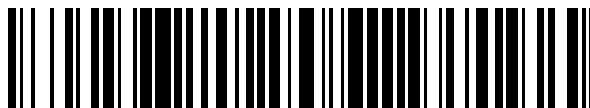


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 877**

21 Número de solicitud: 201630003

51 Int. Cl.:

A61K 31/717 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61B 17/94 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

04.01.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.07.2017

Fecha de la concesión:

25.04.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

04.05.2018

73 Titular/es:

**AGENCIA PÚBLICA EMPRESARIAL SANITARIA
HOSPITAL DE PONIENTE (90.0%)
Carretera de Almerimar, s/n
04700 El Ejido (Almería) ES y
UNIVERSIDAD DE GRANADA (10.0%)**

72 Inventor/es:

**MORALES MOLINA, José Antonio;
ACOSTA ROBLES, Pedro;
GALLEGO ROJO, Francisco Javier y
CLARES NAVEROS, Beatriz**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

54 Título: **SOLUCIÓN PARA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una solución farmacéutica acuosa que comprende carboximetilcelulosa, preferiblemente ácido hialurónico, y carboximetilcelulosa. Más específicamente, hace referencia a una solución farmacéutica acuosa que comprende carboximetilcelulosa 0,005%-2%, preferiblemente donde dicha solución farmacéutica comprende: ácido hialurónico 0,0001%-5% y carboximetilcelulosa 0,005%-2%.

Asimismo, hace referencia al uso de dicha solución farmacéutica acuosa en la elaboración de un medicamento para el tratamiento quirúrgico mediante resección endoscópica, por ejemplo, la resección de pólipos y/o tumores en la mucosa gastrointestinal.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

ES 2 621 877 B1

DESCRIPCIÓN**SOLUCIÓN PARA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina y farmacia. Se refiere a una solución farmacéutica acuosa que comprende carboximetilcelulosa, preferiblemente ácido hialurónico, y carboximetilcelulosa. Asimismo, hace referencia al uso de dicha solución farmacéutica acuosa en la elaboración de un medicamento para el tratamiento quirúrgico mediante resección endoscópica, por ejemplo, la resección de pólipos y/o tumores en la mucosa gastrointestinal.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

El tratamiento de las lesiones digestivas pre-malignas (o neoplásicas precoces) ha experimentado un gran cambio propiciado principalmente por el desarrollo de nuevos endoscopios y la aparición de nuevo instrumental endoscópico. Con el desarrollo de la resección endoscópica submucosa (comúnmente denominada mucosectomía) y la disección endoscópica submucosa, las lesiones neoplásicas precoces de la mucosa gastrointestinal son resecables endoscópicamente, prácticamente en su totalidad, mediante estas técnicas mínimamente invasivas.

Europa, América, China, India y Japón son las zonas con mayor prevalencia de tumores gastrointestinales, potencialmente resecables (Pavithran K, et al., "Gastric Cancer in India". Gastric Cancer. 2002;5: 240-3). Generalmente, se acepta el uso de esta técnica como una opción de tratamiento para los casos de tumores tempranos donde la probabilidad de metástasis ganglionares es baja. Debido a que la mucosectomía se trata de una técnica mínimamente invasiva, bajo coste comparativamente con la cirugía convencional, y que consigue curar la lesión, la resección endoscópica (tanto la mucosectomía como la disección submucosa) está tomando un gran protagonismo en estos países (Ono H, et al., "Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer" Gut. 2001;2(48):225-9). En Occidente la técnica más popular es la mucosectomía, más sencilla y de menor duración, que la disección endoscópica submucosa (más desarrollada en países asiáticos como Japón).

Con el fin de mejorar la eficiencia de la resección, la facilidad y la seguridad de las operaciones de resección endoscópica submucosa, convencionalmente se ha empleado un agente de elevación, tradicionalmente una solución salina fisiológica, que

se inyecta comúnmente bajo la mucosa de la zona designada para la resección, resultando en una elevación de la lesión que permite delimitar y eliminar el tejido dañado.

- 5 Sin embargo, hay factores limitantes en la resección endoscópica como el no disponer de un agente de elevación o solución de inyección submucosa ideal. En ocasiones, es difícil eliminar con precisión el área de la lesión usando agentes convencionales debido entre otros factores a un grado de protuberancia bajo, y en especial al hecho de que el agente elevador difunde inmediatamente después de la inyección en el tejido
- 10 periférico, causando con ello la desaparición de la protuberancia o habón antes de que termine el proceso de resección lo que obliga al cirujano a repetir la inyección de agente de elevación.

- 15 El único producto disponible comercialmente que se ha descrito para su uso como solución para inyección submucosa es el Glyceol® (Uraoka T, et al., "Submucosal injection solution for gastrointestinal tract endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection". Drug Des Devel Ther. 2009;2:131–8). Se ha descrito también el uso de soluciones hipertónicas +/- adrenalina y la misma secuencia de mezcla pero con Glicerol 10%. La solución de glicerol es económica y fácil de
- 20 preparar pero su alta viscosidad y su efecto poco duradero pueden limitar su utilización. Asimismo, debido a su alta viscosidad presenta dificultades para inyectarla a nivel sub-mucoso. Además puede producir "humos" que dificultan la realización de la técnica.

- 25 También se puede usar ácido hialurónico, pero su elevado coste y viscosidad a la hora de inyectarlo pueden limitar su utilización (Jung YS, Park DII. "Submucosal injection solutions for endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms". Gastrointest Interv. 2013;2:73–77). Se han descrito también soluciones para resección endoscópica compuestas con ácido hialurónico y
- 30 hidroxipropilmetilcelulosa, pero son muy viscosos y deben ser a menudo diluidos para facilitar la inyección. Por otra parte, se ha descrito el daño tisular y/o reacciones inflamatorias locales en el sitio de inyección de hidroxipropilmetilcelulosa, cloruro sódico hipertónico (3,75%), y dextrosa hipertónica ($\geq 20\%$) ("Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection", Gastrointestinal endoscopy 2008,
- 35 68:1 11-18). Asimismo, una solución de carboximetilcelulosa (CMC) a alta concentración, concretamente al 2,5%, se ha descrito para inyección submucosa en procedimientos de disección submucosa endoscópica (EDS) en modelo animal

(Uraoka T, et al., "Submucosal injection solution for gastrointestinal tract endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection". Drug Des Devel Ther. 2009;2:131–8). Cabe destacar que los autores mencionan la necesidad de realizar estudios adicionales de seguridad y eficacia de CMC para extrapolar su uso a
5 pacientes.

La solución submucosa ideal debe ser de bajo coste, fácilmente disponible, fácil de inyectar y proporcionar una buena elevación de la lesión durante un tiempo prolongado. Asimismo, debe ser no tóxica, careciendo de efectos secundarios, tales
10 daño tisular, sangrado y/o inflamación del tejido de inyección

RESUMEN DE LA INVENCION

El solicitante comparó la solución farmacéutica acuosa de la invención de efecto mecánico-farmacológico que comprende ácido hialurónico y carboximetilcelulosa, con
15 una solución de glicerol 10% elaborada en el servicio de farmacia del hospital ambas soluciones comprendiendo además: suero fisiológico, fructosa, adrenalina y azul de metileno como colorante.

