

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 354**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2009** **PCT/EP2009/051739**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2009** **WO09101194**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2009** **E 09710250 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** **EP 2252290**

54 Título: **Composición farmacéutica para el uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades osteoarticulares**

30 Prioridad:

15.02.2008 EP 08101682

13.06.2008 EP 08158285

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2018

73 Titular/es:

BONE THERAPEUTICS S.A. (100.0%)
Rue Auguste Piccard, 37
6041 Gosselies, BE

72 Inventor/es:

BASTIANELLI, ENRICO;
ATTALI, PIERRE y
VERVAET, CHRIS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 658 354 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 el uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades osteoarticulares

Campo de la invención

5 La presente invención está dentro del campo farmacéutico y se refiere a una nueva composición farmacéutica para el uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades osteoarticulares agudas y/o crónicas.

Antecedentes de la invención

10 La osteoartritis, la forma más común de artritis, es una enfermedad caracterizada por un proceso degenerativo lento en el cartílago articular, el hueso subcondral asociado con la formación de osteofitos marginales e inflamación de grado bajo. Se cree que la osteoartritis afecta a 15% de la población en su forma crónica. De estos, una cuarta parte está gravemente discapacitada. La mayoría de los casos de osteoartritis no tienen una causa conocida y se denominan osteoartritis primaria. Cuando se conoce la causa de la osteoartritis, la afección se denomina osteoartritis secundaria. La osteoartritis secundaria está provocada por otra enfermedad o afección. Afecciones que pueden conducir a la osteoartritis secundaria incluyen traumatismo o cirugía repetidos en las estructuras articulares, articulaciones anormales al nacer (anormalidades congénitas), gota, diabetes, y otros trastornos hormonales. Otras formas de artritis son enfermedades sistémicas, tales como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (SLE).

20 La osteoartritis implica principalmente a las caderas, las rodillas, la columna vertebral y las articulaciones interfalángicas. El síntoma más común de la osteoartritis es el dolor en la articulación o las articulaciones afectadas después de un uso repetitivo. Habitualmente, el dolor de la articulación empeora a lo largo del día. Puede existir hinchazón, calor y crujidos de las articulaciones afectadas. También se puede producir dolor y rigidez de las articulaciones después de períodos de inactividad prolongados. En la osteoartritis grave, una pérdida completa de la amortiguación del cartílago provoca fricción entre los huesos, provocando dolor en reposo o dolor con movimiento limitado.

25 La osteoartritis se caracteriza por una degradación lenta del cartílago a lo largo de varios años. En el cartílago normal, existe un equilibrio delicado entre la síntesis y la degradación de la matriz; en la osteoartritis, sin embargo, la degradación del cartílago supera a la síntesis. El equilibrio entre la síntesis y la degradación está afectado por la edad y se regula por varios factores producidos por la membrana sinovial y los condrocitos, incluyendo citocinas, factores de crecimiento, agregasas y metaloproteinasas de matriz. Además de agua, la matriz extracelular está compuesta por proteoglicanos, formados por glicosaminoglicanos ligados a una cadena principal formada por ácido hialurónico, atrapados dentro de una red colagenosa o matriz fibrilar. Un proteoglicano significativo en el cartílago articular es el agregano, que se une a ácido hialurónico y ayuda a proporcionar la compresibilidad y elasticidad del cartílago. El agregano es escindido por agregasas, conduciendo a su degradación y a la erosión posterior del cartílago. La pérdida de agregano de la matriz del cartílago es uno de los primeros cambios patofisiológicos observados en la OA.

40 Las citocinas producidas por la membrana sinovial y los condrocitos, especialmente IL-1beta y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), también son actores principales en la degradación del cartílago. IL-1beta se libera espontáneamente del cartílago con osteoartritis pero no del normal. Tanto IL-1beta como TNF-alfa estimulan su propia producción y la producción de otras citocinas (p. ej., IL-8, IL-6, y factor inhibidor de leucotrienos), proteasas y prostaglandina E₂ (PGE₂). La síntesis de las citocinas inflamatorias IL-1beta y TNF-alfa y la expresión de sus receptores están potenciadas en la osteoartritis. Se ha mostrado que ambas citocinas inducen potentemente la degradación de cartílago *in vitro*. Otras citocinas proinflamatorias sobreexpresadas en la osteoartritis incluyen IL-6, IL-8, IL-11 e IL-17, así como factor inhibidor de leucotrienos.

45 La matriz extracelular (ECM) que compone el cartílago es degradada por metaloproteinasas de matriz producidas localmente. Las citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1beta, TNF-alfa, IL-17 e IL-18, incrementan la síntesis de metaloproteinasas de matriz, disminuyen los inhibidores enzimáticos de metaloproteinasas de matriz y disminuyen la síntesis de la matriz extracelular.

50 En un intento por invertir la descomposición de la matriz extracelular, los condrocitos incrementan la síntesis de componentes de la matriz incluyendo proteoglicanos. Aunque esta actividad se incrementa, se observa una pérdida neta de proteoglicanos en la capa superior del cartílago. Citocinas antiinflamatorias elevadas encontradas en el fluido sinovial de osteoartritis incluyen IL-4, IL-10 y IL-13. Su papel es reducir la producción de IL-1beta, TNF-alfa y metaloproteinasas de matriz e inhibir la liberación de prostaglandinas. La producción local de factores de crecimiento y diferenciación tales como factor de crecimiento insulinoide 1, factores de crecimiento transformantes, factores de crecimiento fibroblásticos y proteínas morfogenéticas también estimulan la síntesis de la matriz.

Estado de la técnica

Las terapias farmacológicas disponibles actualmente se dirigen a la paliación del dolor e incluyen analgésicos (es decir, acetaminofeno, inhibidores específicos para ciclooxigenasa-2, fármacos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, tramadol, opioides). Sin embargo, la presentación clínica de la osteoartritis habitualmente es monoarticular u oligoarticular con fluctuaciones en intensidad y localización a lo largo del tiempo. Por lo tanto, es lógico considerar modalidades terapéuticas locales a fin de evitar efectos sistémicos no deseados. Se han usado varios compuestos intraarticularmente (p. ej., glucocorticoides, ácido hialurónico) o tópicamente (p. ej., capsaicina, salicilato de metilo). Sin embargo, por ejemplo, el beneficio de glucocorticoides intraarticulares dura solo unos pocos días (Barron, M. C., 2007, J. Am. Osteopath., 107, ES21-27).

