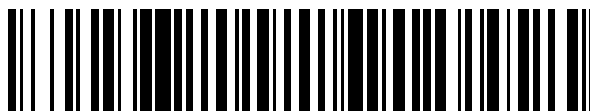


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 291**

51 Int. Cl.:

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2011 E 11785099 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2629768**

54 Título: **2-Mercaptoetano sulfonato sódico para uso en el tratamiento del dolor lumbar**

30 Prioridad:

18.10.2010 IT RM20100554

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSITA' CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA
(100.0%)
Via Álvaro del Portillo 21
00128 Rome, IT**

72 Inventor/es:

**CARASSITI, MASSIMILIANO;
AGRO', FELICE EUGENIO;
DENARO, VINCENZO y
DI MARTINO, ALBERTO CORRADO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 524 291 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

2-Mercaptoetano sulfonato sódico para uso en el tratamiento del dolor lumbar

5 La presente invención se refiere a 2-mercaptoetano sulfonato sódico, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y composiciones farmacéuticas que comprenden al mismo para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10 El dolor lumbar representa uno de los problemas crónicos más comunes que tienen un impacto extraordinario en términos económicos y sociales y sobre todo en el bienestar individual. El tratamiento de referencia para el dolor lumbar en la actualidad está representado por la infiltración de esteroides a través de la vía epidural. La respuesta a la inyección epidural con esteroides es mejor cuando en dolores de inicio reciente, agudo o de recaída crónica. Este
15 tratamiento, cuando se administra durante un periodo de tiempo largo, puede causar diversos efectos secundarios nocivos para el paciente.

Los tratamientos alternativos que se pueden proponer al el paciente con dolor lumbar son fisioterapia, hidroterapia, administración de analgésicos y neuroestimulación eléctrica percutánea.

20 En muchos casos, ninguno de estos tratamientos es concluyente, y el paciente se ve obligado a someterse a tratamiento quirúrgico del raquis lumbar. El tratamiento quirúrgico puede causar Síndrome de Cirugía Fallida de Espalda (FBSS), una redacción que denota algunas complicaciones posibles, o mejor, efectos secundarios, vinculados a la cirugía de descompresión hernia de disco.

25 El FBSS es una patología que a menudo depende de la aparición de una fibrosis con tejido cicatricial denso en la región peridural, que se desarrolla a raíz del hematoma postquirúrgico que se origina en el nivel de las láminas y la superficie profunda de los músculos paravertebrales. La fibrosis tiende a extenderse al nivel del canal espinal y se adhiere firmemente a la duramadre y las raíces de los nervios, causando lesiones de tipo isquémico y adherencias:
30 la fibrosis peridural y perirradicular representa uno de los determinantes más importantes del FBSS.

El diagnóstico del FBSS implica tres conceptos fundamentales: (1) el paciente se sometió a una cirugía en el raquis lumbar y no mostró una mejora, ni desarrolló un empeoramiento del cuadro clínico; (2) el paciente presenta un dolor refractario al tratamiento conservador, y de nuevo se puede hacer referencia al tratamiento quirúrgico (cirugía de
35 revisión) con el fin de aliviar la sintomatología; (3) a menudo, sin embargo, después de la nueva intervención quirúrgica se pone de relieve la persistencia/agravamiento de la sintomatología del dolor.

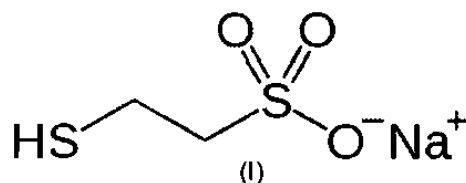
La existencia más frecuente, con mucho, se representa por los resultados cicatriciales: como es visible a nivel de la piel en el sitio de la incisión, incluso cuando se ha eliminado el material del disco se forma tejido cicatricial, como un
40 resultado del acto quirúrgico. Dicho tejido puede no dar señal de su presencia durante un tiempo variable, y el paciente cree con razón que se ha curado. En ocasiones, incluso años después de la cirugía, por efecto de las modificaciones que inician en la columna vertebral este tejido inelástico, que ha "congelado" una matriz de estructuras, que no es capaz de seguir las modificaciones de la columna vertebral, comienza a ejercer una acción de tipo mecánico en la raíz; el paciente de nuevo comienza a sentir los mismos síntomas y trastornos de los que él/ella
45 se había operado, y se ve obligado a empezar de nuevo, con escasas posibilidades de éxito, los tratamientos terapéuticos seguidos antes de la cirugía.