Se efectuaron 20 mucosectomías, y se observó que al introducir la solución con el
20 endoscopio en la sub-mucosa intestinal se produjo una elevación o habón que separa durante un promedio de 45 minutos la zona de la lesión (e.g., tumor y/o pólipo) de la zona irrigada por vasos sanguíneos. De manera que permitió extirpar el tejido dañado con precisión, evitando el tejido irrigado, y se redujo así el riesgo de hemorragias y la recuperación fue también más rápida. Posteriormente, esta solución inyectada en la
25 sub-mucosa se reabsorbió sin producir efectos adversos, dando tiempo suficiente a que se realizara la intervención. Las ventajas observadas frente a la solución de glicerol 10% fueron:

- mayor permanencia del compuesto a nivel intestinal,
- 30 – alta expansión del tejido inyectando una mínima cantidad de producto,
- viscosidad óptima (inyección del producto con facilidad),
- total reabsorción posterior del producto administrado,
- ausencia de humos,
- estabilidad fisicoquímica de al menos 24h y microbiológica de al menos 30
35 días.

Así pues, en un primer aspecto, la invención está dirigida a una solución farmacéutica acuosa que comprende carboximetilcelulosa 0,005%-2%, preferiblemente donde dicha solución farmacéutica comprende:

ácido hialurónico 0,0001%-5%,y

5 carboximetilcelulosa 0,005%-2%.

En un segundo aspecto, la invención está dirigida a una solución farmacéutica según el primer aspecto de la invención, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en un tratamiento que comprende la resección, típicamente endoscópica,
10 de una porción de la mucosa.

En un aspecto relacionado, la invención se refiere a la solución farmacéutica según el primer aspecto de la invención para su uso en un tratamiento que comprende la resección, típicamente endoscópica, de una porción de la mucosa. Asimismo, en otro
15 aspecto se refiere a un método para el tratamiento de un paciente que comprende la inyección de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha solución para la resección, típicamente endoscópica, de una porción de la mucosa.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la solución farmacéutica de
20 la invención como solución para inyección submucosa o como agente elevador en procedimientos de resección endoscópica.

En otro aspecto de la invención se proporciona además un kit que comprende un recipiente que contiene la solución farmacéutica de la invención y, opcionalmente,
25 instrucciones para el uso de la misma como solución para inyección submucosa o como agente elevador en un método de tratamiento quirúrgico de resección endoscópica.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30

DEFINICIONES

El término, una solución o "composición acuosa" como se usa en este documento, se refiere a un líquido que contiene agua, opcionalmente en combinación con otros disolventes mutuamente miscibles (disolventes orgánicos por ejemplo, solubles en
35 agua), y una o más sustancias químicas disueltas en ella. Ejemplos no limitantes de soluciones acuosas incluyen:

- agua,
- Solución salina normal (suero fisiológico): contiene un 0,9% de cloruro de sodio o 154 mmol/L.
- Solución salina hipertónica: contiene de un 3% a un 5% de cloruro de sodio o 513-855 mmol/L.
- Solución salina hipotónica: contiene un 0,45% de cloruro de sodio o 77 mmol/L.
- Solución de Ringer con lactato: e.g.,: 102 mmol/L de cloruro de sodio; 28 mmol/L de lactato sódico; 4 mmol/L de cloruro de potasio, y 1,5 mmol/L de cloruro de calcio.
- Solución de dextrosa al 5%: suministran una concentración de 278 mmol/L de glucosa.
- Solución tipo Plasmalyte: mezcla parecida al Ringer lactado, con presencia de iones magnesio, acetato y gluconato.
- Suero glucosado hipertónico: contiene un 10%, 20%, 40% de glucosa, con concentraciones de 278x2, 278x4, 278x8 mmol/L.
- Suero glucosalino: típicamente contiene un 0,45% de cloruro sódico y 5% de glucosa.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento se refiere a las sales de adición: ácidos orgánicos e inorgánicos relativamente no tóxicos de los compuestos como se describe en el presente documento. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Estas pueden incluir cationes a base de los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares (véase, por ejemplo, Berge S.M, et al, "Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci., 1977;66:1-19 que está incorporado en el presente documento por referencia).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad que es eficaz, tras una administración de dosis individual a un sujeto de la composición de la invención.

- 5 El término "sujeto" como se usa en el presente documento, se refiere a un sujeto mamífero. Preferiblemente, se selecciona del grupo que consiste en un ser humano, en animales de compañía, animales de granja no domésticos y en animales del parque zoológico. Por ejemplo, el sujeto puede ser seleccionado entre un ser humano, perro, gato, vaca, cerdo, oveja, caballo, oso, y así sucesivamente. En una realización
10 preferida, dicho sujeto mamífero es un sujeto humano.

- El término "neoplasia" o "lesión neoplásica" como se usa en el presente documento cubre displasia, lesiones precancerosas, lesiones cancerosas, células neoplásicas, tumores, tumores benignos, tumores malignos, tumores sólidos, carcinomas, etc.,
15 preferiblemente ubicados en piel y tejidos blandos de cualquier parte del organismo.

- Tal como se utiliza aquí, el término "lesión precancerosa" incluye síndromes representados por un crecimiento neoplásico anormal, incluyendo síndromes displásicos. Ejemplos no limitantes incluyen, además de los síndromes displásicos,
20 nevus, síndromes de poliposis, pólipos intestinales, lesiones precancerosas del cuello uterino (es decir, displasia cervical), displasia prostática, displasia bronquial, de mama, y / o de vejiga, tanto si las lesiones son clínicamente identificables como no.

- El término "pseudoplástico" como se usa en el presente documento se refiere a un
25 fluido en el que la viscosidad aparente o consistencia disminuye con un aumento en la velocidad de cizallamiento. Así pues, la disminución de la viscosidad del fluido no es dependiente del tiempo, y la viscosidad del fluido disminuye casi instantáneamente mediante la aplicación de presión en el momento cuando el fluido se inyecta al tejido con la aguja de inyección endoscópica pero rápidamente recupera su viscosidad inicial
30 justo después de la liberación de la presión. La pseudoplasticidad puede evaluarse utilizando el valor de rendimiento Casson. Un mayor valor de rendimiento de Casson significa que la viscosidad en reposo es mayor y, por tanto, la elevación se puede mantener durante un período más largo de tiempo sin difusión. Un valor demasiado alto de rendimiento Casson causa una presión de inyección de alta, lo que afecta a la
35 manejabilidad durante la inyección. El valor de rendimiento Casson de la composición farmacéutica de la invención es preferiblemente de 0,1 a 100, más preferiblemente de 0,5 a 75, y aún más preferiblemente 1 a 50.

LA COMPOSICIÓN DE LA PRESENTE INVENCION

Un primer aspecto de la invención hace referencia a una solución farmacéutica acuosa que comprende carboximetilcelulosa en una concentración comprendida entre 0,005% y 2%, preferiblemente donde dicha solución farmacéutica comprende:

- ácido hialurónico en una concentración comprendida entre 0,0001% y 5%, y
- carboximetilcelulosa en una concentración comprendida entre 0,005% y 2%

El término “ácido hialurónico” tal y como se utiliza en la invención se refiere a una polisacárido que incluye al menos una unidad constituyente que consta de un ácido glucurónico y N-acetilglucosamina. Incluye también sales farmacéuticamente aceptables del mismo, las cuales no están particularmente limitadas, e incluyen, por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de cinc, una sal de magnesio, sal de amonio, sal de amonio alquilo, y similares. El término “ácido hialurónico” incluye también derivados del mismo tales como los descritos en EP2537867 A1.

