

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 128**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/738 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2010 E 10808087 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2465512**

54 Título: **Composición farmacéutica para suprimir el dolor**

30 Prioridad:

13.08.2009 JP 2009187899

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

02.06.2015

73 Titular/es:

**SEIKAGAKU CORPORATION (100.0%)
6-1, Marunouchi 1-chome
Chiyoda-kuTokyo 100-0005, JP**

72 Inventor/es:

**HOSOKAWA, HIROYUKI;
LIM, SOOYEOL y
TAKAMURA, JUNKO**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 537 128 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

Composición farmacéutica para suprimir el dolor

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a una composición farmacéutica para aliviar el dolor en la enfermedad articular que comprende un ácido hialurónico reticulado y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 **Antecedentes de la técnica**

En la sociedad moderna en envejecimiento, la osteoartritis (denominada a continuación en el presente documento OA), que es un dolor articular y un trastorno funcional atribuible a degeneración articular, es la enfermedad articular más común en todo el mundo, y es una de las principales causas de discapacidad en la vida diaria de los ancianos.

15 Actualmente, los tratamientos de OA incluyen, por ejemplo, un tratamiento mediante administración oral de fármaco analgésico tal como fármaco antiinflamatorio no esteroideo, que se usa ampliamente para diversos dolores, y un tratamiento mediante administración intraarticular de disolución de ácido hialurónico.

20 El primer tratamiento es una terapia sintomática para aliviar el dolor articular con el uso de un medicamento sintético que tiene efectos analgésicos agudos.

25 Por otro lado, el segundo tratamiento es una terapia para tratar la enfermedad articular, que es una función articular alterada atribuible a la reducción del líquido sinovial y a la degeneración del cartílago articular, mediante acción lubricante, acción de absorción de impactos, acción de mejora del metabolismo del cartílago y acción de alivio del dolor articular, que presenta el ácido hialurónico.

A continuación en el presente documento, el ácido hialurónico o un grupo derivado del mismo puede denominarse HA.

30 Actualmente, las formulaciones intraarticulares que usan ácido hialurónico y derivado del mismo (denominado a continuación en el presente documento producto de IA-HA) están disponibles comercialmente como productos formados a partir de una disolución de hialuronato de sodio, y productos formados a partir de una disolución de un derivado de ácido hialurónico reticulado. Los ejemplos de los productos de IA-HA formados a partir de una disolución de hialuronato de sodio incluyen ARTZ (marca comercial registrada), SYNVISIC (marca comercial registrada), HYALGAN (marca comercial registrada) y ORTHOVISC (marca comercial registrada). Los ejemplos del producto de IA-HA formado a partir de una disolución de un derivado de ácido hialurónico reticulado incluyen SYNVISIC (marca comercial registrada) y DUROLANE (marca comercial registrada). SYNVISIC (marca comercial registrada) está compuesto por un derivado de ácido hialurónico reticulado con un enlace covalente por una pequeña cantidad de aldehído, y un derivado de ácido hialurónico preparado mediante reticulación adicional del derivado por divinilsulfona. DUROLANE (marca comercial registrada) es un agente protector de articulaciones reticulado con epoxi (véase la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0148755).

45 Estos productos de IA-HA se administran básicamente cada de 1 a 2 semanas para obtener los efectos terapéuticos deseados (véanse "The Journal of Rheumatology" 2004, 31: 4, págs. 775-782; y "Current Medical Research and Opinion" 11: 205-213, 1988). Puesto que el ácido hialurónico tiene viscoelasticidad, la administración intraarticular de estos productos de IA-HA se realiza con el uso de una aguja de inyección más gruesa que la de inyecciones habituales. Por tanto, la administración intraarticular de estos productos de IA-HA da la sensación de más invasión y dolor por punción que la administración de inyecciones habituales, y la administración de estos productos de IA-HA en el periodo de tratamiento individual se limita a 5 veces en principio en Japón. Sin embargo, los productos convencionales requieren administraciones continuas cada semana, lo que puede llegar a ser una gran carga para los pacientes que residen en un lugar lejano del hospital o los que tienen dificultades para realizar visitas semanales debido al trabajo de los pacientes. Por consiguiente, se buscan productos que requieran administraciones con menor frecuencia y que muestren efectos terapéuticos equivalentes a o mejores que los de los productos de IA-HA convencionales.

60 Recientemente, Chevalier *et al.* notificaron un producto (SYNVISC-ONE (marca comercial)) que es un nuevo régimen que usa SYNVISIC (marca comercial registrada) y permite una inyección individual con un aumento de la dosificación de hasta tres veces la dosificación habitual (2 ml) de productos convencionales. Según el informe, se cree que los efectos terapéuticos duran 26 semanas tras una administración individual (véase "ARD Online First", publicado el 19 de marzo de 2009 como 10. 1136/ard. 2008. 094623; también publicado como ARD, 2009, vol. 69, págs. 113-119). Sin embargo, tales efectos terapéuticos son sólo el resultado de la administración individual con tres veces la dosis (6 ml) del producto convencional. Además, existe también el inconveniente de que la carga para los pacientes aumenta por la inyección intraarticular de dosis triple en una administración en comparación con el producto convencional.

65

El documento EP 1 905 456 A1 describe un gel de ácido hialurónico fotorreticulado en el que se introduce un fármaco a través de un enlace covalente. El gel derivado de ácido hialurónico fotorreticulado con fármaco introducido puede extruirse mediante una aguja de inyección de 20 a 25 de calibre con una presión de 0,5 a 5 kg/cm².

5 Se mencionó un informe anual por el titular ("R&D Activities", 2006) durante la tramitación de esta patente como documento D3 (XP-002689774) y explica que Gel-200 entró directamente en ensayos clínicos en fase III en los EE.UU. y presenta alta viscoelasticidad, lo que permite que permanezca en la cavidad articular de la rodilla durante largos periodos.

10 El documento JP 6-073102 A (véase también el documento US 5.763.504) describe derivados de glucosaminoglucano (GAG) fotocurables y glucosaminoglucanos reticulados que se notifica que son altamente seguros y biocompatibles. Los derivados de GAG fotocurables comprenden un glucosaminoglucano y un compuesto fotorreactivo unido al mismo y pueden producirse, por ejemplo, sometiendo grupos hidroxilo o carboxilo del glucosaminoglucano a reacción de esterificación o reacción de amidación.

15 El documento JP 8-143604 A (véase también el documento US 6.025.444) describe un derivado de ácido cinámico fotodimerizable, un derivado de polisacárido-ácido cinámico fotorreticulado y un derivado de polisacárido-ácido cinámico reticulado. El derivado de ácido cinámico y el derivado de polisacárido-ácido cinámico son compuestos altamente fotorreactivos de modo que con la exposición a UV, el derivado de ácido cinámico experimenta una
20 reacción de reticulación intermolecular (reacción de fotodimerización) para formar un anillo de ciclobutano, permitiendo por tanto la producción de un derivado de polisacárido-ácido cinámico reticulado insoluble a partir de dicho derivado de polisacárido-ácido cinámico.