Los polisacáridos forman una clase de materiales cuyo reconocimiento de la utilidad potencial está creciendo. Aparte de su actividad biológica, una de las propiedades más importantes de los polisacáridos en general es su capacidad para formar hidrogeles. La formación de hidrogeles se puede producir mediante un número de mecanismos y está fuertemente influenciada por los tipos de monosacárido implicados, así como la presencia y la naturaleza de los grupos sustituyentes. La formación de geles de polisacárido es generalmente de dos tipos: unidos por enlaces de hidrógeno e iónicos. Los geles unidos por enlaces de hidrógeno son típicos de moléculas tales como agarosa (gelificación térmica) y quitosano (gelificación dependiente del pH), mientras que los geles unidos iónicamente son característicos de alginatos y carrageninas.

Los proteoglicanos son una de las principales macromoléculas encontradas en el cartílago articular. Estas moléculas consisten en una proteína nuclear y cadenas de glicosaminoglicanos ligados covalentemente (GAG). Los GAGs son heteropolisacáridos largos no ramificados, que consisten en unidades disacáricas repetidas, con la estructura general: aminoazúcar de ácido murónico. Los GAGs específicos del cartílago incluyen 4-sulfato de condroitina (ácido glucurónico y N-acetil-galactosamina con un SO₄ sobre la posición de carbono 4), 6-sulfato de condroitina (ácido glucurónico y N-acetil-galactosamina con un SO₄ sobre la posición de carbono 6) y sulfato de queratano (galactosa y N-acetil-glucosamina con un SO₄ sobre la posición del carbono 6).

Estas moléculas son capaces de formar complejos de hidrogel con polímeros iónicos cargados opuestamente, particularmente el polisacárido catiónico quitosano. Esta interacción puede formar la base de un nuevo enfoque de materiales para manipular el tejido del cartílago. El otro GAG importante del cartílago es el ácido hialurónico (ácido glucurónico y N-acetil-glucosamina). Esta molécula es uno de los principales componentes del fluido sinovial. Las moléculas de ácido hialurónico también están presentes en la matriz del cartílago como la estructura principal en agregados de proteoglicanos. En general, el ácido hialurónico representa un papel importante como un organizador de la matriz extracelular. El ácido hialurónico purificado se emplea como un biomaterial estructural debido a su alto peso molecular y su capacidad de formación de gel. Las propiedades de la molécula se pueden alterar ampliamente mediante modificación química. Por ejemplo, la esterificación parcial de los grupos carboxilo reduce la solubilidad en agua del polímero e incrementa su viscosidad. La esterificación extensiva genera materiales que forman películas o geles hinchables insolubles en agua. Las membranas de hialuronato esterificadas con etilo y bencilo tienen duraciones in vivo de varios meses, mientras que se ha mostrado que las formas parcialmente esterificadas se degradan en unas pocas semanas.

El ácido hialurónico es responsable de la calidad viscoelástica del fluido sinovial que actúa como un lubricante y como un absorbente de choques. En el fluido sinovial, el ácido hialurónico reviste la superficie del cartílago articular y comparte el espacio más profundo en el cartílago entre las fibrillas de colágeno y los proteoglicanos sulfatados. Protege al cartílago y bloquea la pérdida de proteoglicanos de la matriz del cartílago al espacio sinovial, manteniendo la matriz del cartílago normal. En el fluido sinovial de las articulaciones de las rodillas en la osteoartritis, las concentraciones de ácido hialurónico, glicosaminoglicanos y sulfato de queratano que son inferiores en el fluido sinovial procedente de articulaciones de rodillas normales. Adicionalmente, experimentos que usan células sinoviales de conejo mostraban que las citocinas proinflamatorias IL-1β y TNF-α estimulan la expresión de ácido hialurónico sintetasa, que puede contribuir a la fragmentación de ácido hialurónico bajo condiciones inflamatorias. El ácido hialurónico exógeno puede facilitar la producción de ácido hialurónico recientemente sintetizado. Se han usado ácido hialurónico y derivados como adyuvantes terapéuticos en el tratamiento de la osteoartritis como un medio para mejorar la lubricación de superficies articulares y así reducir el dolor articular. Varios estudios in vitro también han demostrado que el ácido hialurónico tiene un efecto beneficioso al inhibir la condrolisis condrocítica mediada por un fragmento de fibronectina. También se ha mostrado que el ácido hialurónico tiene efectos antiinflamatorios, así como efectos inhibidores sobre la síntesis de prostaglandinas y la liberación y la degradación de proteoglicanos.

El quitosano, un derivado parcialmente desacetilado de quitina, encontrado en exoesqueletos de artrópodos es otro proteoglicano, un polisacárido lineal que consiste en residuos de D-glucosamina conectados beta (1-4) con un número variable de grupos N-acetil-glucosamina situados aleatoriamente. Así, comparte algunas características con diversos GAGs y ácido hialurónico presentes en cartílago articular. Dependiendo de la fuente y el procedimiento de preparación, el peso molecular medio del quitosano puede variar de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 kDa. Las preparaciones disponibles comercialmente tienen grados de desacetilación que varían de

aproximadamente 50 a aproximadamente 90%. El quitosano es un polímero a semicristalino y el grado de cristalinidad es una función del grado de desacetilación. La cristalinidad es máxima tanto para la quitina (es decir, desacetilada al 0%) como para el quitosano completamente desacetilado (es decir, 100%). La cristalinidad mínima se alcanza a grados de desacetilación intermedios.

5 Mucho del potencial del quitosano como un biomaterial proviene de su naturaleza catiónica y alta densidad de carga. La densidad de carga permite que el quitosano forme complejos o coacervados de complejos iónicos insolubles con una amplia variedad de polímeros aniónicos hidrosolubles.