El ácido hialurónico puede ser de alto o de bajo peso molecular. Típicamente se considera ácido hialurónico de alto peso molecular aquellas cadenas de dicho polisacárido de más de 1.000 kDa, preferiblemente más de 1.500 kDa o 1.800 kDa. Mientras que se suele considerar ácido hialurónico de bajo peso molecular aquel que presenta un peso molecular de menos de 1.000 kDa, preferiblemente menos de 800 kDa, más preferiblemente menos de 600 kDa, aún más preferiblemente de menos de 300 kDa o menos de 250 kDa. En una realización particular, el ácido hialurónico de la composición de la presente invención es de bajo peso molecular.

Asimismo, el ácido hialurónico también puede ser definido por su viscosidad. Preferiblemente, el ácido hialurónico de la composición farmacéutica de la presente invención es de baja viscosidad.

La viscosidad de una solución farmacéutica se mide típicamente mediante el uso de un viscosímetro, por ejemplo con un viscosímetro Brookfield LV usando usillo 3 a 30 rpm. Un experto en la materia sabrá ajustar el usillo y rpm dependiendo de la solución farmacéutica. Se debe considerar que la viscosidad final del gel dependerá de las características de la materia prima de partida, de su concentración y de la temperatura.

En una realización preferida, el ácido hialurónico de la composición de la presente invención es ácido hialurónico de bajo peso molecular, preferiblemente de muy bajo peso molecular, y de baja viscosidad. Preferiblemente, es hialuronato sódico (e.g., Uromac®, Nakafarma, ES; Morales et al., The Journal of Urology 1996, 156,45-48).

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más de las características de las otras realizaciones de la invención, la concentración de ácido hialurónico es de 0,0001% a 0,3%, preferiblemente de 0,001% a 0,012%, más preferiblemente de 0,003% o 0,006%.

La carboximetilcelulosa o CMC es un compuesto orgánico, derivado de la celulosa, compuesto por grupos carboximetil enlazados a algunos grupos hidroxilo, presente en polímeros de la glucopiranos, y de fórmula general R_nOCH_2-COOH . El término tal y como se utiliza en el presente documento comprende también sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como sales de sodio o potasio. A menudo se utiliza como carboximetilcelulosa de sodio, también llamada carmelosa sódica.

En una realización particular de la composición farmacéutica de la invención, la concentración de carboximetilcelulosa es de 0,005% a 2% o de 0,005% a 1,9% o de 0,005% a 1,8% o de 0,005% a 1,7% o de 0,005% a 1,6% o de 0,005% a 1,5%. Preferiblemente, la concentración de carboximetilcelulosa es de 0,025% a 1,5%, más preferiblemente de 0,01% a 1%, aún más preferiblemente de 0,1% a 0,5%.

En otra realización particular de la composición farmacéutica de la invención, la concentración de carboximetilcelulosa es inferior al 2%, 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6% o 1,5%, preferiblemente inferior al 1%, más preferiblemente inferior al 0,5%.

En una realización particular preferida, la concentración de carboximetilcelulosa es de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,3%.

La carboximetilcelulosa puede ser de viscosidad alta, media o baja. Así pues, por ejemplo, la siguiente tabla define una solución de CMC en función de su viscosidad alta, media o baja, proporcionando rangos de viscosidad para cada una de dichas clasificaciones donde dichos valores han sido medidos en una solución al 2% y a

20°C. Dichas condiciones fueron las utilizadas en la elaboración de la solución del ejemplo.

CARBOXIMETILCELULOSA Sal Sódica	VISCOSIDAD (Sol. 2% a 20°C)
BAJA	25-50 cP
MEDIA	400-800 cP
ALTA	1500-3500 cP

- 5 La viscosidad puede ser expresada en centiPoises (cP). 1Poise= dynaxseg/cm2= 1g/cmxseg. En ocasiones la viscosidad es expresada en miliPascales-segundo (mPa.s), medida de Presión en SI. 1Pascal= 1Newtonxm2 Factor de conversión: Pa.s = 0,001 cP.
- 10 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más de las características de otras realizaciones de la invención, dicha carboximetilcelulosa presenta una viscosidad de 500-4.500 mPa*S, preferiblemente de 1.000-3.000 mPa*S, más preferiblemente de 1.500-2.500 mPa*S, aún más preferiblemente de 2.237 mPa*S, cuando los rangos de viscosidad de CMC son medidos en una solución al 1% a 25°C, por ejemplo con un viscosímetro Brookfield LV usando usillo 3 a 30 rpm.

Han sido descritas anteriormente las propiedades reológicas de la mezcla de CMC con sacarosa (Cancela, M.A et al., 2005 "Effects of temperature and concentration on carboxymethylcellulose with sucrose rheology" Journal of Food Engineering, Vol. 71, pp 419 – 424).y se ha comprobado que tanto con sacarosa como sin ella, se comporta como Pseudo – plásticos. La variación de la velocidad de deformación frente al esfuerzo tangencial es exponencial; y al aumentar las concentraciones de CMC y de sacarosa (glucosa + fructosa), aumenta la viscosidad. Sucede lo contrario al aumentar la temperatura. Todas estas características dan lugar a que el fluido de estudio se comporte con la ley de Power Law. Por este motivo, se han hallado leyes que ponen en función a los parámetros de este modelo, con la temperatura.

En una realización particular preferida, dicha carboximetilcelulosa es carboximetilcelulosa sódica, presenta una viscosidad mayor a 1.000 mPa*S y una concentración de 0,2%.

La solución farmacéutica de la invención puede comprender además otros polisacáridos, preferiblemente que presenten propiedades reológicas pseudoplásticas. Ejemplos de polisacáridos son hidroxipropilmetilcelulosa, goma de xantano, carragenina, goma gellan, goma guar, goma de algarroba, y sacran. Además, se
 5 pueden utilizar combinaciones de los mismos. En una realización particular, la solución farmacéutica de la invención comprende CMC como único polisacárido.

Asimismo, la solución farmacéutica de la invención puede contener otros principios activos y/o excipientes farmacéuticos tales como un agente regulador de la presión
 10 osmótica, agente regulador del pH, un agente colorante, y un agente vasoconstrictor o hemostático.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más de las características de las otras realizaciones de la invención, la solución farmacéutica de
 15 la invención comprende además un agente regulador de la presión osmótica y/o el pH en una concentración comprendida entre 1% y 30%, preferiblemente seleccionado entre un azúcar, un polialcohol y una sal y combinaciones de los mismos. En una realización particular de la solución farmacéutica de la invención, dicho agente regulador se encuentra en una concentración comprendida entre 10% y 20%,
 20 preferiblemente del 16 al 18%, más preferiblemente al 17,5%.

Ejemplos de polialcoholes incluyen manitol, xilitol, eritritol, treitol, ribitol, myoinisitol, galactitol, sorbitol, glicerol y combinaciones de los mismos. Sorbitol, glicerol y combinaciones de los mismos siendo especialmente preferidos.