La inyección repetida de hialuronidasa a través del foramen intervertebral en el tejido cicatricial dio como resultado periodos de dolor sensiblemente reducidos en un paciente con síndrome radicular de rebote debido a la cicatrización
50 después de la laminectomía (Borg *et al.*).

Por lo tanto, a la luz de los inconvenientes mencionados anteriormente, se siente en gran medida la necesidad de proponer nuevos tratamientos para el tratamiento del dolor lumbar.

SUMARIO DE LA INVENCION

2-Mercaptoetano sulfonato sódico (MESNA o Uromitexan) que tiene la fórmula (I)



5 Es un compuesto tiólico que lleva a cabo una acción protectora hacia sucesos urotóxicos (adversos) (procesos inflamatorios y hemorrágicos de la mucosa de la vejiga) inducidos por agentes anti-blásticos oxazafosforínicos: tiene un organotropismo notable hacia el tracto urinario, y, mediante dos tipos de reacciones químicas, inactiva la acroleína (un producto de demolición muy elevada de oxazafosforina urotóxica) y metabolitos 4-hidroxi.

10 La acción lítica del 2-mercaptoetano sulfonato sódico sobre fibras de colágeno, y una aplicación tópica de este compuesto en la disección química de la fibrosis peridural durante procedimientos quirúrgicos para la revisión de la columna vertebral se conocen en la bibliografía (Denaro *et al.* Eur Spine J. 2008).

15 Los Inventores han descubierto de forma sorprendente que la administración de 2-mercaptoetano sulfonato sódico a través de la vía epidural causó una fuerte reducción del dolor lumbar, por ejemplo, en sujetos en los que el dolor lumbar está asociado con el Síndrome de Cirugía Fallida de Espalda.

20 El modo de administración epidural, preferentemente con técnica de inyección mediante jeringa de "baja resistencia" y "mandril líquido", tiene características innovadoras y mínimamente invasivas con respecto a la instilación intraoperatoria en la columna vertebral, tal como se indica en Denaro *et al.*

25 Los resultados de la vía de administración epidural percutánea dan como resultado que el compuesto ejerza su acción *in situ*, y en la acción lítica sobre las bandas fibrosas, fomentando una reducción significativa de la sintomatología dolorosa.

30 Por lo tanto, la invención ofrece la opción de tratar pacientes con dolor lumbar, que tienen, por ejemplo, un caso de historia de dolor crónico de la espalda baja postoperatorio, de una manera mínimamente invasiva con respecto a una operación quirúrgica mayor, a neuroestimulación eléctrica percutánea, a tratamientos farmacológicos tales como infiltración de esteroides por vía epidural, a la ingesta de analgésicos, que comprende opioides de alta dosificación, a través de la vía transcutánea, oral, intravenosa e intratecal.

35 La no toxicidad y el bajo coste del compuesto representan una ventaja adicional en términos de contención de gastos de atención médica.

40 Un primer objetivo de la presente invención es el 2-mercaptoetano sulfonato sódico para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar.

45 Un segundo objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende 2-mercaptoetano sulfonato sódico y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o excipientes para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar.

50 Además otras ventajas, así como las características y los modos de uso de la presente invención se harán evidentes en la siguiente descripción detallada de algunas realizaciones precedentes de la misma, proporcionados a modo de ejemplo y no con fines limitantes.