10 De hecho, se ha mostrado que los oligosacáridos de quitosano tienen un efecto estimulante sobre los macrófagos, y el efecto se ha relacionado con los residuos acetilados. Por otra parte, se ha mostrado que tanto el quitosano como su molécula original, la quitina, ejercen efectos quimioatrayentes sobre los neutrófilos in vitro e in vivo. In vivo, el quitosano se degrada mediante hidrólisis enzimática. Las propiedades mecánicas de los armazones de quitosano dependen principalmente de los tamaños de los poros y las orientaciones de los poros.

15 El ácido hialurónico, un glicosaminoglicano, se usa ampliamente para el tratamiento de la osteoartritis de la rodilla. Un estudio de 2 prácticas generales en el Reino Unido mostraba que aproximadamente 15% de los pacientes con osteoartritis recibía tratamiento intraarticular con preparaciones de ácido hialurónico. Debido a su cualidad viscoelástica, puede reemplazar al fluido sinovial. Por otra parte, puede reducir la percepción del dolor. También se han presentado efectos moleculares y celulares beneficiosos. El ácido hialurónico se aplica frecuentemente mediante inyección intraarticular, sin embargo la evidencia relativa a su importancia clínica es conflictiva. Se han publicado recientemente revisiones sistemáticas y metaanálisis del estado de la técnica, y sus autores concluyeron que el ácido hialurónico intraarticular, en el mejor de los casos, tiene un efecto pequeño; significando un efecto clínicamente significativo una mejora de al menos 15 mm en la escala analógica visual del dolor (Bellamy y cols., 2006). Estos datos forman la base para el uso de la administración intraarticular de ácido hialurónico en pacientes con osteoartritis. A veces, los beneficios solo se aprecian un año después de la inyecciones y, en algunos experimentos, las inyecciones se deben realizar de tres a cinco veces por semana (Barron, M. C., 2007).

30 Los ligandos del receptor alfa-2-adrenérgico, especialmente los agonistas, son fármacos usados comúnmente en la práctica médica como sustancia antihipertensiva y en anestesiología clínica como componente de anestesia y analgesia general y locorregional. Producen ansiolisis, analgesia, sedación, escasos efectos anestésicos y efectos estabilizantes hemodinámicos perioperatorios. Los estudios de neurotoxicidad negativa permiten su uso (principalmente clonidina) mediante vías sistémica y perimedular y para bloqueos de nervios periféricos. Entre los agonistas de alfa-2-adrenorreceptores clínicamente disponibles, la clonidina sigue siendo ampliamente usada: la sustancia carece de neurotoxicidad y presente menos efectos secundarios (es decir hipotensión y sedación) que el agonista más potente y también más selectivo para receptores alfa-2-adrenérgicos, dexmedetomidina. La clonidina, un potente agonista parcial de receptores alfa-2-adrenérgicos, se usó principalmente para el tratamiento de la hipertensión. Este fármaco estimula receptores alfa-2-adrenérgicos en los centros vasomotores, provocando una reducción de la fuga simpática desde el sistema nervioso central. Tanto el gasto cardíaco como la resistencia periférica se reducen dando como resultado una disminución en la presión sanguínea. Las concentraciones superiores provocan una vasoconstricción mediante la activación de receptores postsinápticos en músculo liso vascular. Sin embargo, las ventajas significativas del fármaco son contrarrestadas por efectos secundarios que incluyen sequedad de boca, sedación y mareos. Por otra parte, otras actividades de estos compuestos tales como el efecto antiinflamatorio nunca se han presentado mediante administración oral.

45 Además de los efectos analgésicos bien conocidos de agonistas alfa-2-adrenérgicos (alfa-2-adrenoceptores) administrados vertebralmente, su uso periférico se ha presentado comúnmente en afecciones dolorosas agudas. Para técnicas analgésicas perioperatorias, la clonidina se añade a un anestésico local en bloqueos de nervios peritronculares para potenciar la potencia y la duración de la analgesia. ZOUHER A y cols.; 2005; Luiz-Cleber P. y cols.; 2005, Murphy DR "A non-surgical approach to low back pain" Med. Health R. I., 2000). Además, la inyección intraarticular de clonidina y su unión a una solución anestésica local para anestesia regional intravenosa también han presentado un efecto antinociceptivo (S. Armand y cols 1998; Br J Anaesth. 1998; Gentili M, y cols.1996; Reuben S, y cols. 1999). Sin embargo, estos efectos solo están diseñados para durar unas pocas horas y no días o semanas.

55 Se sabe que los agonistas alfa-2-adrenoceptores bloquean el incremento de contenido tisular de citocinas proinflamatorias, tales como TNF-alfa e IL1beta e incrementan el contenido tisular de la citocina antiinflamatoria TGF beta. Esto se ha mostrado en un modelo de dolor neuropático inflamatorio mediante la ligación parcial del nervio ciático, al aplicar localmente agonistas de receptores alfa-2-adrenérgicos mediante bloqueo de nervios periféricos.

60 Sumario de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica intraarticular para el uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades osteoarticulares agudas o crónicas y síntomas osteoarticulares agudos o crónicos, especialmente osteoartritis, mediante inyección intraarticular, comprendiendo esta composición

- posiblemente un portador o diluyente farmacéutico adecuado
- un glicosaminoglicano que es ácido hialurónico o su derivado
- una cantidad eficaz de un compuesto que activa el receptor alfa-2-adrenérgico, que es un agonista del receptor alfa-2-adrenérgico seleccionado del grupo que consiste en clonidina, p-aminoclonidina, idazoxano, detominida, medetominida, mivazerol y lofexidina
- posiblemente una cantidad suficiente de un agente antiinflamatorio (compuesto) (diferente de un agonista alfa-2) preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en un compuesto antiinflamatorio esteroideo (tal como prednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona...), un compuesto antiinflamatorio no esteroideo (tal como ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, etc...), un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (tal como metotrexato, leflunomida, etc...), un agente anti-CD20, un agente anti-citocina (tal como anti-IL1, anti-IL6, anti IL-17), un agente anti-TNF (tal como infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, etc.) o una mezcla de los mismos
- posiblemente células madre (diferenciadas o no), preferiblemente células madre mesenquimales humanas de adulto o células madre embrionarias no humanas que tienen propiedades antiinflamatorias y regenerativas.