25 El documento JP 11-512778 A (véase también el documento US 6.031.017) describe un gel de ácido hialurónico reticulado fotocurado, que tiene un módulo de almacenamiento (G') de desde 50 hasta 1500 Pa, un módulo de pérdida (G'') de desde 10 hasta 300 Pa y una tangente delta (G''/G') de desde 0,1 hasta 0,8 en viscoelasticidad dinámica a una frecuencia de 10 Hz. El gel es un hidrogel obtenido mediante irradiación con rayos ultravioleta de un derivado de ácido hialurónico fotorreactivo en el que se une químicamente un grupo de reticulación fotorreactivo a un grupo funcional del ácido hialurónico y reticulación de grupos de reticulación fotorreactivos mutuos.

30 Larsen *et al.* comentan la biocompatibilidad de polímeros de hilano en diversos compartimentos tisulares y notifican que estos materiales proporcionan matrices intercelulares biológica y físicamente compatibles que son útiles en una variedad de aplicaciones médicas, incluyendo su uso como herramientas viscoquirúrgicas y viscoprotectoras y como implantes y dispositivos de viscosuplementación (MRS Proceedings, 1995, vol. 394, págs. 149-153).

35 Además, el documento de publicación internacional n.º WO 2008/069348 notifica un agente terapéutico para una enfermedad articular para administración intraarticular mediante un derivado de ácido hialurónico fotorreticulado, que es una forma reticulada diferente de la de los ácidos hialurónicos reticulados disponibles comercialmente, y tiene efectos duraderos con una administración individual. Sin embargo, no hay ninguna sugerencia o descripción específica referente a la durabilidad a plazo ultra largo en el tratamiento de OA en seres humanos.

40 Además, los productos de IA-HA se centran en la potenciación a largo plazo de la QOL (*quality of life*, calidad de vida) del paciente mejorando las funciones articulares globales, y apenas se espera que tengan efectos analgésicos de acción rápida tal como se espera en, por ejemplo, fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (véanse "The Journal of Rheumatology" 2004, 31: 4, págs. 775-782; "Osteoarthritis and Cartilage" (2004) 12, 642-649; "ARD Online First", publicado el 19 de marzo de 2009 como 10. 1136/ard. 2008. 094623; "Arthritis & Rheumatism", vol. 43, n.º 9, págs. 1905-1915 (2000)).

45 Tal como se describió anteriormente, existen varios productos de IA-HA, pero no hay ningún informe de una formulación intraarticular que muestre efectos con una administración individual equivalentes a o mejores que los efectos mostrados con administraciones múltiples de cualquiera de los productos de IA-HA convencionales, sin un aumento de la dosificación individual, y durante un largo periodo, particularmente más de medio año desde el punto de vista de la invasión.

50 En consecuencia, se desean productos que puedan tener un comienzo temprano de efectos analgésicos relevantes, con una frecuencia de administración inferior y una dosificación menor de una administración individual en lo posible, y que muestren efectos terapéuticos equivalente a o mejores que productos de IA-HA convencionales.

60 Sumario de la invención

60 Problemas que van a solucionarse mediante la invención

65 Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación intraarticular que ejerza efectos analgésicos rápidos tras su administración, y que muestre efectos duraderos extremadamente largos para la enfermedad articular humana con sólo una administración individual en vez de múltiples administraciones, en la que la dosificación de la administración individual permanezca sustancialmente sin cambios con respecto a la dosificación

de la administración individual de los productos de IA-HA convencionales que se administran con múltiples administraciones, y similares.

Medios para solucionar los problemas

5 Los inventores de la presente invención han estudiado con seriedad cómo solucionar los problemas anteriores, y como resultado, encontraron que cuando se usa un ácido hialurónico reticulado que tiene un aminoalcohol de cadena corta como espaciador, muestra efectos de alivio del dolor tempranos mientras que productos de IA-HA convencionales no muestran tales efectos de alivio del dolor tempranos. Además, los inventores han encontrado que tal producto muestra efectos duraderos extremadamente largos, por ejemplo, de más de medio año para una enfermedad articular humana con sólo una administración individual de una dosificación que permanece casi sin cambios con respecto a la dosificación individual de los productos de IA-HA convencionales que se administran con múltiples administraciones, mediante lo cual se completó la invención.

15 Según un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica para aliviar el dolor en una enfermedad articular incluye un ácido hialurónico y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que el ácido hialurónico se reticula mediante ciclación de un doble enlace en un resto de un ácido cinámico en un ácido hialurónico parcialmente amidado representado por la fórmula (1):

20 $[\text{Ar-CH=CH-COO-(CH}_2)_n\text{-NH-}]_m\text{-HA (1)}$

para formar un anillo de ciclobutano, en la que Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, n representa un número entero de 2 ó 3, HA representa un residuo de carboxilo de un ácido hialurónico, y m representa la razón de amidación del ácido hialurónico con respecto al grupo carboxilo total y representa del 3 al 50% en relación con el grupo carboxilo total.

El contenido del ácido hialurónico reticulado en esta composición farmacéutica es preferiblemente del 0,5 al 3,0% en peso por volumen en relación con el producto total.

30 Además, esta composición farmacéutica está en una preparación de dosis individual y se administra en un intervalo de administración de 13 semanas o más.

Además, esta composición farmacéutica se usa preferiblemente para lograr efectos duraderos de hasta al menos 13 semanas, más preferiblemente para lograr efectos duraderos de hasta al menos 26 semanas.

35 La presente invención se describirá más específicamente a continuación.

(1) Una composición farmacéutica para su uso en el alivio del dolor en una enfermedad articular humana, que comprende:

40 un ácido hialurónico que se reticula mediante ciclación de un doble enlace en un resto de un ácido cinámico en un ácido hialurónico parcialmente amidado representado por la fórmula (1), para formar un anillo de ciclobutano,

$[\text{Ar-CH=CH-COO-(CH}_2)_n\text{-NH-}]_m\text{-HA (1)}$

45 en la que Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, n representa un número entero de 2 ó 3, HA representa un residuo de carboxilo del ácido hialurónico, y m representa la razón de amidación del ácido hialurónico con respecto al total del grupo carboxilo y es del 3% al 50% en relación con el grupo carboxilo total; y

50 un portador farmacéuticamente aceptable,

en la que la composición farmacéutica es un producto para inyección,

55 en la que una dosificación individual del producto para inyección es de 2 a 3 ml; y

en la que la composición farmacéutica es una preparación de dosis individual, y se administra en un intervalo de administración de 13 semanas o más.