Descripción detallada de las figuras

55 Figura 1: diagrama de flujo como un diagrama a modo de ejemplo de un estudio en curso para el tratamiento del FBSS.

Figura 2: procedimiento de infiltración peridural con la técnica de inyección mediante jeringa de "baja resistencia" y "mandril líquido".

60 Figura 3: variación del dolor de la espalda baja (cuantificado por escalas visuo-analógicas de NRS) después del procedimiento de inyección peridural de 2-mercaptoetano sulfonato sódico en las tres posiciones: tumbado, sentado y de pie.

Figura 4: variación del Índice de Discapacidad de Oswestry después del procedimiento de inyección peridural de 2-mercaptoetano sulfonato sódico.

65 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a 2-mercaptoetano sulfonato sódico para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar.

60 La administración de 2-mercaptoetano sulfonato sódico a través de la vía de administración epidural se podría llevar a cabo mediante los métodos y medios conocidos por un experto en la materia, por ejemplo, por infiltración peridural individual con técnica de mandril líquido (LORS) y una jeringa adecuada de "baja resistencia" conectada a la aguja Tuohy (por ejemplo, Figura 2).

65 El uso epidural de 2-mercaptoetano sulfonato sódico está destinado al tratamiento del dolor lumbar en cualquier forma, por ejemplo, crónico o agudo, y asociado a cualquier patología, como, por ejemplo, dolor lumbociático o crural

debido a hernia de disco vertebral, lesiones tumorales que comprimen los nervios, radiculopatías metabólicas o post-radioterapia.

Preferentemente, el 2-mercaptoetano sulfonato sódico por vía epidural se podría usar en el tratamiento terapéutico del síndrome de cirugía fallida de la espalda (FBSS). La categoría de los pacientes que padecen FBSS incluye a los pacientes que, después de la cirugía para el disco de la columna vertebral, estenosis del canal lumbar, espondilolistesis degenerativa e ístmica, no mostraron una mejora desde un punto de vista clínico, sino un empeoramiento de la sintomatología dolorosa. Las características del dolor son variables, de hecho, el dolor se puede localizar en forma importante a nivel axial (espalda baja), o también se puede asociar con una implicación generalmente radicular (de acuerdo con una distribución metamérica). Con respecto a la clasificación del FBSS, se puede usar un parámetro tal como el tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de los síntomas. La expresión "inicio inmediato" se adopta cuando el dolor se presenta inmediatamente después de la intervención o se inicia en 2-3 semanas: las causas de esta tipología de dolor se atribuyen a la no eliminación de fragmentos de disco, descompresión incompleta, y la identificación errónea de la zona a operar (error de nivel). El inicio se define como "a medio plazo", cuando aparece la sintomatología entre 4 semanas y 6 meses a partir de la intervención; será "tardío" cuando el inicio se produce 6 meses después de la intervención.

Un objetivo de la presente invención son composiciones farmacéuticas para uso epidural en el tratamiento terapéutico del Síndrome de Cirugía Fallida de Espalda que comprende 2-mercaptoetano sulfonato sódico y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o excipientes.

El uso epidural de dichas composiciones está destinado al tratamiento del dolor lumbar de cualquier forma, por ejemplo, crónico o agudo y asociado a ninguna patología, tal como, por ejemplo, síndrome de cirugía fallida de espalda, dolor lumbociático o dolor crural debido a hernia de disco vertebral, lesiones tumorales que comprimen los nervios, o radiculopatías metabólicas o post-radioterapia.

Las composiciones de la presente invención se podrían formular con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o excipientes de acuerdo con técnicas conocidas. Tales vehículos y/o diluyentes y/o excipientes se pueden seleccionar entre los que normalmente se conocen en el estado de la técnica e incluyen: a) vehículos, tales como citrato sódico y fosfato cálcico, b) diluyentes, agua para preparaciones inyectables, solución salina estéril c) excipientes, tales como edetato sódico.

Las composiciones se presentarán preferentemente en forma de una solución o suspensión.