En la composición farmacéutica para el uso según la invención el glicosaminoglicano está presente como una película o como una matriz, preferiblemente en la forma de una pasta o un gel, más preferiblemente un hidrogel con una cantidad suficiente de un disolvente acuoso.

En la composición para el uso según la invención el glicosaminoglicano y el compuesto que activa el receptor alfa-2-adrenérgico no están conectados covalentemente o están conectados covalentemente.

Preferiblemente, el glicosaminoglicano se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico con masa molecular baja (< 900 kDa) o alta (> 900 kDa).

En la composición para el uso según la invención, el ácido hialurónico y el agonista del receptor alfa-2-adrenérgico no están conectados covalentemente o están conectados covalentemente.

Los inventores han descubierto que la composición farmacéutica para el uso según la invención es adecuada para un tratamiento o una prevención de enfermedades osteoarticulares agudas o crónicas y síntomas asociados (especialmente dolor osteoarticular, pérdida de movilidad o función), de origen inflamatorio, tales como osteoartritis, artritis degenerativa, gonartrosis, coxartrosis, y otras afecciones generales inflamatorias en las que están implicadas las articulaciones, tales como enfermedades autoinmunitarias, especialmente artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (SLE) espondiloartropatías, polimialgia reumática, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artropatía psoriásica, artritis enteropática (relacionada con la enteropatía inflamatoria, tal como colitis hemorrágica y enfermedad de Crohn), artropatía neuropática, fiebre reumática aguda, gota, condrocalcinosis, enfermedad por deposición de cristales de hidroxipatito cálcico, enfermedad de Lyme y todas las otras artropatías degenerativas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento en el tratamiento y/o la prevención de estas enfermedades y/o síntomas (dolor) inducidos por estas enfermedades mencionados, posiblemente combinado con un efecto antiinflamatorio útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o síntomas de origen inflamatorio.

Según una realización preferida de la presente invención, la composición para el uso según la invención presenta una formulación preferida, que es preferiblemente una solución inyectable para aportar una cantidad eficaz (dosis terapéutica) del compuesto activo presente en la composición a un sujeto mamífero incluyendo un paciente humano, especialmente en las rodillas, las caderas y la columna vertebral del sujeto.

Preferiblemente, esta solución inyectable comprende de 0,1 mg a 100 mg/kg, preferiblemente de 1 mg a 10 mg/kg de peso corporal de este glicosaminoglicano que es ácido hialurónico o su derivado, y puede comprender de 0,1 mg a 100 mg/kg de peso corporal del paciente y de 0,1 mg a 1 mg/kg de peso corporal del paciente de un agonista del receptor alfa-2-adrenérgico que se selecciona del grupo que consiste en clonidina, p-aminoclonidina, idazoxano, detomidina, medetomidina, mivazerol, lofexidina y apraclonidina, más preferiblemente de 3 µg a 1500 µg de dicho agonista del receptor alfa-2-adrenérgico, aún más preferiblemente de 30 µg a 500 µg y aún mejor de 50 µg a 350 µg, o aproximadamente 150 µg (de dicho agonista del receptor alfa-2-adrenérgico).

La solución inyectable es adecuada para la administración intraarticular (inyección percutánea) en una articulación de un sujeto mamífero, preferiblemente de un paciente humano.

Esta formulación también es adecuada para la administración local (inyección percutánea en/o en la proximidad de una articulación inflamada de un sujeto mamífero, preferiblemente de un paciente humano), inyección para administración local que no implica a la epidermis, el músculo o cualesquiera órganos profundos.

- 5 La presente invención se refiere al sorprendente descubrimiento de que esta administración intraarticular a un sujeto mamífero, particularmente un paciente humano, de esta composición farmacéutica da como resultado una mejora de síntomas asociados con enfermedades osteoarticulares tal como un alivio del dolor osteoarticular, una mejora de la movilidad y/o la función articular, una disminución en la acumulación articular de líquido inflamatorio, un acortamiento del tiempo para el comienzo de la actividad terapéutica del primer componente, un incremento en la duración de la acción del primer componente y una reducción de la degeneración articular o su avances posiblemente inducido por las susodichas enfermedades o patologías.

15 La invención también se dirige a un método para un tratamiento y/o una prevención (profilaxis) de una afección seleccionada del grupo que consiste en las enfermedades o los síntomas susodichos a través de una administración a un sujeto mamífero, preferiblemente un paciente humano, de una cantidad suficiente de la composición farmacéutica de la invención, a través de una administración intraarticular, particularmente en las rodillas, las caderas y la columna vertebral del sujeto mamífero; preferiblemente el paciente humano.

20 Una administración intraarticular combinada de ácido hialurónico y un agonista del receptor alfa-2-adrenérgico permite un comienzo de acción más corto, una duración de acción más prolongada, para una eficacia superior o al menos equivalente y/o una posible disminución de los efectos secundarios asociados con el ácido hialurónico y con la administración de agonistas del receptor alfa-2-adrenérgico.

25 La composición y el método de la presente invención también permite una disminución del número de administraciones requeridas para obtener una eficacia deseada y permite un comienzo de acción más rápido.

30 Un último aspecto de la presente invención se refiere a un estuche de partes que comprende uno o más viales con los elementos (portador/diluyente, glicosaminoglicano, compuesto receptor 2-2-adrenérgico, agente antiinflamatorio, células madre o una combinación de los mismos) de la composición de la invención y un dispositivo para aportar esta composición a una articulación inflamada de un sujeto mamífero, preferiblemente un paciente humano, que sufre las enfermedades o los síntomas (dolor) susodichos y que tiene

- medios de depósito para almacenar esta composición farmacéutica,
- medios de émbolo móviles a lo largo del eje longitudinal del depósito para distribuir esta composición farmacéutica y,
- 35 - una aguja hueca montada sobre dichos medios de depósito para aportar esta composición farmacéutica al nervio periférico del sujeto mamífero.

Estos y otros objetivos y características de la invención se harán más completamente evidentes cuando la siguiente descripción detallada de la invención se lee junto con los ejemplos y las figuras adjuntos.