60 (2) La composición farmacéutica para su uso según (1), en la que la articulación es una articulación de la rodilla y el peso del ácido hialurónico para administración individual a la articulación de la rodilla está en el intervalo de 25 a 35 mg por paciente adulto.

(3) La composición farmacéutica para su uso según (2), en la que el peso del ácido hialurónico para administración individual a la articulación de la rodilla es de 30 mg por paciente adulto.

65

(4) La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de (1) a (3), en la que el contenido del ácido hialurónico reticulado es del 0,5 al 3,0% en peso por volumen en relación con el total del producto.

5 (5) La composición farmacéutica para su uso según (4), en la que el contenido del ácido hialurónico reticulado es del 1,0% en peso por volumen en relación con el total del producto.

(6) La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de (1) a (5), en la que la composición farmacéutica se usa para lograr efectos duraderos de hasta al menos 13 semanas.

10 (7) La composición farmacéutica para su uso según (6), en la que la composición farmacéutica se usa para lograr efectos duraderos de hasta al menos 26 semanas.

Efectos de la invención

15 La presente invención proporciona un producto de ácido hialurónico que tiene un comienzo temprano de los efectos de mejora para el dolor en enfermedad articular. Además, la presente invención proporciona una preparación de dosis individual cuya dosificación es sustancialmente la misma que la de la preparación convencional. La composición farmacéutica de la invención muestra un efecto de mejora del dolor rápido tras la administración. Puesto que esta eficacia rápida no se observa en los productos de IA-HA convencionales, existe la posibilidad de
20 que el principio activo de la invención tenga mecanismos diferentes de los de los productos de IA-HA convencionales. En otras palabras, se ha encontrado por primera vez en la invención que el ácido hialurónico reticulado usado en la invención tiene tal potencial.

25 Además, la composición farmacéutica de la invención muestra efectos duraderos extremadamente largos para enfermedad articular humana simplemente con sólo una administración individual de una dosis que permanece casi sin cambios con respecto a la dosificación individual de productos de IA-HA convencionales, que requieren múltiples administraciones. El tratamiento se completa con una administración individual sin un aumento de la carga de inyección para los pacientes, y por tanto el riesgo de infecciones por microorganismos en el momento de la inyección disminuye, y los pacientes también se ven aliviados del dolor por punciones múltiples. Además, tales
30 efectos son duraderos durante un periodo extremadamente largo, dando como resultado el alivio de las cargas de las visitas al hospital y los costes médicos para los pacientes. Además, el intervalo de administración puede ser extremadamente prolongado, de modo que permite tratamientos continuos mediante los productos de IA-HA.

35 Además, la composición farmacéutica de la invención presenta menos efectos secundarios, y se prefiere particularmente como composición farmacéutica.

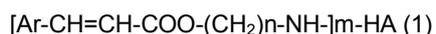
Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es un diagrama que ilustra los efectos de alivio del dolor desde 1 semana hasta 13 semanas tras la administración para el grupo de derivado de ácido hialurónico reticulado y el grupo de PBS. El eje horizontal representa las semanas tras la administración, y el eje vertical representa la diferencia (mm) entre el valor de referencia antes de la administración (nivel inicial) y el valor de VAS en cada semana. Las líneas verticales en el diagrama que se extienden hacia arriba y hacia abajo del gráfico a 1, 3, 6, 9 y 13 semanas representan la desviación estándar. Las marcas "•" representan los resultados del grupo de derivado de ácido hialurónico reticulado, y las
45 marcas "■" representan los resultados del grupo de PBS.

Modo para llevar a cabo la invención

50 <1> Principio activo

El principio activo de la invención es un ácido hialurónico que se reticula mediante ciclación de un doble enlace en el resto de un ácido cinámico en un ácido hialurónico parcialmente amidado representado por la siguiente fórmula (1);



(en la que Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, n representa un número entero de 2 ó 3, HA representa un residuo de carboxilo del ácido hialurónico, y m representa la razón de amidación del ácido hialurónico con respecto al grupo carboxilo total y representa del 3 al 50% en relación con el grupo carboxilo total), para formar un anillo de ciclobutano. A continuación en el presente documento, este compuesto se denomina "derivado de HA
60 reticulado".