La concentración de 2-mercaptoetano sulfonato sódico en las composiciones está comprendida, por ejemplo, entre 1 y 500 mg/ml, preferentemente entre 50 y 100 mg/ml. La dosificación de 2-mercaptoetano sulfonato sódico administrada puede variar dependiendo de las condiciones generales del paciente, la naturaleza y la gravedad de la patología o trastorno. Por lo tanto, la dosificación debería tener en cuenta la gravedad de la afección a tratar, y las condiciones físicas generales del paciente específico, tal como lo conocen bien los expertos en materia. Además, dicha cantidad eficaz evidentemente, cuando fuera necesario, se podría reducir o aumentar de acuerdo con las respuestas del paciente tratado.

Por lo general, las composiciones para uso intraespinal podrían contener una cantidad de 2-mercaptoetano sulfonato sódico comprendida entre 50 y 100 mg por unidad de dosificación.

Con el término "unidad de dosificación" se hace referencia a la cantidad de principio activo por una sola administración epidural.

En lo sucesivo en el presente documento, los experimentos y ejemplos se indican con el fin de ilustrar mejor, lo que se indica en la presente descripción.

Ejemplos

1. Resultados del estudio clínico

Se estudiaron 11 pacientes (7 masculinos y 4 femeninos), de edades que varían entre 48 y 78 años, y que padecen FBSS, (de acuerdo con el diagrama operativo en la Figura 1) durante un periodo de 9 meses.

Como criterios de inclusión en el protocolo de tratamiento, se consideró:

- *síndrome de cirugía fallida de espalda (FBSS)*
- *dolor lumbar presente durante >3 meses*
- *ausencia de mejora del dolor con la administración de terapia a base de analgésicos/opioides farmacológicos orales;*
- *no cumplir los requisitos para el tratamiento de cirugía de revisión lumbar.*

Criterios de exclusión:

- *pacientes que rechazan el tratamiento;*
- *vehículos de infecciones localizados al nivel del sitio de infiltración;*
- *experimental procesos infecciosos sistémicos;*
- *alteraciones de coagulación.*

Después de haber sido evaluado desde el punto de vista clínico instrumental, el paciente se sometió a tratamiento de infiltración después del ensayo de coagulación y sustitución de terapia anticoagulante oral (posiblemente ingerida por el paciente), con heparina de bajo peso molecular. La infiltración se realizó en régimen de Cirugía de Día, invitando al paciente a que se sometiera a ella con el estómago vacío. La inyección se produjo por encima por debajo del nivel que había sido el sitio de la intervención quirúrgica, visible debido a la presencia de una cicatriz en la región lumbar y expuesta de forma instrumental durante el cuidado del paciente no hospitalizado mediante formación de imágenes por MR. El fármaco en cuestión, 2-mercaptoetanosulfonato sódico, estaba contenido en una ampolla con una concentración de un 10 %; para cada infiltración, se extrajo 1 ml y la concentración usada fue de 50 mg/ml en algunos casos y de 100 mg/ml en otros casos. Todo el procedimiento de infiltración necesitó 10-15 min.

De los 11 pacientes, 2 ya se habían sometido a 3 intervenciones quirúrgicas en el raquis lumbar, otros 2 se habían sometido a 2 intervenciones, y 7 se habían sometido a 1 intervención. En particular, 4 se habían sometido a una herniectomía, 2 a una hemilaminectomía, 2 a una herniectomía más una hemilaminectomía y 3 a una intervención de estabilización vertebral. Los niveles implicados estaban comprendidos entre L1 y S1, con un intervalo de extensión de 2 a 5 niveles.

En nuestra muestra que se estaba examinando, tres pacientes llevaban un electroestimulador medular con fines antálgicos, y 1 paciente llevaba una bomba intratecal para liberación de opioides; a menudo, la presencia de este tipo de dispositivos no se asocia con un mejor control de la sintomatología dolorosa, y viceversa, se asociaba a una respuesta escasa, con escasos valores de NRS y ODI.