Breve descripción de las figuras y las tablas

40 La FIG. 1 muestra la escala VAS que evalúa el dolor desde 0 "sin dolor en absoluto" hasta 100 "dolor máximo" después de 3 administración intraarticular de 150 µg de clonidina y ácido hialurónico el día 0, el día 7 y el día 14 en 2 pacientes que sufren gonartritis.

45 La FIG. 2 muestra la puntuación WOMAC que evalúa el dolor y la función de la rodilla después de 3 administración intraarticular de 150 µg de clonidina y ácido hialurónico el día 0, el día 7 y el día 14 en 2 pacientes que sufren gonartritis (peor situación = 96).

La FIG. 3 muestra la puntuación de Lequesne que evalúa la puntuación algofuncional de la rodilla después de 3 administración intraarticular de 150 µg de clonidina y ácido hialurónico el día 0, el día 7 y el día 14 en 2 pacientes que sufren gonartritis (peor situación = 24).

50 La FIG 4 muestra la escala VAS que evalúa el dolor desde 0 "sin dolor en absoluto" hasta 100 "dolor máximo" después de una administración intraarticular de 150 µg de clonidina y ácido hialurónico el día 0 en 1 paciente que sufre coxartrosis.

La FIG 5 muestra la puntuación WOMAC que evalúa el dolor y la función de la cadera después de una administración intraarticular de 150 µg de clonidina y ácido hialurónico el día 0 en 1 paciente que sufre coxartrosis.

La FIG 6 muestra la puntuación de Lequesne que evalúa el dolor y la función de la cadera después de una administración intraarticular de 150 µg de clonidina y ácido hialurónico el día 0 en 1 paciente que sufre coxartrosis.

5 Descripción detallada de la invención

El término "intraarticular" según se usa en la presente se refiere a una inyección percutánea de una articulación con la composición farmacéutica de la invención.

El término "administración local" según se usa en la presente se refiere a una inyección percutánea en o en la proximidad de una articulación inflamada. La inyección por administración local trata así de la epidermis, la dermis, el músculo o cualquier órgano profundo.

Las principales ventajas de la administración local son restringir selectivamente los efectos analgésicos y otros a las zonas lesionadas. Por otra parte, la administración local permite altos niveles de concentración local con poca o ninguna liberación sistémica. La administración local y la inyección intraarticular de ácido hialurónico es un tratamiento reconocidos de las susodichas afecciones.

La administración local y la inyección intraarticular de agonistas alfa-2-adrenérgicos se realizan fácilmente y proporcionan un efecto prolongado en combinación con proteoglicanos. En consecuencia, se pueden minimizar mucho los problemas relacionados con la colocación de un sistema invasivo de aporte de fármaco y los problemas de efectos secundarios molestos, debidos a la liberación sistémica. La calidad de vida relacionada con la salud, la satisfacción del paciente y la valoración económica se podrían mejorar con este tratamiento, especialmente en condiciones crónicas. zonas lesionadas. Por otra parte, la administración local permite niveles altos de concentración local con poca o ninguna liberación sistémica. La administración local y la inyección intraarticular de ácido es un tratamiento reconocidos de las susodichas afecciones.

La administración local y la inyección intraarticular de agonistas alfa-2-adrenérgicos se realizan fácilmente y proporcionan un efecto prolongado en combinación con proteoglicanos. En consecuencia, se pueden minimizar mucho los problemas relacionados con la colocación de un sistema invasivo de aporte de fármaco y los problemas de efectos secundarios molestos, debidos a la liberación sistémica. La calidad de vida relacionada con la salud, la satisfacción del paciente y la valoración económica se podrían mejorar con este tratamiento, especialmente en condiciones crónicas

El compuesto administrado es ácido hialurónico o una sal del mismo o un éster de ácido hialurónico con un alcohol de la serie alifática, heterocíclica o cicloalifática, o una forma sulfatada de ácido hialurónico o una combinación de agentes que contienen ácido hialurónico. Dosificaciones adecuadas de un hidrogel basado en proteoglicano o un glicosaminoglicano o un derivado del mismo será típicamente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día más preferiblemente de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 8 mg por peso corporal por día y cantidades de dosificación adecuadas para agonistas del receptor alfa-2-adrenérgico.

El agonista del receptor alfa-2-adrenérgico puede ser clonidina, p-aminoclonidina, idazoxano, detomidina, medetomidina, mivazerol o lofexidina.

Los compuestos activos usados según la invención son conocidos. Las preparaciones farmacéuticas que contienen ácido hialurónico están disponibles comercialmente como lo son la clonidina y otros agonistas del receptor alfa-2-adrenérgico. Los compuestos se pueden fabricar de un modo conocidos esencialmente según los procedimientos descritos en la técnica anterior.

El término "clonidina", según se usa en la presente, se refiere a N-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina e incluye las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, p. ej., también son adecuadas las sales con ácidos inorgánicos, tales como ácidos halohídricos, o con ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos inferiores tales como ácido acético, ácido tartárico o ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido salicílico.

La clonidina se emplea en una cantidad terapéuticamente eficaz. La presente invención también abarca el uso de un agonista del receptor alfa-2-adrenérgico para la fabricación de formulaciones inyectables para un aporte a una articulación, o una zona cercana de la misma, una dosis terapéutica de dicho agonista mediante inyección intraarticular, en donde dicha solución comprende de aproximadamente 3 µg a aproximadamente 1500 µg de dicho agonista del receptor alfa-2-adrenérgico. Preferiblemente, dicha formulación comprende de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 500 µg de dicho agonista del receptor alfa-2-adrenérgico. Más preferiblemente, dicha solución comprende de 50 µg a 350 µg de dicho agonista del receptor alfa-2-adrenérgico. En una realización preferida, el

agonista del receptor alfa-2-adrenérgico es clonidina. La concentración real de clonidina puede variar, dependiendo de la naturaleza y el grado de los síndromes dolorosos que se traten y de si el fármaco se está administrando con propósitos terapéuticos o profilácticos.

