrecha. Por consiguiente, se prefiere que al menos un 80% en peso de la fase lipídica tenga un tamaño de gota entre 3-50 µm, de forma más preferible entre 10-40 µm y de la forma más preferible entre 10-30 µm.
- 45 **[0033]** Para asegurar que la emulsión permanece estable durante su almacenamiento, la emulsión presente contiene provechosamente 1-200 mg/ml, de forma más preferible 3-100 mg/ml, de la forma más preferible 5-50 mg/ml de un emulsionante con un valor HLB de al menos 8, de forma más preferible de al menos 10, de la forma más preferible de al menos 12.
- 50 **[0034]** Ejemplos de emulsionantes que pueden ser empleados de forma adecuada en la emulsión presente son polisorbato, polietilenglicol o la combinación de los mismos. De forma más preferible, el emulsionante empleado en la emulsión presente es polisorbato. De la forma más preferible el emulsionante es seleccionado de polisorbatos de 15-90, preferiblemente grupos en la molécula de 20-80 oxietileno $-(CH_2CH_2O)-$.
- 55 **[0035]** La cantidad de hialuronato que contiene la emulsión presente se extiende preferiblemente entre 0,02-5,0%, de forma más preferible entre 0,1-0,5% en peso de la fase acuosa.
- 60 **[0036]** El hialuronato tiene de forma general un peso molecular de entre 0,1-10 MDa. De la forma más preferible, el hialuronato tiene un peso molecular de entre 0,5-7 MDa.
- 65 **[0037]** La emulsión de la presente invención es preferiblemente isotónica, con una osmolalidad de 200-350 mOsm/l.
- [0038]** Además también se prefiere que la emulsión tenga una viscosidad de 10-10.000 cP a 37°C a una tensión de ruptura de 10 s^{-1} . Incluso es más preferible que la última viscosidad sea al menos 100 cP, de la forma más preferible al menos 1.000 cP.
- [0039]** Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la emulsión estéril tal y como se define aquí antes en el

tratamiento del trastorno de inflamación de las articulaciones en mamíferos, en particular en seres humanos. Ejemplos de trastorno de inflamación de las articulaciones que pueden ser tratados de forma adecuada con la emulsión presente son la artritis reumatoide, la osteoartritis o la artritis provocada por lesiones.

5 **[0040]** Conforme a una forma de realización específica, el tratamiento del trastorno de inflamación de las articulaciones comprende la administración intra-articular de la emulsión estéril por inyección. De forma más preferible, dicho tratamiento comprende la administración de la emulsión en una rodilla.

10 **[0041]** La presente invención ofrece la ventaja de que en el tratamiento de trastornos de inflamación de las articulaciones crónicos la duración del intervalo entre administraciones intra-articulares diferentes puede ser relativamente largo. Por consiguiente, se prefiere que en el tratamiento presente la emulsión se administre en intervalos de al menos 7 días, de forma más preferible de al menos 10 días y de la forma más preferible de entre 15-30 días.

15 **[0042]** La presente invención también proporciona un método mejorado para el tratamiento de un trastorno de inflamación aguda en las articulaciones, como por ejemplo el tratamiento de artritis provocada por lesiones, donde el tratamiento comprende una administración intra-articular temporal de la emulsión presente.

20 **[0043]** El tratamiento de trastornos inflamatorios articulares conforme a la presente invención comprende de forma general la administración de la emulsión estéril en una dosis de 0,25-5 ml, de forma más preferible de 1-3 ml.

[0044] La dosis en la que la emulsión estéril se administra de acuerdo con el tratamiento presente es preferiblemente de 10-2.000 µg, de forma más preferible de 500-1.000 µg de glucocorticoide.

25 **[0045]** Expresado de forma diferente, la emulsión estéril es preferiblemente administrada en una dosis que es equivalente a 10-2.000 µg de dexametasona, de forma más preferible a 500-1.000 µg de dexametasona.

[0046] La invención se presenta a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitadores.

EJEMPLOS

30 Ejemplo 1

[0047] Las emulsiones se han preparado según las bases de las formulaciones que se muestran en la tabla 1.