En una realización particular, dicho agente regulador de la presión osmótica y/o el pH es un azúcar, preferiblemente un monosacárido y/o un disacárido. El término disacárido puede incluir cualquier disacárido, Ejemplos de disacáridos incluyen lactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, celobiosa, isosacarosa,
 30 isotrehalosa, sorbosa, turanosa, melibiosa, gentiobiosa, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, lactosa, trehalosa, sacarosa, y combinaciones de los mismos. El término monosacárido puede incluir cualquier monosacárido, tal como, por ejemplo, manosa, glucosa (dextrosa), fructosa (levulosa), galactosa, xilosa, ribosa o cualquier combinación los mismos. En una realización particular, opcionalmente en combinación
 35 con una o más de las características de las otras realizaciones de la invención, dicho azúcar es un monosacárido. En una realización preferida, dicho azúcar es fructosa.

Dicha sal es preferiblemente cloruro de sodio, aunque otras sales tales como cloruro de potasio, citrato de sodio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, hipoclorito de sodio, nitrato de sodio, sulfuro de mercurio, cromato sódico y dióxido de magnesio también se pueden utilizar. En una realización particular, opcionalmente en
5 combinación con una o más de las características de las otras realizaciones de la invención, la solución farmacéutica de la invención comprende una solución salina, preferiblemente suero fisiológico (0,9% NaCl).

Preferiblemente, dicha solución farmacéutica presenta un osmolaridad de entre 500 y
10 3.000 mOs/L, preferiblemente de entre 1.500 y 2.500 mOs/L, más preferiblemente de 1.700 mOs/L.

Ejemplos de agentes reguladores del pH incluyen tampón Tris-HCl, tampón de acetato, tampón citrato y tampón fosfato o combinaciones de los mismos. El término
15 "tampón de acetato", "tampón citrato" y "tampón fosfato" como se usa en el presente documento puede referirse a un sistema tampón que comprende un ácido orgánico y (ácido acético, ácido cítrico y fosfórico, respectivamente) y una sal del mismo. Cada uno de ellos se puede añadir en una cantidad suficiente. El pH de la composición de acuerdo con la presente invención está en el intervalo de 3 a 8, preferiblemente en el
20 intervalo de 4 a 7, más preferiblemente entre 5 y 6.

La solución farmacéutica de la invención puede comprender además un colorante, preferiblemente hidrosolubles, tales como índigo carmín, azul de metileno, tartracina, eritrosina y amarillo de quinoleína, más preferiblemente índigo carmín o azul de
25 metileno. Típicamente, se suele utilizar un colorante diluido. El colorante tiñe la submucosa y facilita el valorar la profundidad de la lesión, y delimitar exactamente los bordes (Larghi A, Waxman I. "State of the art on endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection", Gastrointest Endosc Clin North Am. 2007;17:441-69).

La solución farmacéutica de la invención puede comprender además un agente vasoconstrictor. Generalmente se utiliza epinefrina (también denominada adrenalina). Agentes vasoconstrictores alternativos que se pueden utilizar solos o en combinación con epinefrina incluyen pero no se limitan a noradrenalina, cafeína, teofilina, y
35 fenilefrina. Cada uno de ellos se puede añadir en su cantidad apropiada para controlar la hemorragia durante la resección de la lesión. En una realización preferida, dicho agente vasoconstrictor es epinefrina en una concentración de 0,000025% a 0,5%,

preferiblemente de 0,00025% a 0,05%, más preferiblemente de 0,001% a 0,01%, aún más preferiblemente 0,005%.

En una realización particular, la solución farmacéutica de la presente invención está esencialmente libre de uno o más conservantes, tales como alcohol bencílico, fenol, m-cresol, clorobutanol y cloruro de benzalconio. En otra realización, un conservante puede ser incluido en la formulación, particularmente cuando la formulación es una formulación multidosis. La concentración de conservante puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1%.

En una realización particular preferida, la solución farmacéutica de la invención, opcionalmente en combinación con una o más de las características de las otras realizaciones de la invención, comprende o consiste en:

- Ácido hialurónico, en una concentración comprendida entre 0,0001% y 5%
- Carboximetilcelulosa sódica, en una concentración comprendida entre 0,005% y 2%
- Fructosa c.s.p. pH comprendido entre 5 y 6
- Suero fisiológico c.s.p,
- opcionalmente, epinefrina en una concentración comprendida entre 0,0001% y 0,01%
- opcionalmente, un colorante (de 0,01 a 0,1 ml, preferiblemente 0,05 ml, de una solución del 0,1% al 5%),

donde preferiblemente dicho ácido hialurónico es de bajo peso molecular y baja viscosidad y/o dicha carboximetilcelulosa es de alta viscosidad.

Preferiblemente, la solución farmacéutica de la invención, opcionalmente en combinación con una o más de las características de las otras realizaciones de la invención, comprende o consiste en:

- Ácido hialurónico, en una concentración del 0,003%
- Carboximetilcelulosa sódica en una concentración comprendida entre 0,2% y 0,3%
- Fructosa c.s.p. pH comprendido entre 5 y 6

- Suero fisiológico c.s.p.
- opcionalmente, epinefrina en una concentración del 0,005%
- opcionalmente, un colorante (de 0,01 a 0,1 ml, preferiblemente 0,05 ml, de una solución del 0,1% al 5%),

5

La solución farmacéutica de la invención es preferiblemente una solución estéril. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más de las características de las otras realizaciones de la invención, dicha solución es obtenida por un método que comprende una etapa de filtración con un filtro entre 0,2µm-1µm, 10 preferiblemente de 0,45µm. Por ejemplo, se puede utilizar un filtro de aire antibacteriano de 0,45 µm resistente a la presión. El material de la membrana puede ser un copolímero acrílico en un soporte de nylon.

USOS DE LA COMPOSICIÓN DE LA PRESENTE INVENCION

15 En un segundo aspecto, la invención está dirigida a una solución farmacéutica según el primer aspecto de la invención, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en un tratamiento que comprende la resección de una porción de la mucosa.

20 En un aspecto relacionado, la invención se refiere a la solución farmacéutica según el primer aspecto de la invención para su uso en un tratamiento que comprende la resección de una porción de la mucosa. Asimismo, en otro aspecto se refiere a un método para el tratamiento de un paciente que comprende la inyección de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha solución para la resección de una porción 25 de la mucosa.

La invención se refiere también al uso de la solución farmacéutica de la invención como solución para inyección submucosa o como agente elevador en un método de tratamiento quirúrgico de resección endoscópica.

30

La composición de acuerdo con la presente invención es especialmente adecuada para su uso en la resección de la mucosa. Dicha resección comprende típicamente la resección endoscópica de tejido dañado, tales como lesiones neoplásicas (e.g., tumores en un estadio temprano) o pre-neoplásicas (e.g. pólipos).

35

Se han descrito varias técnicas para la resección de la mucosa. Los ejemplos específicos de las técnicas de resección endoscópica de la mucosa incluyen la resección endoscópica submucosa (EMR) o mucosectomía, la disección endoscópica submucosa (ESD), resección mucosa laparoscópica, resección mucosa uteroscópica, resección transuretral de tumor de vejiga y mucosectomía láser. La composición de acuerdo con la presente invención puede ser utilizada para cualquiera de estas técnicas de resección de la mucosa.

En una realización particular, dicha resección endoscópica es seleccionada del grupo que consiste en una mucosectomía y una disección endoscópica submucosa. Aunque no está estandarizado, la mucosectomía se suele realizar cuando la lesión es <20-30 mm, mientras que la disección endoscópica submucosa se efectúa en general para lesiones más grandes (hasta 6-7 cm) (B.-H. Min, et al., "Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P)", Digestive and Liver Disease. 2009;3 (41):201-9).