El HA que compone este derivado de HA reticulado no está particularmente limitado siempre que tenga una unidad de disacárido como unidad constituyente, en la que se unen N-acetil-D-glucosamina y ácidos D-glucurónicos entre sí con un enlace β 1,3, y es glucosaminoglucano constituido por enlaces repetitivos de tales unidades de disacárido mediante un enlace β 1,4. Además, el HA puede estar libre de formación de una sal, o puede formar una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 Ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables del HA incluyen sales de iones de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de iones de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio, sales con una base inorgánica tal como sales de amonio, y sales con una base orgánica tal como dietanolamina, ciclohexilamina y un aminoácido. Un ejemplo más preferible de la sal del HA son sales de iones de metales alcalinos. Un ejemplo particularmente preferible es una sal de ión de sodio.
- 10 El HA puede ser cualquiera de los que se derivan de productos naturales obtenidos mediante extracción de una parte de organismos vivos tales como cresta de gallo, cordón umbilical, cartílago y piel; los que se sintetizan químicamente; o los que se producen mediante procedimientos de cultivo o de ingeniería genética usando microorganismos tales como levaduras. Puesto que el derivado de HA reticulado de la invención se administra a un organismo vivo, el derivado de HA reticulado es preferiblemente HA de alta pureza que casi no contiene sustancias, cuya incorporación no es farmacéuticamente aceptable.
- 15 El peso molecular promedio en peso del HA no está particularmente limitado y es, por ejemplo, de 10000 a 5000000. El peso molecular promedio en peso del HA es preferiblemente de 200000 a 3000000, y más preferiblemente de 500000 a 2500000.
- 20 En el derivado de HA reticulado, existe como premisa una sustancia en la que un grupo carboxilo en tal HA y un éster aminoalquílico del ácido cinámico están unidos mediante amida entre sí (denominado a continuación en el presente documento "derivado de HA fotorreactivo"). Tales sustancias se reticulan entre sí intermolecular y/o intramolecularmente formando un anillo de ciclobutano en el resto del doble enlace del residuo de éster aminoalquílico del ácido cinámico.
- 25 En la fórmula (1), n representa la longitud del resto alquileo en el éster aminoalquílico del ácido cinámico, y es preferiblemente 2 ó 3. En otras palabras, el carbono está presente preferiblemente en el número de 2 ó 3, y tiene particularmente una estructura lineal. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo etileno o un grupo trimetileno. Los ejemplos del éster del ácido cinámico en la invención incluyen un éster 2-aminoalílico del ácido cinámico y un éster 3-aminoalílico del ácido cinámico. Un ejemplo preferible del éster del ácido cinámico es éster 3-aminoalílico del ácido cinámico. En la descripción a continuación, el éster 3-aminoalílico del ácido cinámico se denomina de manera abreviada éster aminoalílico del ácido cinámico, y la explicación se facilitará basándose en eso. Se entenderá fácilmente que puede usarse éster aminoalílico del ácido cinámico en lugar del éster aminoalílico del ácido cinámico que se explicará a continuación.
- 30 El derivado de HA fotorreactivo puede fabricarse permitiendo que el grupo amino derivado de aminopropanol, que compone el éster aminoalílico del ácido cinámico, se una al grupo carboxilo del HA mediante el enlace amida.
- 35 Tal éster aminoalílico del ácido cinámico es un compuesto de éster en el que el grupo carboxilo de un ácido cinámico y el grupo hidroxilo de 3-aminoopropanol se unen entre sí mediante el enlace éster. Este éster aminoalílico del ácido cinámico puede formar un anillo de ciclobutano permitiendo que los grupos vinileno, que presenta el ácido cinámico, se unan entre sí. El grupo vinileno que presenta el ácido cinámico tiene la propiedad de provocar una reacción de fotodimerización o una reacción de fotopolimerización mediante irradiación con luz (ultravioleta). Por tanto, el anillo de ciclobutano se forma a partir de dos grupos vinileno mediante irradiación con luz. Además, el ácido cinámico que compone el éster 3-aminoalílico del ácido cinámico puede ser un ácido cinámico sustituido que tiene un sustituyente.
- 40 Ar en la fórmula (1) representa un fenilo opcionalmente sustituido. Cuando Ar en la fórmula (1) es un grupo fenilo que no tiene ningún sustituyente, el compuesto de la fórmula (1) es un éster del ácido cinámico. En cambio, cuando Ar es un grupo fenilo que tiene un sustituyente, es un éster del ácido cinámico sustituido. Los ejemplos de tal sustituyente, que reemplaza a cualesquiera de uno o dos hidrógenos en el anillo de benceno del ácido cinámico incluyen un grupo alquilo inferior lineal o ramificado C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similares), un grupo alcoxilo inferior lineal o ramificado C₁₋₈ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo y similares), un grupo amino opcionalmente sustituido con el grupo alquilo, un grupo hidroxilo, un halógeno y similares.
- 45 Todos los grupos carboxilo en el HA en el derivado de HA fotorreactivo no están necesariamente unidos por amida al éster aminoalílico del ácido cinámico, sino que sólo algunos de los grupos carboxilo pueden estar unidos por amida al éster aminoalílico del ácido cinámico.
- 50 m en la fórmula (1) representa la razón (%) del enlace amida al éster aminoalílico del ácido cinámico, con respecto al grupo carboxilo total de HA. A continuación en el presente documento, la razón m del grupo carboxilo, que forma el enlace amida, con respecto al grupo carboxilo total presente en HA se denomina "grado de sustitución" (DS, *degree of substitution*). El DS se calcula con la razón de introducción (%) del residuo de éster aminoalílico del ácido cinámico por unidad de disacárido que constituye HA. Por ejemplo, el DS del derivado de HA fotorreactivo en el que se introduce un residuo de éster aminoalílico del ácido cinámico por unidad de disacárido constituyente,
- 55
- 60
- 65

o el DS del derivado de HA fotorreactivo en el que se introduce un residuo de éster aminopropílico del ácido cinámico por 200 unidades de sacárido constituyentes, son del 100% y el 1%, respectivamente.

5 El DS en el derivado de HA fotorreactivo en la invención, es decir, la razón m, no está particularmente limitado, sino que es preferiblemente del 3% al 50%, más preferiblemente del 5% al 30%, y de manera adicional más preferiblemente del 10% al 25%.

10 El derivado de HA reticulado usado en la invención puede fabricarse según métodos descritos en las publicaciones de solicitud japonesa abierta a consulta por el público (JP-A) n.º 2002-249501 y el documento de publicación de patente internacional n.º WO 2008/069348.

15 El método de fabricación no está particularmente limitado siempre que se prepare un éster aminopropílico del ácido cinámico y HA unidos químicamente entre sí mediante el enlace amida. Los ejemplos del método incluyen un método de uso de un agente de condensación soluble en agua tal como carbodiimida soluble en agua (por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI·HCl) y meto-p-toluenosulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida; un método de uso de un adyuvante de condensación tal como N-hidroxisuccinimida (HOSu) y N-hidroxibenzotriazol (HOBt) con el agente de condensación anterior; un método de uso de un agente de condensación tal como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM); un método de esterificación activa; y un método de anhídrido de ácido.

20 El derivado de HA fotorreactivo puede prepararse haciendo que ácido cinámico y aminopropanol (por ejemplo, 3-aminopropanol, que es el mismo a continuación) reaccionen entre sí de antemano con el fin de preparar un éster aminopropílico del ácido cinámico (por ejemplo, éster 3-aminopropílico del ácido cinámico, que es el mismo a continuación), y posteriormente haciendo que el grupo amino del éster aminopropílico del ácido cinámico preparado y el grupo carboxilo del HA se unan entre sí mediante el enlace amida. Alternativamente, el derivado de HA fotorreactivo puede prepararse haciendo que el grupo amino de aminopropanol y el grupo carboxilo de HA se unan entre sí mediante el enlace amino con el fin de preparar HA con aminopropanol introducido, y luego haciendo que el grupo carboxilo de ácido cinámico y el grupo hidroxilo derivado de aminopropanol en el HA con aminopropanol introducido preparado se unan entre sí mediante el enlace éster.

25 El derivado de HA reticulado es un compuesto en el que los derivados de HA fotorreactivos descritos anteriormente se unen entre sí formando un anillo de ciclobutano en el resto de doble enlace del residuo de éster propílico del ácido cinámico existente en tal derivado.

35 El método de formación de un anillo de ciclobutano en el resto de doble enlace de tal residuo de éster propílico del ácido cinámico no está particularmente limitado y es, por ejemplo, un método de aplicación de irradiación con luz a una disolución del derivado de HA fotorreactivo en las condiciones en las que tales residuos de éster propílico del ácido cinámico provocan fotodimerización o fotopolimerización entre sí. Con respecto a la irradiación con luz, el tipo, la longitud de onda, y similares de la luz no están particularmente limitados si la luz puede provocar una fotorreacción con el residuo de éster propílico del ácido cinámico sin escisión del enlace glicosídico de HA. La luz es, por ejemplo, los rayos ultravioletas que tienen una longitud de onda de 200 a 400 nm. La intensidad de la luz de irradiación puede seleccionarse adecuadamente dependiendo de las propiedades demandadas por el derivado de HA reticulado. El dispositivo de iluminación con luz es preferiblemente una lámpara ultravioleta, una lámpara de mercurio de alta presión o una lámpara de haluro de metal o similar. Si es necesario, se elimina preferiblemente la longitud de onda innecesaria de la luz con, por ejemplo, un filtro de corte y similares, de la fuente de luz.