- 5 Debido a sus propiedades antiinflamatorias, la inhibición de las citocinas proinflamatorias TNF-alfa e IL1-beta y el incremento de citocinas antiinflamatorias, tales como TGF beta, los agonistas del receptor alfa 2 en la administración inyectable tendrán aplicaciones en afecciones inflamatorias osteoarticulares y en enfermedades en las que existen afecciones inflamatorias osteoarticulares, tales como las mencionadas anteriormente.
- 10 Según el método y la formulación de la invención, una inyección de la combinación de ácido hialurónico y una forma de agonista del receptor alfa-2-adrenérgico induce un alivio del dolor de larga duración, tanto en el caso de seres humanos como en un modelo de dolor osteoarticular en animales. El método es seguro, carece de los principales efectos secundarios del fármaco y permite el tratamiento y/o la profilaxis del dolor agudo así como crónico sin el uso de una técnica demasiado invasiva.
- 15 Portadores farmacéuticos o un adyuvante tal como conservantes se pueden incorporar en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento de microbios, tales como bacterias, levaduras y mohos, en la composición. Se puede emplear cualquier conservante convencional contra la contaminación microbiana del producto con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable y no sea reactivo con clonidina. Conservantes preferidos son alcoholes aromáticos antimicrobianos, tales como alcohol bencílico, fenoxietanol, alcohol fenético y similares, y ésteres de ácido parahidroxibenzoico comúnmente denominados compuestos parabénicos, tales como ésteres metílico, etílico, propílico y butílico de ácido parahidroxibenzoico y similares y mezclas de los mismos, pero no se limitan a los mismos. Particularmente preferidos son el alcohol bencílico y el fenoxietanol.
- 20 Opcionalmente, se puede incluir un agente anestésico, tal como lidocaína y similares. Para la administración según la invención, las cantidades activas de los compuestos que alivian el dolor neuropático pueden estar contenidas junto con excipientes y/o aditivos farmacéuticos habituales en formulaciones farmacéuticas sólidas o líquidas.
- 25 Las preparaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones de los ingredientes activos, preparadas al disolver o dispersar los compuestos, pueden contener los aproximadamente 150 µg de clonidina en la rodilla lesionada. Se realizaron una segunda y una tercera inyecciones intraarticulares 7 y 14 días más tarde. Antes de cada inyección, el líquido intraarticular se retiró y se midió. El dolor y la movilidad se evaluaron en el punto de referencia (día 0), 48-72 horas después de las inyecciones intraarticulares, antes de la siguiente inyección (día 7 y día 14) y el día 21. Las evaluaciones consistían en una escala analógica visual de 0-100 mm rellena por el paciente que registra la intensidad del dolor (0= sin dolor, 100= dolor intolerable), la puntuación de WOMAC (peor puntuación posible = 96) que registra el dolor y la movilidad y una escala algofuncional (índice de Lequesne, peor puntuación = 24).
- 30 Según se muestra en las figuras 1, 2 y 3, la administración intraarticular de la combinación inducía inesperadamente un alivio del dolor (disminución en VAS de 86,5 mm a 14,5 mm) en 48 horas y las 2 readministraciones inducían mejoras adicionales (puntuación VAS = 11 el día 9, 12 el día 16). Este efecto inesperado en comparación con el efecto de cualquier producto se mantenía durante al menos 1 semana después de la 3ª inyección ya que la puntuación VAS era 13 el día 21. Se obtuvieron los mismos resultados usando la puntuación WOMAC que evaluaba adicionalmente la movilidad de la rodilla lesionada. La puntuación WOMAC disminuía desde 61 en el punto de partida hasta 44, 41 y 37 los días 7, 14 y 21. Asimismo, la puntuación algofuncional evaluada usando la escala de Lequesne mostraba una mejora drástica con puntuaciones que disminuían desde 20 en el punto de partida hasta 15, 13 y 12, respectivamente, el día 7, 14 y 21. Estos resultados eran totalmente inesperados ya que no se ha observado que el ácido hialurónico disminuya la puntuación del dolor en más de 15 mm en metaanálisis que reevaluaban su eficacia y los efectos del ácido hialurónico no se producían antes de 3 a 4 semanas. No hay datos disponibles para la clonidina en la osteoartritis.
- 40
- 45
- 50

Ejemplo 2:

- Se administró a dos pacientes que sufrían coxartritis una sola inyección intraarticular de aproximadamente 20 mg de ácido hialurónico y aproximadamente 150 µg de clonidina en la cadera lesionada. Se evaluaron el dolor y la movilidad en el punto de partida (día 0) y el día 7, el día 14, el día 21 y el día 28. Las evaluaciones consistían en una escala analógica visual de 0-100 mm rellena por el paciente que registra la intensidad del dolor (0= sin dolor, 100= dolor intolerable), la puntuación WOMAC (peor puntuación posible = 96) que registra el dolor y la movilidad y una escala algofuncional (Lequesne, peor puntuación = 24).
- 55
- En pacientes con coxartritis que se trataban con esta combinación, el efecto de una sola inyección intraarticular de aproximadamente 20 mg de ácido hialurónico y aproximadamente 150 µg de clonidina inducía un efecto inmediato, notable y prolongado según se muestra en la fig 4, 5 y 6. VAS disminuía de 52 mm en el punto de partida hasta 10, 11, 42 y 51 los días 7, 14, 21 y 28. Asimismo, la puntuación WOMAC disminuía desde 69 en el punto de partida
- 60

hasta 27, 28, 43 y 72 los días 7, 14, 21 y 28, respectivamente, y la puntuación algofuncional desde 13 hasta 8 y 8 los días 7 y 14 y devolvía a los valores anteriores a la inyección los días 21 y 28: (13 y 14, respectivamente).

Estos resultados eran inesperados ya que no existen informes de esta mejora en las 3 semanas siguientes a la administración de ácido hialurónico. No hay datos disponibles con clonidina. El efecto antálgico prolongado también era totalmente inesperado.

En resumen, los pacientes tratados mediante la inyección intraarticular simultánea de clonidina y de hialurónico mostraban una mejora drástica de la puntuación de dolor (80%) y de la puntuación funcional articular (60%); mejoras que se mantenía durante ~2-3 semanas.

Se observó una evolución favorable similar para la hinchazón, que parecía reducirse significativamente. En este estudio de viabilidad, no se han presentado efectos secundarios importantes. De forma interesante, solo se observaba un abandono parcial del tratamiento.