De manera general, la mucosectomía comprende delimitar el área de la mucosa a resecar (límites de la lesión), inyectando una solución (preferentemente estéril) en la submucosa, típicamente mediante la utilización de una jeringa a la que se acopla una aguja de inyección. Dicha solución eleva la zona a extirpar y la separa del resto de las capas del tracto gastrointestinal para no generar más daño de lo estrictamente necesario. El volumen a infiltrar es variable dependiendo del tamaño de la lesión. En dicha intervención una etapa crítica es la identificación de los bordes de la lesión antes de extirparla. Habitualmente, con la mucosectomía se consiguen resecar por completo > 90 % de las lesiones mucosas (en una o varias sesiones). Mientras que la disección endoscópica sub-mucosa consiste en una resección en bloque de una gran superficie tumoral, generalmente colon-rectal. Para ello se inyecta una solución, que eleva la lesión, a nivel de la sub-mucosa. La mucosa adyacente a la lesión se incide con un margen adecuado antes de la incisión de la capa sub-mucosa. Par ello, se realiza inicialmente una incisión total o parcial de la mucosa circunferencial de acuerdo con el protocolo establecido y características de la lesión (B.-H. Min, et al., "Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P)", Digestive and Liver Disease. 2009;3(41):201-9.; Yamamoto K, et al., "Colorectal endoscopic submucosal dissection: Recent technical advances for safe

and successful procedures". World J Gastrointest Endosc 2015 October 10; 7(14): 1114-1128).

La composición según la presente invención se aplica mediante inyección en la mucosa o en el tejido circundante, tales como la submucosa, mucosa, o epitelio. Entre ellos, se prefiere submucosa. Ejemplos partes del organismo donde se puede aplicar la composición de acuerdo con la presente invención incluyen la mucosa digestiva en órganos tales como el esófago, el estómago, el duodeno, el conducto biliar, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto y, también la mucosa de órganos respiratorios (e.g., los pulmones), o la mucosa de órganos genitourinarios (e.g. la vejiga urinaria, la uretra, la vagina y el útero. Entre ellos, la mucosa del tracto digestivo superior (desde el esófago hasta el estómago o el duodeno) y la mucosa del tracto digestivo inferior (el intestino delgado, yeyuno, íleon inferior al duodeno), y se prefieren intestino grueso (colon, recto). Típicamente, dicho tratamiento comprende la inyección de la solución farmacéutica de la invención en la capa submucosa.

En una realización preferida, el sitio de inyección es la submucosa de un órgano del tracto digestivo. La solución farmacéutica de la invención se puede usar en combinación con un inhibidor directo del peristaltismo del músculo liso y localmente rociado en el interior del tracto digestivo a través de un pulverizador o un fórceps durante endoscopia, por ejemplo, cirugía tracto digestivo por laparotomía, la cirugía endoscópica, el examen endoscópico tracto digestivo u otra práctica médica en la que peristaltismo del tracto digestivo necesita ser suprimida.

La solución de la invención puede utilizarse con distintos aparatos para resección endoscópica. Normalmente se utilizan asas de polipectomía de morfología oval, multifilamento de tamaños variables (entre los 30 y 10 mm). En las tablas 1 y 2 del artículo "Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection", Gastrointestinal endoscopy 2008, 68:1 11-18 se detallan aparatos para mucosectomía (EMR) y disección submucosa endoscópica, respectivamente, disponibles en el mercado.

La inyección de la solución farmacéutica de la invención se efectúa generalmente mediante una aguja de inyección endoscópica. El diámetro de la aguja (G) de inyección endoscópica está estandarizado en términos diámetro exterior de la aguja, y un número de calibre ("gauge"), más grande significa un diámetro exterior de la aguja más pequeño. El número del calibre de una aguja de inyección endoscópica para ser

utilizada con la solución farmacéutica de la invención se selecciona dependiendo del sitio de la cirugía, pero es generalmente de 21 a 25 G, preferiblemente de 23G. Incluso cuando tienen el mismo número de calibre, agujas de inyección endoscópica producidos por diferentes fabricantes pueden tener diferente diámetro interior.

5

Existen disponibles comercialmente agujas de inyección endoscópicas diseñadas para minimizar la presión de inyección. En una realización particular, la solución farmacéutica de la invención puede ser inyectada por un operador, preferiblemente sin dificultad, incluso cuando se utiliza una aguja para inyección endoscópica que tiene un diámetro de 23 G o más. Generalmente, la longitud de tubo efectiva de una aguja de inyección endoscópica es de 1.000 mm o más, preferentemente 1.500 hasta 2.500 mm.

La presión de inyección de una solución para inyección submucosa se puede medir por ejemplo, utilizando una jeringa luer-lock de plástico de 5 o 10 ml que se llena con una solución de medición. Se puede utilizar una aguja de inyección endoscópica de un diámetro de 23G y una longitud de tubo efectiva de 1.600 mm que está conectada a la jeringa. La jeringa se fija a un analizador de textura (EZ Prueba 500N fabricado por Shimadzu Corporation), y el pistón de la jeringa es empujado a una velocidad constante de 100 mm / min. La fuerza requerida para descargar la solución de medición en la jeringa a través de la punta de la aguja de inyección endoscópica se mide a 25° C y se define como la presión de inyección. Si la presión de inyección es 14 kgf o más, la solución de medición es descargada a través de la punta de la aguja de inyección endoscópica pero existen pérdidas alrededor del pistón de la jeringa, además el pistón de la jeringa no se mueve incluso empujando con la mano en lugar de con el analizador de textura. Cuando la presión de inyección es de aproximadamente 11 kgf, la solución de medición puede ser descargada a través de la punta de la aguja cuando el pistón de la jeringa es empujado con la mano en vez de con el analizador de textura. En una realización particular, la presión de inyección de la solución farmacéutica de la invención, medida tal y como se ha descrito en el párrafo anterior, es preferiblemente de 0,1 a 12 kgf, más preferiblemente de 0,25 a 10 kgf, incluso más preferiblemente de 0,5 a 10 kgf, con especial preferencia de 1,0 a 7 kgf.

En otra realización particular, el tiempo de retención de la solución es de al menos 30 minutos, preferiblemente de al menos 45 minutos, más preferiblemente de entre 30 minutos y 1 hora. Preferiblemente, finalizado el tiempo de retención se produce progresivamente la completa reabsorción de la solución. El tiempo de retención de la

solución se define como el periodo de tiempo en que se mantiene una protuberancia o habón de altura suficiente que permitan al endoscopista distinguir los límites de la lesión y extirparla.

- 5 La composición de acuerdo con la presente invención se puede cargar y almacenar en un recipiente. En otro aspecto de la invención se proporciona además un kit que comprende un recipiente que contiene la solución farmacéutica de la invención y, opcionalmente, instrucciones para el uso de la misma como solución para inyección submucosa en un método de tratamiento quirúrgico de resección endoscópica.
- 10 Los recipientes en los que se suministra la composición farmacéutica pueden ser cualquier recipiente convencional que pueda mantener la formulación farmacéutica de la invención, tales como una jeringa, un vial o una ampolla. La presente invención puede proporcionar un conjunto que comprende un recipiente que contiene la composición de la invención y una aguja de inyección endoscópica.