45 Con respecto al derivado de HA reticulado, no es necesario que todos los restos de doble enlace del residuo de éster propílico del ácido cinámico en el derivado de HA fotorreactivo se unan para formar anillos de ciclobutano, sino que sólo algunos de los restos pueden unirse para formar anillos de ciclobutano.

50 A continuación en el presente documento, en el derivado de HA reticulado, la razón (%) de los residuos de éster propílico del ácido cinámico que contribuyen a la formación de las estructuras de anillo de ciclobutano, con respecto a los residuos de éster propílico del ácido cinámico que están presentes en el derivado de HA fotorreactivo, se denomina "grado de reticulación". Por ejemplo, si se dimerizan 20 residuos de éster propílico del ácido cinámico (monómero) en el derivado de HA fotorreactivo en el que se introducen 100 residuos de éster propílico del ácido cinámico, se producen 10 dímeros, y el grado de reticulación es del 20%.

55 El grado de reticulación en el derivado de HA reticulado usado en la invención no está particularmente limitado, sino que es preferiblemente del 5% al 40%, más preferiblemente del 7% al 35%, y de manera adicional preferiblemente del 10% al 30%.

60 Cuando la formación de los anillos de ciclobutano se realiza mediante reticulación basándose en la irradiación con luz, la concentración de la disolución de reacción en la realización de la reticulación es preferiblemente del 0,5% al 3,0%, más preferiblemente del 0,7% al 2%.

65

El derivado de HA reticulado puede estar libre, sin formación de una sal, o puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del derivado de HA reticulado incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio sales y sales de calcio.

5 <2> El contenido del derivado de HA reticulado de la invención

El derivado de HA reticulado tiene una estructura de malla tridimensional. Por tanto, una disolución en la que el derivado de HA reticulado se disuelve en un medio acuoso tiene una propiedad física de hidrogel que tiene viscoelasticidad, y particularmente, presenta una viscoelasticidad más alta que la que presenta una disolución de hialuronato de sodio preparada en las misma concentración.

El contenido del derivado de HA reticulado en la composición farmacéutica de la invención es preferiblemente del 0,5 al 3,0% en peso por volumen, más preferiblemente del 0,7 al 2,0% en peso por volumen, y más preferiblemente del 1,0% en peso por volumen.

La composición farmacéutica de la invención puede formularse en diversas formas farmacéuticas, pero habitualmente se formula preferiblemente en un producto para inyección que es una formulación líquida para inyección.

El contenido tal como se describió anteriormente permite que la inyección de la invención tenga una fluidez adecuada para administración intraarticular usando una jeringa con una aguja de inyección, y que pase a través de la aguja de inyección de calibre 18 a calibre 25. Por consiguiente, se permite que la composición farmacéutica de la invención se use como producto para inyección de administración intraarticular (composición para inyección).

25 <3> Dosificación y similares de la composición farmacéutica de la invención

La composición farmacéutica de la invención se administra a la articulación, particularmente a la articulación de la rodilla de seres humanos. Por ejemplo, en el caso de una administración individual a la articulación de la rodilla, la composición farmacéutica se administra en una dosificación de 2 a 3 ml. La composición farmacéutica de la invención puede administrarse en la misma dosificación, o casi la misma dosificación que la dosificación individual de los productos de IA-HA convencionales para múltiples administraciones.

Además, con respecto a la administración individual a la articulación de la rodilla, la dosificación (volumen de la disolución) de la composición farmacéutica puede reducirse adicionalmente de manera que el peso del derivado de HA fotorreactivo esté en el intervalo de 15 a 60 mg, preferiblemente en el intervalo de 25 a 35 mg y de manera particularmente preferible 30 mg por paciente adulto (de 50 a 70 kg).

La composición farmacéutica de la invención puede administrarse en un intervalo de administración de 1 semana o más, de manera similar a los productos de IA-HA convencionales. La composición farmacéutica de la invención tiene un comienzo temprano de la acción de alivio del dolor, y los efectos son duraderos durante un periodo largo, y por tanto el intervalo de administración puede alargarse en comparación con los productos de IA-HA convencionales. La composición farmacéutica de la invención tiene acciones duraderas de hasta 13 semanas o más, y más específicamente de desde 13 hasta 26 semanas. A partir de esto, el intervalo de administración se fija a 13 semanas o más, y adicionalmente en el intervalo de 13 a 26 semanas. La composición farmacéutica de la invención puede usarse para lograr efectos duraderos de hasta al menos 13 semanas, y adicionalmente para lograr efectos duraderos de hasta 26 semanas. Considerando que una serie de tratamientos de los productos de IA-HA actuales se realiza cada 26 semanas, la composición farmacéutica de la invención puede ser un producto de IA-HA de tipo continuo que puede administrarse de manera continua mediante una administración individual cada 26 semanas.

50 <4> Cobertura y similares de la composición farmacéutica de la invención

La composición farmacéutica de la invención tiene una acción de alivio del dolor o un efecto de mejora del dolor para enfermedad articular humana. La composición farmacéutica de la invención tiene un comienzo temprano de los efectos terapéuticos tras la administración. Comienza mostrando efectos casi máximos en el periodo entre 1 semana y 3 semanas tras la administración, y los efectos son duraderos durante 13 semanas o más, y adicionalmente durante 26 semanas. Este "efecto terapéutico" no está particularmente limitado siempre que sea un efecto de mejora de los síntomas de una enfermedad articular humana, pero incluye un efecto de mejora de la función física, un efecto de mejora de la rigidez, un efecto de alivio del dolor, y similares como ejemplos de los mismos, y es preferiblemente un efecto de alivio del dolor.

La composición farmacéutica de la invención tiene un comienzo de tales efectos de mejora entre 1 semana y 3 semanas tras una administración individual, y es duradera de manera característica durante un periodo ultra largo tal como al menos 13 semanas, y adicionalmente 26 semanas.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir aditivos tales como un disolvente, un regulador del pH, un agente de tonicidad y un estabilizador, que se usan en la preparación habitual de productos para inyección, si es

necesario a menos que provoquen pérdida de los efectos deseados, y provoquen efectos secundarios. Por ejemplo, los ejemplos del disolvente para el derivado de HA reticulado incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica y solución salina tamponada con fosfato. Además, los ejemplos de los aditivos también incluyen dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio y cloruro de sodio, que se usan como regulador del pH o agente de tonicidad en la preparación de un producto para inyección habitual.