Cada paciente se sometió, como promedio, a 2 (intervalo comprendido entre 1 y 4) infiltraciones peridurales de 2 mercaptoetano sulfonato sódico (Figura 2).

Durante una visita de atención ambulatoria, todos los pacientes se sometieron a evaluación del dolor mediante escalas visuo-analógicas, a través de Escalas de Clasificación Numérica (NRS), teniendo en cuenta su intensidad en las posiciones de sentado (Figura 2), de pie y tumbado horizontal, y a evaluación de la funcionalidad del raquis lumbar (Índice de Discapacidad de Oswestry, ODI) antes del procedimiento y +1 semana a partir del mismo. También se estudió la *Escala de Clasificación Numérica (NRS)*. En particular, los inventores solicitaron la asignación de un valor (comprendido entre 0 y 10) a la intensidad del dolor en una posición de pie, en posición horizontal, y mientras se está sentado; la evaluación de los 3 parámetros ayudó a los inventores en la clasificación del dolor, y tenía por objeto determinar la activación musculoesquelética y de gravedad en diferentes instantes y el impacto cuantitativo de la intensidad del dolor causado por la asunción de las diferentes posiciones. Durante la visita de atención ambulatoria, se invitó al paciente a marcar en la escala el número que representa mejor la intensidad de su dolor, tanto antes de llevar a cabo el tratamiento de infiltración y a +1 semana a partir de la infiltración. Por lo tanto, era posible controlar las variaciones en la intensidad del dolor después del tratamiento. Además, los pacientes rellenaron el cuestionario del Índice de Discapacidad de Oswestry (ODI), que investiga la influencia que tiene la sintomatología dolorosa en relación con la realización de las actividades diarias (Figura 3). El ODI representa una de las medidas más específicas con respecto al control de las patologías del raquis. Para el estudio, se usó la versión 2.1 italiana, que consiste en nueve preguntas (afirmaciones) relacionados con: intensidad del dolor, cuidado personal, capacidad para levantar pesos, resistencia al caminar, capacidad para mantener una posición sentada (tiempo), capacidad para mantener la posición de pie (tiempo), interrupción del sueño debido al dolor, vida social, viajes. Cada pregunta tenía seis respuestas posibles, para un máximo de 5 puntos por pregunta. A la primera respuesta se le asignó una puntuación igual a 0, a la segunda uno igual a 1, y así sucesivamente hasta la sexta respuesta que sería igual a 5. La puntuación se calcula como sigue a continuación:
PUNTUACIÓN TOTAL/(5 x 9) x 100.

Por otra parte, todos los pacientes se evaluaron mediante criterios de Odom (Tabla 1), que definen, en base a la mejora funcional, el resultado del procedimiento llevado a cabo como: *Excelente* (Alivio total de los síntomas antes del procedimiento; alivio de los hallazgos anómalos), *Bueno* (Permanencia mínima de los síntomas antes del procedimiento; hallazgos anómalos sin cambios o mejorados) *Regular* (Mejora de los síntomas antes del procedimiento; otros signos sin cambios o ligeramente mejorados), o *Malo* (Signos y síntomas sin cambios o que empeoran).

A partir de la evaluación de los datos, se supo que el dolor antes del procedimiento (cuantificado con escalas visuo-analógicas NRS) fue como promedio de 7,0 en una posición sentada, 7,36 de pie y 6,64 en posición horizontal (Fig. 3). Después del procedimiento, se observó una disminución significativa de los valores medios, respectivamente, a 5,55 (P = 0,002), 5,73 (P = 0,01) y 4,82 (P = 0,001). El índice de discapacidad vinculado a patologías del raquis lumbosacro se midió con el Índice de Discapacidad Oswestry (ODI), que como promedio fue de un 52,18 % antes

del procedimiento a un 41,64 % (P = 0,05) después del procedimiento (Fig. 4). La mejora funcional, registrada por el paciente respondiendo a las 9 preguntas planteadas, mostró una tendencia de mejora de la puntuación cuando el procedimiento de infiltración se repitió más de una vez.