15

Se contempla que cualquier modo de realización analizado en la presente memoria descriptiva se puede implementar con respecto a cualquier, composición farmacéutica, kit, uso médico, procedimiento de tratamiento, y procedimiento de fabricación de un medicamento de la invención, y viceversa. Se entenderá que los modos de realización

20 particulares descritos en el presente documento se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención. Los rasgos característicos principales de la presente invención se pueden emplear en varios modos de realización sin apartarse del alcance de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que experimentación rutinaria, numerosos equivalentes

25 a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Se considera que estos equivalentes están dentro del alcance de la presente invención y están contemplados por las reivindicaciones.

Todas las publicaciones y solicitudes de patentes mencionadas en la memoria

30 descriptiva son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención. Todas las publicaciones y solicitudes de patentes se incorporan en el presente documento por referencia en el mismo grado que si cada publicación o solicitud de patente individual se indicase específica e individualmente para incorporarse por referencia.

35

El uso de la palabra "un" o "uno" puede querer decir "uno", pero también es coherente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno". El uso del

término "otro" también se puede referir a uno o más. El uso del término "o" en las reivindicaciones se usa para querer decir "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refiere solo a alternativas o las alternativas son mutuamente exclusivas.

5 Como se usa en esta memoria descriptiva y reivindicaciones, las palabras "comprender" (y cualquier forma de comprender, tal como "comprenden" y "comprende"), "tener" (y cualquier forma de tener, tal como "tienen" y "tiene"), "incluir" (y cualquier forma de incluir, tal como "incluye" y "incluyen") o "contener" (y cualquier forma de contener, tal como "contiene" y "contienen") son inclusivas o abiertas y no
 10 excluyen elementos o etapas del procedimiento no citados, adicionales. Como se usa en el presente documento, la expresión "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados y a aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de la invención reivindicada. Como se usa en el presente documento, la expresión "que
 15 consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la reivindicación excepto, por ejemplo, impurezas habitualmente asociadas con el elemento o la limitación.

El término "o combinaciones de los mismos" como se usa en el presente documento
 20 se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los puntos enumerados que preceden al término. Por ejemplo, "A, B, C o combinaciones de los mismos" se pretende que incluya al menos uno de: A, B, C, AB, AC, BC o ABC, y si el orden es importante en un contexto particular, también BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC o CAB. Continuando con este ejemplo, se incluyen expresamente combinaciones que
 25 contienen repeticiones de uno o más puntos o términos, tales como BBB, AAA, AB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, y así sucesivamente. El experto en la técnica entenderá que típicamente no existe un límite sobre el número de puntos o términos en cualquier combinación, a menos que sea evidente de otro modo a partir del contexto.

30 Como se usa en el presente documento, palabras de aproximación tales como, sin limitación, "sobre", "alrededor de", "aproximadamente" se refieren a una condición que, cuando se modifica así, se entiende que no es necesariamente absoluta o perfecta sino que se consideraría lo suficientemente próxima para los expertos en la técnica
 35 para garantizar la designación de la condición como presente. La medida en que puede variar la descripción dependerá de lo grande que se pueda instituirse un cambio y todavía reconozca un experto en la técnica que el rasgo característico modificado

todavía tenga las características y capacidades requeridas del rasgo característico no modificado. En general, pero sujeto al análisis precedente, un valor numérico en el presente documento que se modifica por un palabra de aproximación tal como "aproximadamente" puede variar desde el valor establecido en un ± 1 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12 o 15%.

EJEMPLOS

Material y Métodos

10 Estudio retrospectivo con 20 pacientes que acudieron a la Consulta de Endoscopias del hospital de Poniente, en el Ejido (Almeria) para realización de una mucosectomía endoscópica submucosa. En 10 pacientes se utilizó una solución de glicerol 10%, fructosa 5%, adrenalina 0,005% y con azul de metileno. En otros 10 la nueva solución de estudio: solución extemporánea de Ac. Hialurónico (AH) de baja densidad (UROMAC®) al 0,003%, Carboximetilcelulosa sódica (CMC) 1500-4500 (94224, Guimana) caracterizada por una viscosidad de 1.500 a 2.500 mPa*S al 0,2%, Fructosa c.s.p pH = 5-6, Adrenalina 0,005%, Azul de Metileno 1 gota (0.05 ml) en Suero Fisiológico c.s.p 50 mL. La solución fue acondicionada en jeringas de BD Plastipak™ jeringa luer-lock 50 mL y conservadas entre 2-8°C hasta su utilización.

20

Datos recogidos: número de lesiones y tamaño (cm), número de resecciones para la eliminación completa de la lesión (sesiones), número de inyecciones de la solución, volumen inyectado en cada lesión (mL), duración del habón útil durante la mucosectomía (minutos), tiempo (minutos) desde el inicio intervención endoscópica hasta que se aprecia inicio de reabsorción, vascularización del tejido (Buena/Regular/Mala), generación de humos que dificultan la visibilidad durante la intervención quirúrgica (SI/NO), sangrado durante la intervención quirúrgica (SI/NO), tipo de sangrado (LEVE/ MODERADO/ MASIVO), complicaciones de la intervención quirúrgica, evolución del tejido (en las revisiones) tras la administración del fármaco (inflamación / daño tisular).

30

Ambas soluciones fueron elaboradas en condiciones estériles en Cabina de Flujo Laminar Horizontal y fue filtrada dentro de la cabina de flujo laminar horizontal con un filtro esterilizante mini spike plus v® filter (Braun). Se consideraron las siguientes condiciones de estabilidad físico-químicas: un pH= 5-6, ausencia de precipitación visual de solutos, así como ausencia visual de partículas durante 30 días en ambas soluciones. Para determinar la estabilidad microbiológica se cultivaron muestras de

35

ambas soluciones a los días 0, 7, 15, 30 días desde su elaboración. Así mismo, ante la imposibilidad momentánea de determinar la viscosidad, optamos por la determinación de la osmolaridad de ambas soluciones.

- 5 La solución se administró con jeringas B/BRAUN Omnifix^R jeringa luer-lock 10 mL, que se acoplaron a un catéter de 200 a 240 cm de largo con una aguja de inyección endoscópica de 23-gauge. El canal mínimo de trabajo requerido para este material es de 2,0-2,8mm (InterjectTM Contrast – Injection Therapy Needle Catheter – Boston Scientific).

10

Resultados

- En todos pacientes se delimitó perfectamente los bordes de los pólipos antes de su extirpación, utilizando azul de metileno diluido. El colorante tiñó la submucosa y permitió la perfecta valoración de la profundidad de la escara en los pacientes, así como delimitó exactamente los bordes. Las asas utilizadas fueron de morfología oval y multifilamento con tamaños de 30 y 10 mm, afrontando las lesiones grandes utilizando resección endoscópica “Piecemeal”. Se usó corriente monopolar con mezcla de coagulación según las recomendaciones del fabricante de la unidad electroquirúrgica.

- 20 Todos los pacientes presentaron entre 3 y 6 lesiones, con una superficie de entre 15 y 40 mm de superficie y una profundidad del tejido extirpado entre 0,5 y 1 mm. No observamos diferencia en el número de sesiones para la eliminación de las lesiones según la utilización de una solución u otra. Con la solución de Glicerol 10% los pacientes precisaron entre 10 y-200 mL de solución y fue necesario reinyectar la solución a 6 pacientes. Mientras con la solución de estudio se necesitó una media de 25 50 mL de solución y no fue necesario reinyectar a ningún paciente.