Además, la composición farmacéutica de la invención logra un comienzo temprano de efectos terapéuticos relevantes tras una administración individual. Tal como se muestra en los ejemplos descritos más adelante, particularmente con respecto a los efectos de alivio del dolor, aproximadamente el 90% o más de los efectos terapéuticos máximos se logran a las 3 semanas tras la administración de la composición farmacéutica de la invención. Tal comienzo rápido y relevancia de la composición farmacéutica de la invención no se encuentran con productos de IA-HA convencionales, y por tanto también se considera que el principio activo de la invención tiene el potencial de tener mecanismos diferentes de los de los productos de IA-HA convencionales, mediante lo cual tiene acciones tales como acción analgésica de acción rápida. En otras palabras, se ha encontrado por primera vez en la invención que el derivado de HA reticulado de la invención tiene el potencial de tener mecanismos diferentes de los del componente de ácido hialurónico en los productos de IA-HA convencionales en la acción de mejora del dolor.

Además, tal como se muestra en los ejemplos descritos más adelante, un grupo al que se le administró la composición farmacéutica de la invención tuvo significativamente menos pacientes que experimentaron dolor de nuevo que requirió volver a tratar a las 26 semanas tras una administración individual inicial en comparación con el grupo al que se le administró PBS. Estos resultados de la administración de la composición farmacéutica de la invención tuvieron una recaída del dolor retrasada de manera relevante.

Para referencia, ARTZ (marca comercial registrada, fabricado por SEIKAGAKU Corporation), que es uno de los productos de IA-HA disponibles comercialmente, es un líquido de inyección intraarticular con un volumen de 2,5 ml por ampolla o jeringa, y una prescripción básica del mismo es una ampolla o una jeringa por administración individual por semana 5 veces de manera continua. En consecuencia, la dosis de ARTZ usada en el ciclo de tratamiento individual es de 12,5 ml. Además, Synvisc-One (marca comercial, fabricado por Genzyme Co.) se usa como administración individual de 6 ml en una inyección individual como prescripción del mismo.

Globalmente, la composición farmacéutica de la invención se basa en tres méritos principales: administración individual; dosificación pequeña; y efectos terapéuticos prolongados, y también puede usarse, por ejemplo, como formulación para una administración individual cada de 3 meses a medio año para una enfermedad articular crónica. Huelga decir que la composición farmacéutica de la invención también puede usarse como formulación que se administra en un intervalo de 6 meses o más considerando la durabilidad de los efectos de mejora en pacientes y el estado de los pacientes a nivel de síntomas y similares. Como era de esperar, también es posible sólo una administración individual, es decir, sólo un tratamiento individual.

A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará adicionalmente con referencia a los ejemplos, pero el alcance técnico de la invención no se limita a los mismos.

[Ejemplo de preparación] Preparación de derivado de HA reticulado

Según el método descrito en el documento de publicación internacional WO 2008/069348 distinto de usar hialuronato de sodio que tiene un peso molecular promedio en peso de 900000 a 1000000 y clorhidrato de 3-aminopropilo de ácido cinámico como materiales de partida, se preparó de manera apropiada un derivado de ácido hialurónico reticulado que tenía del 10% al 25% de grado de sustitución y del 10% al 30% de grado de reticulación y se preparó una disolución del derivado de ácido hialurónico reticulado que tenía una concentración del 1,0% en peso por volumen. Esta disolución se denomina "sustancia de prueba" a continuación.

[Ejemplo 1]

[Métodos de estudio]

Se realizó un estudio controlado de grupos paralelos, de doble ciego, multicéntrico para pacientes con osteoartritis de rodilla, y se verificó la eficacia de una inyección individual del derivado de HA reticulado de la invención. Se usó solución salina tamponada con fosfato (PBS) como control de placebo.

Se realizó el examen de los pacientes basándose en los criterios de inclusión y los criterios de exclusión descritos más adelante de 1 a 2 semanas antes de la administración de la sustancia de prueba. Los pacientes que cumplían los criterios se aleatorizaron a un grupo al que se le administró el derivado de HA reticulado de la invención, o a un grupo al que se le administró PBS. El grupo de derivado de HA reticulado tenía 249 pacientes, y el grupo de PBS tenía 128 pacientes (un total de 377 pacientes).

A cada uno de los pacientes en el grupo de administración de derivado de HA reticulado de la invención se le inyectó individualmente por vía intraarticular la sustancia de prueba en una rodilla afectada en la dosificación de 3

ml/articulación. A cada uno de los pacientes en el grupo de administración de PBS, se le inyectó individualmente PBS de la misma manera. Los médicos que realizaron la administración examinaron la rodilla afectada de los pacientes y aspiraron el líquido en la articulación si se presentaba derrame antes de la administración.

- 5 Se evaluaron los efectos de mejora basándose en el método de evaluación descrito más adelante en los puntos de tiempo de semana 1, semana 3, semana 6, semana 9 y semana 13, respectivamente tras la inyección.

Además, se distribuyó paracetamol como medicamento de rescate en cada día de evaluación, y se permitió a los pacientes que tomaran hasta 4000 mg de paracetamol al día. Además de paracetamol, se permitió a los pacientes que tomaran fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP), productos herbales y agentes condroprotectores durante el periodo de estudio sólo si los pacientes habían seguido tomando tales fármacos a una dosis estable durante más de cuatro semanas antes de la administración de la sustancia de prueba. Además, también se permitió el uso intermitente de fármacos analgésicos opioides durante el estudio. Sin embargo, durante 24 horas antes de cada día de evaluación, se prohibió cualquier terapia concomitante.

[Criterios de inclusión y criterios de exclusión]

(1) Criterios de inclusión

20 Los pacientes que cumplían todos los criterios siguientes pudieron acceder a este estudio excepto los que cumplían uno cualquiera de los criterios de exclusión descritos más adelante.

25 Pacientes entre las edades de 40 y 80 años, que tenían un síntoma de osteoartritis de la rodilla.

Pacientes que tenían dolor en la rodilla mientras estaban de pie o caminaban de al menos 4 semanas de duración.

Pacientes que tenían un grado de Kellgren-Larrence de 1 a 3 mediante rayos X.

30 Pacientes que tenían una subpuntuación de dolor según el índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC (marca comercial registrada)) ≥ 40 mm en la rodilla afectada y ≤ 20 mm en la otra rodilla. En el presente documento, se midió WOMAC (marca comercial registrada) mediante una escala analógica visual de 100 mm (VAS).

35 Pacientes que deseaban interrumpir el tratamiento de OA actual distinto de las terapias concomitantes permitidas.

(2) Criterios de exclusión

40 Pacientes que tenían un grado de Kellgren-Larrence de 4 mediante rayos X.

Pacientes que tenían enfermedades inflamatorias en la rodilla afectada distintas de OA; pacientes que tenían derrame grave de la articulación de la rodilla; o pacientes que tenían una alineación alterada grave del eje de la rodilla.