- 5 De los 11 pacientes, los criterios de Odom (Tabla 1) demostraron resultados "Buenos" en 7 pacientes (63,6 %), y resultados "Regulares" en 4 pacientes (36,4 %). No se detectaron resultados "Excelentes", pero por otra parte, en esta categoría de pacientes no se esperaban a priori. Sin embargo, hay que destacar que no hubo resultados "Malos", es decir, sin resultado con signos y síntomas sin cambios.

Tabla 1: Variación de los criterios de Odom después del procedimiento: en 11 pacientes con FBSS, todos percibieron una mejora de la sintomatología del dolor lumbar; 7 de ellos con una persistencia mínima de síntomas antes del procedimiento y 4 con mejora de los síntomas. Al mismo tiempo, después del procedimiento, ningún paciente presentó síntomas sin cambios ni que empeoran.

Tabla 1: Criterios de Odom en el sujeto de estudio de la población		
0	Excelente	<i>Alivio total de los síntomas antes del procedimiento; alivio de hallazgos anómalos</i>
7	Bueno	<i>Persistencia mínima de los síntomas antes del procedimiento; hallazgos anómalos sin cambiar o mejorados</i>
4	Regular	<i>Mejora de los síntomas antes del procedimiento; otros signos sin cambiar o ligeramente mejorados</i>
0	Malo	<i>Signos y síntomas sin cambiar o que empeoran</i>

10

REFERENCIAS

Denaro *et al.* Eur Spine J (2008) 17: 1752-1756 Effectiveness of a mucolytic agent as a local adjuvant in revision lumbar spine surgery.

15

Borg *et al.* Pain (1994) 58: 273-276 Hyaluronidase in the management of pain due to post-laminectomy scar tissue.

REIVINDICACIONES

1. 2-Mercaptoetano sulfonato sódico para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar.
- 5 2. 2-Mercaptoetano sulfonato sódico de acuerdo con la reivindicación 1 para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar asociado con el Síndrome de Cirugía Fallida de Espalda.
- 10 3. 2-Mercaptoetano sulfonato sódico de acuerdo con la reivindicación 1 para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar asociado con una patología seleccionada entre el grupo que consiste en dolor de la espalda baja agudo o crónico, dolor lumbociático o dolor crural debido a hernia de disco vertebral, lesiones tumorales, radiculopatías metabólicas o post-radioterapia.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende 2-mercaptoetano sulfonato sódico y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o excipientes, para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar.
- 20 5. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación precedente para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar asociado con el Síndrome de Cirugía Fallida de Espalda.
- 25 6. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 para uso epidural en el tratamiento del dolor lumbar asociado con una patología seleccionada entre el grupo que consiste en dolor de la espalda baja agudo o crónico, dolor lumbociático o dolor crural debido a hernia de disco vertebral, lesiones tumorales, radiculopatías metabólicas o post-radioterapia.
- 30 7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en forma de una solución.
- 35 8. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación precedente, en la que el 2-mercaptoetano sulfonato sódico está en una concentración comprendida entre 1 y 500 mg/ml.
- 40 9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación precedente, en la que el 2-mercaptoetano sulfonato sódico está en una concentración comprendida entre 50 y 100 mg/ml.
- 45 10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9 en la que dicho vehículo se selecciona entre el grupo que consiste en citrato sódico y fosfato cálcico.
11. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en la que dicho diluyente es una solución salina estéril o agua para preparaciones inyectables.
12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en la que dicho excipiente es edetato sódico.
13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12 en la que el 2-mercaptoetano sulfonato sódico está comprendido entre 50-100 mg por unidad de dosificación.
14. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, contenida en una jeringa para inyecciones epidurales.