Ejemplo 3: Experiencia clínica con productos intraarticulares.

Los datos clínicos más exhaustivos se han presentado para (i) corticosteroides, (ii) ácido hialurónico y (iii) inhibidores de TNF α .

En un artículo reciente, Uthman y cols. (Postgrad Med J. agosto 2003; 79(934):449-53) revisaron todos los datos publicados con productos intraarticulares. Además de los corticosteroides y el ácido hialurónico, solamente se han publicado informes anecdóticos sobre sustancias o enfoques tan diversos como orgoteína, sinovectomía por radiación, proloterapia con dextrosa, silicona, lavado con solución salina, inyección de solución salina sin lavado, agentes analgésicos, glucosamina, somatostatina, polisulfato de pentosano sódico, cloroquina, éster de ácido polisulfúrico de mucopolisacárido, solución de ácido láctico y tiotepa citostática, sin evidencia concluyente de eficacia.

Ejemplo 4: Comparación de clonidina/ácido hialurónico con tratamientos antiinflamatorios intraarticulares

Una comparación (datos históricos/publicados) de tratamientos estándar contra la monoartritis con la combinación clonidina-ácido hialurónico tiende a favorecer a esta combinación con respecto a la eficacia sobre los síntomas de la monoartritis.

La eficacia se mide mediante una reducción en el valor de la puntuación (lo que demuestra una mejora), tal como las puntuaciones de dolor o las puntuaciones funcionales.

	Reducción en el dolor	Mejora en la función	Reducción en la hinchazón	Efectos secundarios**
A ₂ A/HA	-85%	-55%	+++	Ninguno
Corticosteroides*	-30%	-30%	+++	5%
Ácido hialurónico*	-10%	-15%	<i>n.p.</i>	Ninguno
Inhibidores de TNF α *	-30%	<i>n.p.</i>	++	Ninguno

n.p. = no presentado, *n.m.* = no medido; *datos medios procedentes de metaanálisis y/o estudios publicados disponibles (Bliddal y cols, 2006, Bliddal y cols 2006, Fernández López and Ruano-Ravina, 2006, Arrich y cols., 2005; Bellamy y cols. 2006; Bellamy y cols. 2006); **solamente efectos secundarios importantes

La eficacia se mide mediante una reducción en el valor de la puntuación (lo que demuestra una mejora), tal como las puntuaciones de dolor o las puntuaciones funcionales.

	Reducción en el dolor	Mejora en la función	Reducción en la hinchazón	Efectos secundarios**
A ₂ A/HA	-85%	-55%	+++	Ninguno
Corticosteroides*	-30%	-30%	+++	5%
Ácido hialurónico*	-10%	-15%	<i>n.p.</i>	Ninguno
Inhibidores de TNFα*	-30%	<i>n.p.</i>	++	Ninguno

n.p. = no presentado, *n.m.* = no medido; *datos medios procedentes de metaanálisis y/o estudios publicados disponibles (Bliddal y cols, 2006, Bliddal y cols 2006, Fernández López and Ruano-Ravina, 2006, Arrich y cols., 2005; Bellamy y cols. 2006; Bellamy y cols. 2006); **solamente efectos secundarios importantes

5 Ejemplo 5: Comparación de A2A/HA con HAs intraarticulares

	Reducción en el dolor	Reducción en el dolor (efecto máx. presentado)	Mejora en la función	Reducción en la hinchazón
A ₂ A/HA	-85%	-	-55%	+++
Ácido hialurónico				
Arich y cols., 2005	0%	-17%	-11%	<i>n. p.</i>
Wang y cols., 2004	-8%	-24%	<i>n. p.</i>	<i>n. p.</i>
Kolarz y cols., 2003	-55%	-	-23%	<i>n. p.</i>
Lo y cols., 2004	-7%	-47%	<i>n. p.</i>	<i>n. p.</i>

10 Los efectos máximos del ácido hialurónico presentados en la bibliografía son una mejora de 55% en el dolor y un 23% en la función (Kolarz y cols. 2003), pero estos efectos no parecen haberse repetido nunca (Arich y cols., 2005; Wang y cols., 2004; Lo y cols., 2003).

15 Estos efectos máximos del ácido hialurónico están significativamente por debajo de los efectos presentados con la combinación de clonidina-ácido hialurónico (sobre el dolor 55% frente a 85% así como la función 23% frente a 55%, respectivamente). No se presenta un beneficio sobre la hinchazón con ácido hialurónico, un importante componente del dolor en la osteoartritis y otras enfermedades articulares inflamatorias, mientras que existe una fuerte reducción en la hinchazón con la combinación clonidina y ácido hialurónico.

20 El efecto de la clonidina nunca se ha estudiado antes en el dolor crónico de rodilla.

Los efectos de la clonidina en estudios de dolor agudo han mostrado que no supera 72 horas (Gentili y cols, 2001), incluso con una duración mínima del efecto de 4 horas (Alagol y cols, 2005), mientras que se ha mostrado que la combinación clonidina-ácido hialurónico tiene unos efectos de hasta 2 semanas.

Ejemplo 6:

25 Los efectos anteriores de la clonidina se extrapolaron a otros agentes alfa-2-adrenérgicos.

La inhibición de la liberación de IL-1β por agonistas alfa-2-adrenérgicos, inducida por estimulación con LPS de células TH1, se mide bajo condiciones de control (dexametasona).

30 Según se muestra en la figura 7 los resultados del estudio son:

- Dexametasona 10⁻⁷ M inhibe ~65% de secreción de IL-1 β por células TH1 estimuladas con LPS

- Mivazerol y clonidina, en 10^{-7} M y 10^{-5} M, presentan 80-90% de eficacia de DEX (10^{-7} M)
- Guanfacina y moxonidina están en 40 a 60% del efecto de DEX, mientras que otros tienen efectos solamente marginales
- Guanabenz, brimonidina y metildopa no tienen efectos

5 Ejemplo 7:

Los efectos de la combinación clonidina y ácido hialurónico se probaron en un modelo de células mononucleares de sangre periférica. En resumen, PBMCs (células mononucleares de sangre periférica) procedentes de sangre venosa heparinizada de voluntarios sanos se aislaron mediante centrifugación con gradiente de Ficoll. Las MNC (células mononucleares) se lavaron tres veces en PBS y se resuspendieron en medio RPMI-1640 complementado con 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y FBS inactivada térmicamente al 10%. Las células se sembraron en 100.000 células en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl/pocillo.