- Tras las mucosectomías realizadas, observamos al introducir la solución en la submucosa intestinal un “habón”, que separó durante los 30-45 minutos que duraron las intervenciones la zona de los pólipos de la zona irrigada por vasos sanguíneos y musculatura, frente a los 15 minutos observados con Glicerol 10% lo que nos obligó a reinyectar en ocasiones a los pacientes. La utilización de la nueva fórmula para mucosectomía nos proporcionó una óptima elevación de la lesión durante un tiempo prolongado, confiriendo mayor seguridad.

35

Todos los pacientes están en seguimiento clínico sin presentar ninguna complicación asociada la intervención. Al introducir adrenalina, se redujo el riesgo potencial de

hemorragias y la recuperación se previó más rápida. Posteriormente, la solución inyectada en la sub-mucosa se reabsorbió sin problemas y no evidenciamos signos de inflamación o daño tisular secundaria a la solución utilizada. Sin embargo, los pacientes están aún en seguimiento y esto debe ser confirmado en futuras visitas. No evidenciamos sangrado masivo en ninguno de los pacientes ni complicaciones durante la intervención.

La vascularización del tejido sometido a la Intervención quirúrgica fue buena. En 3 pacientes se evidenció presencia moderada de humos con la solución de Glicerol 10%, que dificultaron parcialmente la visibilidad de la zona a extirpar, no observándose con la nueva solución.

Ambas soluciones presentaron estabilidad microbiológica durante al menos 30 días. La Osmolaridad media de la solución de estudio fue de 1.710 mOs/L, mientras la de Glicerol 10% fue de 809 mOs/L. Sin embargo, desde el punto de vista físico-químico. y ante la ausencia de estudios, sólo pudimos recomendar una estabilidad de 24 horas entre 2-8°C en ambas soluciones.

Discusión

Tras las mucosectomías, en nuestros pacientes hemos optimizado el resultado de la nueva fórmula, cuyo efecto es mecánico-farmacológico. Al introducir la solución en la sub-mucosa intestinal se produce un “habón” que separa durante unos 45 minutos la zona de la lesión de la zona irrigada por vasos sanguíneos y musculatura. Así, cuando se extirpa el pólipo se reduce el riesgo de hemorragias, lesiones y la recuperación es más rápida. Posteriormente, esta solución inyectada en la sub-mucosa parece reabsorberse sin producir efectos adversos, dando tiempo suficiente a que se realice la mucosectomía.

Nuestra fórmula podría tener un gran potencial de utilización para inyección de la sub-mucosa, tales como en mucosectomía de lesiones neoplásicas precoces del tubo digestivo y en la disección endoscópica sub-mucosa. Con nuestro preparado el “habón” que se generó parece más duradero que con Glicerol, Suero Fisiológico, u otros productos por separado.

Conclusiones

Las ventajas de nuestra solución son elevada permanencia del compuesto a nivel intestinal, elevada expansión del tejido inyectando con una menor cantidad de

producto, viscosidad óptima, total reabsorción posterior del producto administrado, estabilidad físico-química y microbiológica, y todo ello a muy bajo coste.

REIVINDICACIONES

1. Una solución farmacéutica acuosa que comprende carboximetilcelulosa en una concentración comprendida entre 0,005% y 2%.
- 5 2. La solución farmacéutica según la reivindicación 1, que además comprende ácido hialurónico en una concentración comprendida entre 0,0001% y 5%
- 10 3. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende además un agente regulador de la presión osmótica y/o el pH en una concentración comprendida entre 1% y 30%, preferiblemente seleccionado entre un azúcar, un polialcohol y una sal, y combinaciones de los mismos.
- 15 4. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un colorante, preferiblemente índigo carmín o azul de metileno.
- 20 5. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un agente vasoconstrictor, preferiblemente epinefrina, más preferiblemente donde la concentración de epinefrina es de 0,000025% a 0,5%.
- 25 6. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho ácido hialurónico presenta un peso molecular de menos de 1.000 kDa, preferiblemente menos de 800 kDa, más preferiblemente menos de 600 kDa, aún más preferiblemente de menos de 300 kDa o menos de 250 kDa.
- 30 7. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la concentración de ácido hialurónico es de 0,0001% a 0,3%, preferiblemente de 0,001% a 0,012%, más preferiblemente de 0,003% o 0,006%.
- 35 8. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la una concentración de carboximetilcelulosa es de 0,01% a 1%, más preferiblemente de 0,1% a 0,5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,3%.
9. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha carboximetilcelulosa es carboximetilcelulosa sódica.

10. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicha carboximetilcelulosa presenta una viscosidad de 500 a 4500 mPa*S, preferiblemente de 1.000 a 3.000 mPa*S, más preferiblemente de 1.500 a 2.500 mPa*S, aún más preferiblemente de 2.237 mPa*S.
11. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la carboximetilcelulosa sódica presenta una viscosidad mayor a 1.000 mPa*S y una concentración de 0,2%.
12. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, donde dicho agente regulador se encuentra en una concentración de 10% al 20%, preferiblemente del 16 al 18%, más preferiblemente al 17,5%.
13. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, donde dicho agente regulador es un azúcar, preferiblemente un monosacárido, más preferiblemente fructosa.
14. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde dicha solución acuosa comprende suero fisiológico o suero glucosalino.
15. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde dicha solución farmacéutica presenta un pH de 3 a 8, preferiblemente de 4 a 7, y más preferiblemente de 5 a 6.
16. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde dicha solución farmacéutica presenta un osmolaridad de 500 a 3.000 mOs/L, preferiblemente de 1.500 a 2.500 mOs/L, más preferiblemente de 1.700 mOs/L.
17. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde dicha solución farmacéutica comprende:
 - Ácido hialurónico, en una concentración comprendida entre 0,0001% y 5%
 - Carboximetilcelulosa sódica, en una concentración comprendida entre 0,005% y 2%
 - Fructosa c.s.p. pH comprendido entre 5 y 6
 - Suero fisiológico c.s.p,

- opcionalmente, epinefrina en una concentración comprendida entre 0,0001% y 0,01%
- opcionalmente, un colorante (de 0,01 a 0,1 ml, preferiblemente 0,05 ml, de una solución del 0,1% al 5%),

5

18. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde dicha solución farmacéutica consiste en:

- Ácido hialurónico, en una concentración comprendida entre 0,0001% y 5%
- Carboximetilcelulosa sódica, en una concentración comprendida entre 0,005% y 2%
- Fructosa c.s.p. pH comprendido entre 5 y 6
- Suero fisiológico c.s.p,
- opcionalmente, epinefrina en una concentración comprendida entre 0,0001% y 0,01%
- opcionalmente, un colorante (de 0,01 a 0,1 ml, preferiblemente 0,05 ml, de una solución del 0,1% al 5%),

10

15

19. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, donde dicha solución farmacéutica comprende:

- Ácido hialurónico, en una concentración del 0,003%
- Carboximetilcelulosa sódica en una concentración comprendida entre 0,2% y 0,3%
- Fructosa c.s.p. pH comprendido entre 5 y 6
- Suero fisiológico c.s.p.
- opcionalmente, epinefrina en una concentración del 0,005%
- opcionalmente, un colorante (de 0,01 a 0,1 ml, preferiblemente 0,05 ml, de una solución del 0,1% al 5%)

20

25

30

20. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, donde dicha solución farmacéutica consiste en:

- Ácido hialurónico, en una concentración del 0,003%
- Carboximetilcelulosa sódica en una concentración comprendida entre 0,2% y 0,3%
- Fructosa c.s.p. pH comprendido entre 5 y 6

35

- Suero fisiológico c.s.p.
- opcionalmente, epinefrina en una concentración del 0,005%
- opcionalmente, un colorante (de 0,01 a 0,1 ml, preferiblemente 0,05 ml, de una solución del 0,1% al 5%),

5

21. La solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde dicha solución es obtenida por un método que comprende una etapa de filtración con un filtro entre 0,2 μ m y 1 μ m, preferiblemente de 0,45 μ m.