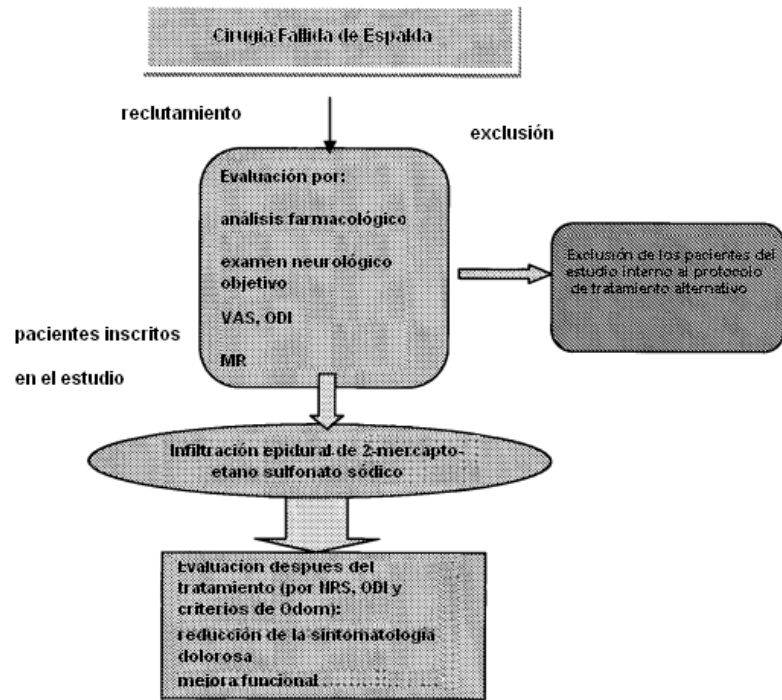


Fig. 1

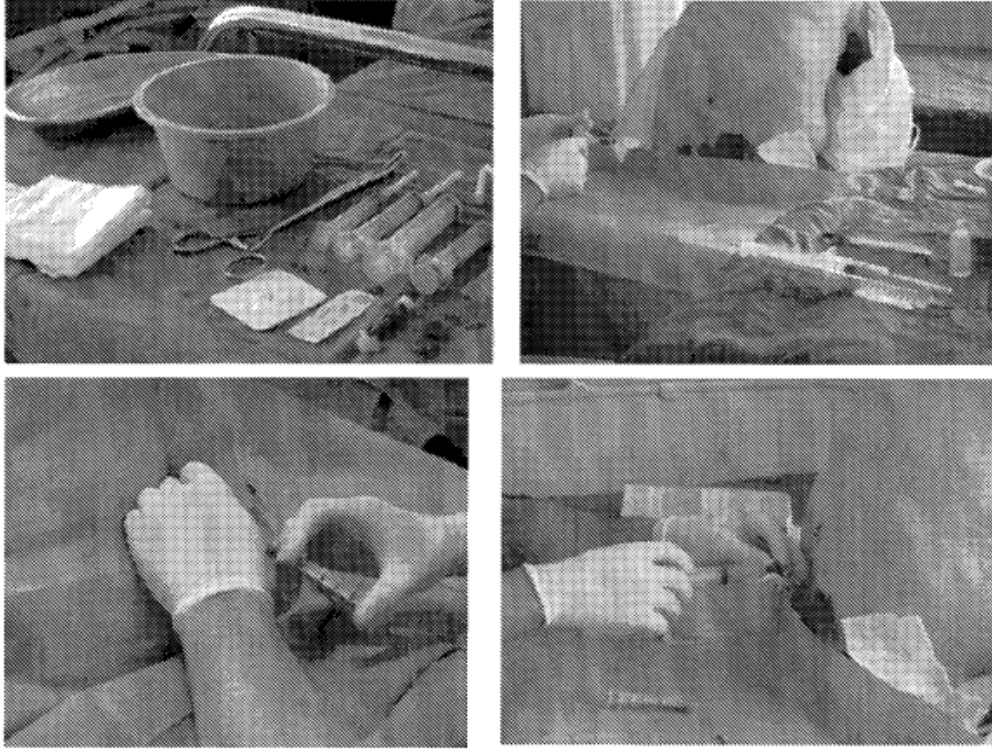


Fig. 2