45 Pacientes que tenían historial de artroplastia de rodilla o cadera; pacientes que se habían sometido a cirugía articular de rodilla en el plazo de los 12 meses previos; pacientes que se habían sometido a artroscopia en el plazo de 3 meses; o pacientes que se habían sometido a administración intraarticular de un producto de ácido hialurónico en el plazo de las 6 semanas previas.

50 Pacientes que tenían enfermedad cutánea infecciosa/artropatías sistémicas graves en la rodilla afectada para la evaluación.

[Método de evaluación]

55 Se evaluó la eficacia del derivado de HA reticulado usando la puntuación de WOMAC (The Journal of Rheumatology 1988; 15:12, págs. 1833-1840) desarrollada por el Dr. Nicholas Bellamy. En el presente documento, WOMAC es una marca comercial registrada. A continuación en el presente documento, se omitirá la indicación de esta marca comercial registrada.

60 La puntuación de WOMAC usada en el presente documento es un método en el que se les pregunta a los pacientes un total de 24 cuestiones (total) compuestas de 3 partes: dolor, rigidez y función física, y se puntúan basándose en las respuestas.

65 En este estudio, la medición primaria era la subpuntuación de dolor de WOMAC, y las mediciones secundarias eran la subpuntuación de rigidez de WOMAC, subpuntuación de función física de WOMAC y la puntuación de WOMAC total.

La puntuación de WOMAC es un resultado notificado por el paciente, que se establece como método de evaluación de OA, que está compuesto por 24 cuestiones en total sobre el dolor, la función física y la rigidez tal como se describió anteriormente. El método de respuesta a las cuestiones incluye 2 tipos: VAS (escala análoga visual) y escala de Likert. VAS es un método en el que los pacientes indican los grados de sus propias sensaciones para cada cuestión en una línea de 100 mm y se determina el grado por la posición. La posición puede representarse por una distancia desde el extremo izquierdo en la escala. Por otro lado, la escala de Likert es un método en el que los pacientes indican los grados de sus propias sensaciones para cada cuestión mediante escalas de 5 categorías. En este estudio, se usa VAS en la evaluación de los grados del dolor, la función física y la rigidez de los pacientes.

Por ejemplo, se les pregunta a los pacientes las mismas cuestiones relacionadas con el dolor en cada evaluación antes y después de la administración, y los pacientes responden indicando la posición (grado) en la escala. Basándose en la diferencia entre la distancia indicada por el paciente antes de la administración (valor de referencia antes de la administración (nivel inicial)) y la distancia indicada por el paciente en cada evaluación tras la administración, los efectos de mejora se convierten en valores numéricos.

La puntuación de WOMAC se usa ampliamente como índice de los efectos terapéuticos sobre OA, y la fiabilidad y responsabilidad de la puntuación de WOMAC sobre los efectos terapéuticos de OA también se han validado (The Journal of Rheumatology 2000; 27: 11, págs. 2635-2641).

También se realizaron análisis de eficacia usando la población de intención de tratar (población de ITT) y la población por protocolo (población PP). La población de ITT tenía un total de 375 pacientes en los que a 247 pacientes se les administró el derivado de HA reticulado de la invención y a 128 pacientes se les administró PBS. Se excluyeron dos pacientes que no tenían ninguna visita tras la inyección.

La población PP tenía un total de 344 pacientes en los que a 229 pacientes se les administró el derivado de HA reticulado de la invención y a 115 pacientes se les administró el PBS. Se excluyeron los pacientes que violaron el protocolo de este estudio.

[Resultados]

En la tabla 1 se muestran los resultados del análisis de la población PP para la subpuntuación de dolor de WOMAC, y en la tabla 2 se muestran los resultados del análisis de la población de ITT.

[Tabla 1]

	Semana 1	Semana 3	Semana 6	Semana 9	Semana 13
Valor medio de derivado de HA reticulado (desviación estándar)	20,8 mm (24,50)	28,9 mm (25,52)	31,7 mm (28,00)	31,7 mm (28,47)	27,8 mm (29,84)
Valor medio de PBS (desviación estándar)	19,1 mm (24,71)	20,9 mm (24,50)	23,4 mm (26,64)	25,7 mm (25,93)	20,5 mm (28,66)

[Tabla 2]

	Semana 1	Semana 3	Semana 6	Semana 9	Semana 13
Valor medio de derivado de HA reticulado (desviación estándar)	20,7 mm (24,09)	28,7 mm (25,23)	31,2 mm (27,61)	31,7 mm (27,91)	27,8 mm (29,26)
Valor medio de PBS (desviación estándar)	19,8 mm (24,61)	21,3 mm (25,00)	24,7 mm (27,31)	27,4 mm (26,46)	22,6 mm (29,31)

El grupo de derivado de HA reticulado de la invención mostró una mejora estadísticamente significativa en el punto de tiempo de la semana 3 tras la administración con respecto al grupo de PBS, y también duraron sus efectos tras la semana 3. La población PP mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de PBS con un valor de p de 0,05 o menos en los puntos de tiempo de la semana 3, la semana 6 y la semana 13. Estos análisis mostraron una ventaja para el grupo de derivado de HA reticulado de la invención aunque no había diferencia significativa en la semana 9.

Además, en la figura 1 se muestra una figura que representa los resultados del análisis de regresión estimado por modelo en la población de ITT. En los análisis de mejora del dolor durante 13 semanas tras la administración, el grupo de administración de derivado de HA reticulado mejoró en el dolor de manera estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración de PBS desde la semana 1 hasta la semana 13 y desde la semana 3 hasta la semana 13. El valor de p entre la semana 1 y la semana 13 tras la administración era de 0,0483, y el valor de p entre la semana 3 y la semana 13 tras la administración era de 0,0495, mostrando ambos significación estadística con respecto al grupo de PBS.

Además, se analizaron las mejoras de cada puntuación de WOMAC en el punto de tiempo de la semana 13 mediante el modelo de regresión usando la población PP. En la tabla 3 se muestran los resultados. El grupo de derivado de HA reticulado mostró una mejora estadísticamente significativa en la subpuntuación de dolor de WOMAC con respecto al grupo de PBS en el punto de tiempo de la semana 13 tras la administración. El grupo de derivado de HA reticulado mostró una mejora estadísticamente significativa tanto en la puntuación de WOMAC total como en la subpuntuación de función física de WOMAC, que son mediciones secundarias para la eficacia, y mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de PBS. Aunque no había ninguna diferencia estadísticamente significativa, la subpuntuación de rigidez de WOMAC mostró una tendencia favorable en el grupo de derivado de HA reticulado.