35 Tabla 1

	1	2	3	Control
Tween 20	16,0	16,0	16,0	16,0
Myglyol® 812 [#]	10,0			
Witepsol ® H15 ^{\$}		10,0		
Ácido decanoico			10,0	
Dexametasona	0,01	0,01	0,01	0,01
Hynoval*	Restante			
# Triglicérido caprílico/cáprico (Sasol Germany GmbH)				
\$ Aceite de coco hidrogenado, punto de fusión ±35°C (Sasol Germany GmbH)				
* Solución estéril (10 mg/ml) con alto PM hialuronato de sodio (Synovamed AG)				

40 **[0048]** Las emulsiones (25 ml) se han preparado de la siguiente forma:
 1) disolución de dexametasona en el componente de fase lipídica,
 2) se añade después Tween 20 a la solución de hialuronato,
 3) a continuación se añade el componente de fase lipídica con dexametasona a la solución de hialuronato,
 4) se ajusta una temperatura de 50 °C,
 5) se mezclan los componentes con Ultra-Turrax® durante 60 segundos,
 6) se enfría la emulsión hasta 20 °C durante el proceso de Turrax.

45 **[0049]** El diámetro ponderado de volumen de la fase dispersa lipídica de las emulsiones 1-3 resultó ser aproximadamente de 20 µm.

50 **[0050]** Las características de liberación de estas emulsiones fueron evaluadas utilizando el siguiente procedimiento: 2 ml de las formulaciones descritas se llevan en un tubo de diálisis. Estos tubos de diálisis se encuentran en suspensión en tubos que se pueden cerrar llenos de 25 ml líquido biológico simulado (SBF) tamponados a pH 7,0. Estos tubos se mantienen a 37 °C. Cada 48 horas este fluido se prueba para análisis y se renueva con nuevo SBF. Los

resultados obtenidos de estas pruebas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

Emulsión	Dexametasona conc. después de <0,01 µg/ml
1	9 días
2	>10 días
3	8-9 días
Control	<6 días

5

REIVINDICACIONES

1. Emulsión estéril que comprende 80-99,9% en peso de una fase acuosa continua; y 0,01-20% en peso de una fase dispersa lipídica, donde la emulsión contiene un 0,1-10% de hialuronato en peso de dicha fase acuosa; y un 0,01-50% de glucocorticoide lipofílico en peso de dicha fase lipídica.
2. Emulsión estéril según la reivindicación 1, donde el glucocorticoide es seleccionado de dexametasona, betametasona, triamcinolona, metilprednisolona, prednisona, hidrocortisona, cortisona o sus combinaciones.
3. Emulsión estéril según la reivindicación 1 ó 2, donde la emulsión estéril contiene el glucocorticoide en una cantidad equivalente a 0,1-10 mg/ml de dexametasona.
4. Emulsión estéril según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde uno o más componentes lipídicos tienen un punto de fusión combinado de al menos 40°C.
5. Emulsión estéril según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fase lipídica tiene un tamaño de gota medio de volumen ponderado de 3-50 µm.
6. Emulsión estéril según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fase continua acuosa y la fase dispersa lipídica representan juntas al menos 99,5% en peso, de la forma más preferible 100% en peso de la emulsión.
7. Emulsión estéril según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la emulsión contiene 1-200 mg/ml de un emulsionante con un valor HLB de al menos 6.
8. Emulsión estéril según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la emulsión contiene 0,02-5,0% de hialuronato en peso de la fase acuosa.
9. Emulsión estéril según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el hialuronato tiene un peso molecular en la gama de 0,1-10 MDa.
10. Emulsión estéril según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la emulsión tiene una viscosidad de 10-10.000 cP a 37°C a una tensión de ruptura de 10 s⁻¹.
11. Emulsión estéril según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su utilización en el tratamiento de trastornos inflamatorios articulares en mamíferos.
12. Emulsión estéril para su utilización según la reivindicación 11, donde el trastorno inflamatorio articular es seleccionado de artritis reumatoide, osteoartritis o artritis provocada por lesión.
13. Emulsión estéril para su utilización según la reivindicación 10 u 11, donde la emulsión estéril se administra de forma intraarticular.
14. Emulsión estéril para su utilización según la reivindicación 13, donde la emulsión se administra en intervalos de al menos 7 días.
15. Emulsión estéril para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 11-14, donde la emulsión se administra en una dosis equivalente a 500-2.000 µg de dexametasona.