10

22. Una solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en un tratamiento que comprende la resección de una porción de la mucosa, preferiblemente del tracto gastrointestinal.

15

23. La solución farmacéutica para su uso según la reivindicación 22, donde dicho tratamiento comprende una resección endoscópica, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en i) una resección endoscópica submucosa (EMR) y ii) una disección endoscópica submucosa (EDS).

20

24. La solución farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 23, donde dicho tratamiento comprende la inyección de dicha solución en la capa submucosa.

25

25. La solución farmacéutica para su uso según la reivindicación 24, donde la presión de inyección, preferiblemente cuando se utiliza una aguja de inyección endoscópica de un diámetro de 23G, es de 0,1 a 12 kgf, más preferiblemente de 0,25 a 10 kgf, incluso más preferiblemente de 0,5 a 10 kgf, con especial preferencia de 1,0 a 7 kgf.

30

26. La solución farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, donde el tiempo de retención de la solución es de al menos 30 minutos, preferiblemente de al menos 45 minutos, más preferiblemente de entre 30 minutos y 1 hora.

35

27. Uso de la solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la elaboración de un medicamento para su administración como inyección

submucosa o como agente elevador en un método de tratamiento quirúrgico de resección endoscópica.

- 5 28. Un kit que comprende un recipiente que contiene la solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y, opcionalmente, instrucciones para el uso de la misma como solución para inyección submucosa o como agente elevador en un método de tratamiento quirúrgico de resección endoscópica.



- ②① N.º solicitud: 201630003
②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.01.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2004241155 A1 (SHAH MANDAR V) 02/12/2004, Table 5; párrafo [0044]; reivindicaciones 1, 2.	1-3, 6-26, 28
X	Hikichi, Takuto et al.; Sa1766 Novel Injection Technique: Endoscopic Submucosal Dissection by Submucosal Injection of Sodium Carboxymethylcellulose for Early Gastric Cancer; GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, ELSEVIER, NL,2012, volumen 75, nº 4; ISSN 0016-5107; doi:10.1016/j.gie.2012.04.286	1, 3-5, 8-16, 21-28
X	WO 03074108 A2 (MAYO FOUNDATION et al.) 12/09/2003, página 2, líneas 2-29; página 4, líneas 14-26; página 5, líneas 17-30; ejemplos; reivindicaciones 1, 3, 7-9, 14, 16.	1, 3-5, 8-16, 21-28
X	EP 1992362 A2 (MCNEIL PPC INC) 19/11/2008, Párrafos [0018], [0021], [0025]; ejemplos 1, 2.	1-3, 6-26, 28
X	US 2014219939 A1 (YASUDA CHIIHIRO et al.) 07/08/2014, Párrafos [0024], [0062].	1-3, 6-26, 28
A	KR 20110057877 A (BEXPHARM KOREA CO LTD) 01/06/2011, (resumen) [en línea] [recuperado el 17.10.2016]. Recuperado de: EPO WPI Database; DW 201204; nº acceso 2011-H59300.	1-28

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
18.10.2016

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/5



- ②① N.º solicitud: 201630003
②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.01.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	YAMASAKI et al. A novel method of endoscopic submucosal dissection with blunt abrasion by submucosal injection of sodium carboxymethylcellulose: an animal preliminary study. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, 20061130 ELSEVIER, NL 30/11/2006 VOL: 64 No: 6 Pags: 958 - 965 ISSN 0016-5107 Doi: doi:10.1016/j.gie.2006.07.035	1-28
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 18.10.2016	Examinador N. Vera Gutierrez	Página 2/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/717 (2006.01)

A61K31/728 (2006.01)

A61B17/94 (2006.01)

A61P41/00 (2006.01)

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

A61K, A61B, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NLP, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.10.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 10-13, 15-20	SI
	Reivindicaciones 1-9, 14, 21-28	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-28	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2004241155 A1 (SHAH MANDAR V)	02.12.2004
D02	Hikichi, Takuto et al.; Sa1766 Novel Injection Technique: Endoscopic Submucosal Dissection by Submucosal Injection of Sodium Carboxymethylcellulose for Early Gastric Cancer; GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, ELSEVIER, NL, Volumen 75, nº 4; ISSN 0016-5107; doi:10.1016/j.gie.2012.04.286	2012
D03	WO 03074108 A2 (MAYO FOUNDATION et al.)	12.09.2003
D04	EP 1992362 A2 (MCNEIL PPC INC)	19.11.2008
D05	US 2014219939 A1 (YASUDA CHIHIRO et al.)	07.08.2014

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

La invención se refiere a una solución farmacéutica acuosa que comprende carboximetilcelulosa en una concentración comprendida entre 0,005% y 2%, así como a su uso en la elaboración de un medicamento para su administración como inyección submucosa o como agente elevador en un método de tratamiento quirúrgico de resección endoscópica.

El documento D01 divulga composiciones viscoelásticas para ser empleadas en el campo de la cirugía. En la Tabla 5 se recogen los valores de viscosidad de diferentes mezclas ensayadas, siendo una de ellas carboximetilcelulosa sódica (1%) junto con Provisc® (producto comercial que contiene hialuronato sódico 1%).

El documento D02 divulga una formulación de carboximetilcelulosa al 1,5%, que se administra como inyección submucosa, tras la inyección submucosa de hialuronato sódico, como agente elevador en un método quirúrgico de disección endoscópica submucosa.

El documento D03 divulga soluciones que comprenden metilcelulosas, por ejemplo carboximetilcelulosa, en una concentración de 0,1-1,5% (página 2, líneas 2-29). Comprenden también un colorante (azul de metileno) y un agente vasoconstrictor local (epinefrina) (página 5, líneas 17-30). Las composiciones se emplean como inyección submucosa como agente elevador en un método quirúrgico de resección endoscópica.

El documento D04 divulga soluciones acuosas que comprenden carboximetilcelulosa en una concentración de 0,33% (ejemplo 1) y 0,5% (ejemplo 2). Estas soluciones incluyen también ácido hialurónico (ejemplo 1: 0,133%; ejemplo 2: 0,2%). Se emplean como composiciones humectantes-lubricantes de uso oftálmico, ótico y nasal.

El documento D05 divulga una formulación líquida acuosa (párrafos [0062]) que comprende carboximetilcelulosa (0,05%), ácido hialurónico (0,01%) y glicerol (8%), junto con otros componentes. Se usa como composición acondicionadora de la piel.

A la vista de los documentos citados, se considera que la invención, tal como se define en las reivindicaciones 1-9, 14, 21-28 de la solicitud no es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

Respecto a las reivindicaciones dependientes 10-13, 15-20, se considera que las características en ellas recogidas forman parte de la práctica habitual que el experto en la materia llevaría a cabo sin necesidad de un esfuerzo inventivo. En ausencia de un efecto inesperado asociado a esas características, se considera que no implican actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.)