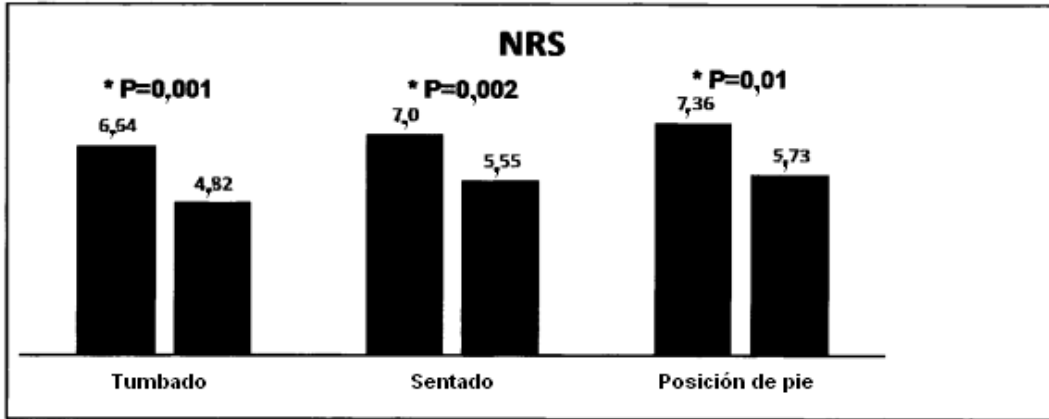


Fig. 3

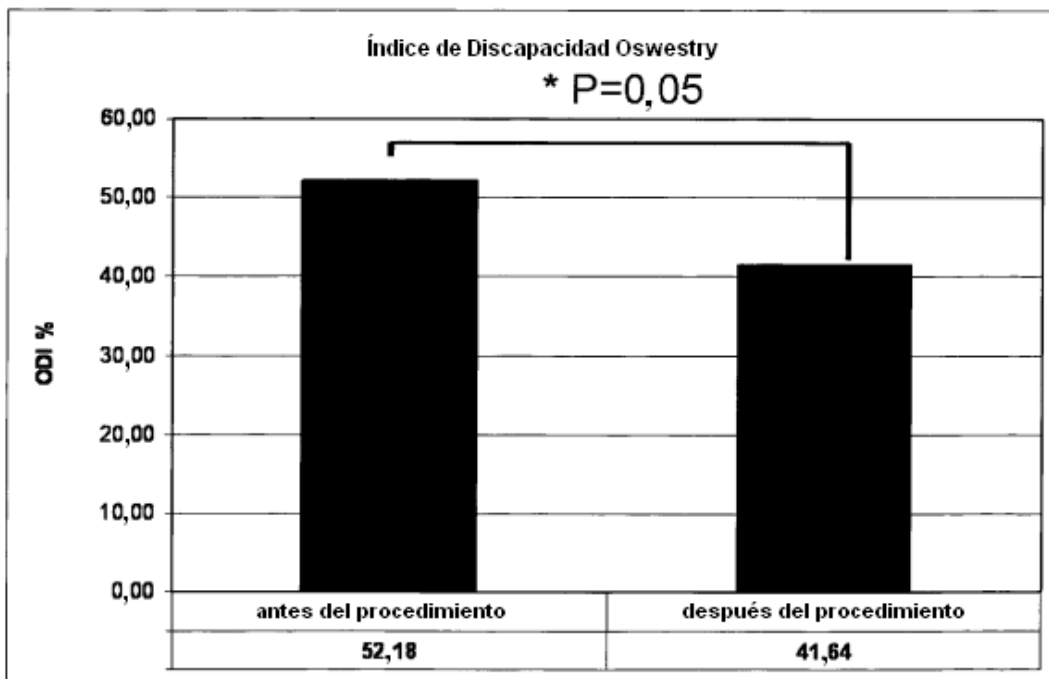


Fig. 4