La diferencia estimada a continuación es la diferencia calculada usando el modelo de regresión.

[Tabla 3]

	Diferencia estimada	Intervalo de confianza (IC) del 95%, valor inferior, valor superior	valor de p
Subpuntuación de dolor de WOMAC	7,41	0,54, 14,28	0,035
Puntuación de WOMAC total	7,27	0,60, 13,95	0,033
Subpuntuación de función física de WOMAC	7,30	0,54, 14,05	0,035
Subpuntuación de rigidez de WOMAC	6,82	-0,22, 13,86	0,058

Además, se analizó la respuesta de OMERACT-OARSI estricta para verificar la utilidad clínica. Se demostró una mejora estadísticamente significativa para el grupo de derivado de HA reticulado (véase la tabla 4).

La respuesta de OMERACT-OARSI estricta define pacientes que notificaron no menos de un 50% y al menos 20 mm de mejora desde el nivel inicial en la subpuntuación de dolor de WOMAC o la subpuntuación de función física de WOMAC, como pacientes que responde bien al tratamiento. El total de estos grupos de pacientes que responden al tratamiento se denomina paciente que responde al tratamiento de OMERACT-OARSI estricto.

[Tabla 4]

	Razón de probabilidades	valor de p
OMERACT-OARSI estricta	1,74	0,012

Además, con respecto al comienzo temprano del efecto de mejora, se comparó la mejora media desde el nivel inicial para la subpuntuación de dolor de WOMAC, la puntuación de WOMAC total, la subpuntuación de función física de WOMAC y la subpuntuación de rigidez de WOMAC en la semana 3 en comparación entre el grupo de derivado de HA reticulado y el grupo de PBS. La subpuntuación de dolor de WOMAC mostró que el efecto de mejora superaba el 90% del efecto de mejora máximo en la semana 3, y se estimó el valor de p que representa la significación estadística del grupo de derivado de HA reticulado con respecto al grupo de PBS (tabla 5). El valor de p era inferior a 0,05 ($p < 0,05$) en cualquier otra evaluación, lo que mostró una diferencia estadísticamente significativa.

[Tabla 5]

	Valor de p en la semana 3
Subpuntuación de dolor de WOMAC	0,0065
Puntuación de WOMAC total	0,0129
Subpuntuación de función física de WOMAC	0,0205
Subpuntuación de rigidez de WOMAC	0,0336

Además, tras la finalización de la observación de 13 semanas con respecto a la administración del derivado de HA reticulado o PBS, se amplió la observación durante 13 semanas más, para evaluar la eficacia del grupo de derivado de HA reticulado hasta 26 semanas desde la administración inicial.

Se evaluó la subpuntuación de dolor de WOMAC en las semanas 16, 19, 22 y 26 desde la primera administración, y se eligieron pacientes que no cumplían los criterios a continuación como grupo de eficacia duradera con la primera administración, y se realizó el análisis de supervivencia usando el modelo de riesgos de Cox para cada grupo de tratamiento.

Criterio de valoración A: ≥ 40 mm en la subpuntuación de dolor de WOMAC.

Criterio de valoración B: ≥ 40 mm en la subpuntuación de dolor de WOMAC, y mejora < 20 mm desde el nivel inicial de la primera administración.

5 El análisis de riesgos de Cox mostró eficacia para el grupo de administración de derivado de HA reticulado en ambos criterios de valoración hasta 26 semanas (criterio de valoración A: $p = 0,019$, criterio de valoración B: $p = 0,027$).

[Conclusión]

10 Se encontró que una inyección individual del derivado de HA reticulado mostraba efectos de mejora duraderos hasta al menos 26 semanas desde la inyección.

15 El derivado de HA reticulado mostró una mejora relevante, no sólo en la subpuntuación de dolor, sino también en la subpuntuación de función física y otras puntuaciones en comparación con el grupo de PBS, y por tanto demostró eficacia multidimensional en OA de rodilla.

Además, el derivado de HA reticulado mostró un comienzo rápido de la mejora del dolor a las 3 semanas tras la inyección, y también mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el PBS.

20 Además, el derivado de HA reticulado mostró efectos de mejora significativos hasta 13 semanas, y adicionalmente hasta 26 semanas. Además, el grupo de derivado de HA reticulado no tenía ninguna diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de PBS en la tasa de expresión de acontecimientos adversos, y no tenía ningún efecto secundario grave. Esto demostró la alta seguridad como inyección intraarticular del derivado de HA reticulado.

25 **Aplicabilidad industrial**

30 La presente invención proporciona un nuevo agente para aliviar el dolor en una enfermedad articular que muestra un comienzo temprano de los efectos de alivio del dolor tras su administración, y tiene durabilidad a largo plazo hasta 13 semanas o hasta 26 semanas, y es un agente terapéutico de tipo continuo para enfermedades articulares que reduce enormemente la carga para los pacientes, y por tanto tiene aplicabilidad en la industria tal como la industria médica.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en el alivio del dolor en una enfermedad articular humana, que comprende:
- 5 un ácido hialurónico que se reticula mediante ciclación de un doble enlace en un resto de un ácido cinámico en un ácido hialurónico parcialmente amidado representado por la fórmula (1), para formar un anillo de ciclobutano,
- 10
$$[\text{Ar-CH=CH-COO-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH-}]_m\text{-HA (1)}$$
- en la que Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, n representa un número entero de 2 ó 3, HA representa un residuo de carboxilo del ácido hialurónico, y m representa la razón de amidación del ácido hialurónico con respecto al total del grupo carboxilo y es del 3% al 50% en relación con el grupo carboxilo total; y
- 15 un portador farmacéuticamente aceptable,
- en la que la composición farmacéutica es un producto para inyección,
- 20 en la que una dosificación individual del producto para inyección es de 2 a 3 ml; y
- en la que la composición farmacéutica es una preparación de dosis individual, y se administra en un intervalo de administración de 13 semanas o más.
- 25 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la articulación es una articulación de la rodilla y el peso del ácido hialurónico para administración individual a la articulación de la rodilla está en el intervalo de 25 a 35 mg por paciente adulto.
- 30 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en la que el peso del ácido hialurónico para administración individual a la articulación de la rodilla es de 30 mg por paciente adulto.
4. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido del ácido hialurónico reticulado es del 0,5 al 3,0% en peso por volumen en relación con el total del producto.
- 35 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que el contenido del ácido hialurónico reticulado es del 1,0% en peso por volumen en relación con el total del producto.
- 40 6. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica se usa para lograr efectos duraderos de hasta al menos 13 semanas.
7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en la que la composición farmacéutica se usa para lograr efectos duraderos de hasta al menos 26 semanas.
- 45

[FIG. 1]