Las PBMC, en 100.000 células/200 µl, se dispusieron en placas de microvaloración de 96 pocillos y estimularon o no 10 µg/ml de fitohemaglutinina (PHA). Los efectos del ácido hialurónico "HA" (200 µg/ml) y la p-aminoclonidina "A2A" (5 µM) se probaron sobre PBMC.

Ensayo de proliferación. El cultivo se incubó con 1 µCi/ml de 3H-timidina durante 24 h antes del final del cultivo para medir la proliferación. A continuación, las células se lavaron dos veces con PBS enfriada con hielo y dos veces con ácido tricloroacético (TCA) al 5% enfriado con hielo. Finalmente, las células se sometieron a lisis con NaOH 0,1 N-Triton-X100 al 0,1%. Los sobrenadantes se recogieron y se analizaron en un contador beta en presencia de líquido de centelleo. Los resultados se realizaron en cpm ("recuento por minuto"= número de desintegración del elemento radiactivo observado en series de recuentos sucesivos de un minuto).

Detección de IL-1β (mediante ELISA). Los niveles de IL-1β procedentes de PBMC o sobrenadantes de cultivo se midieron mediante el estuche de ELISA Quantikine (R&D Systems Inc, Minneapolis, EE. UU. de A.). La concentración detectable mínima de IL-1β se estimó en 1,0 pg/ml.

La liberación de IL-1beta por PBMC y la proliferación de PBMC, inducida por la estimulación con PHA, se fijaron como controles, y se compararon con las medidas para PBMC tratadas con HA y/o A2A.

También se midieron la inhibición de la liberación por PBMC de IL-1beta y la inhibición de la proliferación de PBMC, inducida por estimulación con LPS de células TH1 y proporcionaban tendencias similares que para células estimuladas con PHA.

Efectos de HA solo

Condiciones probadas	Detección de IL-1β (pg/ml)	Proliferación (cpm)
PBMC	ND*	769
PBMC + PHA	2185	16069
PBMC + HA	2095	364
PBMC + PHA + HA	6394	9087

Condiciones probadas	Detección de IL-1β (%)	Proliferación (%)
PBMC	ND*	5
PBMC + PHA	100	100
PBMC + HA	96	2,2
PBMC + PHA + HA	293	57

La secreción de IL-1beta inducida por estimulación con PHA muestra un incremento significativo sobre la condición basal (donde los niveles de IL-1beta eran indetectables) y se fijó en 100. La proliferación de células PMBC también se incrementaba significativamente, en un factor de aproximadamente ~20. Sorprendentemente, se observaba un

incremento similar de citocina - sobre la condición basal - con la adición de HA solo, mientras que la proliferación de PBMC no se veía afectada. Cuando se estimulaban mediante PHA, la adición de HA incrementa sinérgicamente la secreción de IL-1beta, 3 veces sobre las condiciones estimuladas, pero era capaz de reducir la proliferación de PBMC en un factor 2.

5 Efectos de A2A sola

Condiciones probadas	Detección de IL-1 β (pg/ml)	Proliferación (cpm)
PBMC	ND*	769
PBMC + A2A	ND*	786
PBMC + PHA	2185	16069
PBMC + PHA + A2A	ND*	16212

Condiciones probadas	Detección de IL-1 β (%)	Proliferación (%)
PBMC	ND*	5
PBMC + A2A	ND*	4,9
PBMC + PHA	100	100
PBMC + PHA + A2A	ND*	101

A2A no tiene efecto sobre las condiciones basales - no estimuladas. De forma interesante, cuando se estimulaban mediante PHA, la adición de A2A suprime totalmente el incremento en la secreción de IL-1beta debida a la estimulación con PHA, hasta niveles indetectable, pero no era capaz de inhibir la proliferación de PBMC.

Efectos de la combinación de A2A y HA

Condiciones probadas	Detección de IL-1 β (pg/ml)	Proliferación (cpm)
PBMC + PHA	2185	16069
PBMC + PHA + HA	6394	9087
PBMC + PHA + HA + A2A	3053	5445

Condiciones probadas	Detección de IL-1 β (%)	Proliferación (%)
PBMC + PHA	100	100
PBMC + PHA + HA	292	56
PBMC + PHA + HA + A2A	139	34

15 De forma interesante, la combinación de HA/A2A demuestra un potente efecto antiinflamatorio sobre la condición PHA/HA. En efecto, la adición de A2A era capaz de invertir significativamente - en más de 50% - el incremento en la secreción de IL-1beta debida a la estimulación con PHA/HA, llevando su nivel hasta la condición de PHA sola. Sorprendentemente, A2A era además capaz de inhibir la proliferación de PBMC, en otro 35%.

20 Durante la inflamación, se sabe que fragmentos de peso molecular inferior de hialuronano son agentes inflamatorios e inmunoestimulantes al inducir la secreción de citocinas tales como as IL-6 y proteína atrayente de monocitos (MCP-1). El HA también tiene la propiedad de potenciar la adherencia de linfocitos y monocitos a la matriz extracelular (Yamawaki y cols., 2009). Estos experimentos muestran que el ácido hialurónico tiene un potente efecto estimulante sobre la producción de citocinas (p. ej., IL-1 β) sin proliferación de PBMC.

25 Se ha demostrado que la clonidina altera la producción de citocinas Th1/Th2 (Xu y cols., 2007; Cook-Mills y cols., 1998). Estos experimentos muestran que la adición de agonistas del alfa-2-adrenorreceptor suprime totalmente el incremento en la secreción de citocinas (p. ej., IL-1beta) debida a la estimulación con PHA, pero no es capaz de inhibir la proliferación de PBMC.

30

Sorprendentemente, la combinación HA/A2A demuestra un potente efecto antiinflamatorio tanto sobre la producción de citocinas como sobre la proliferación de células inflamatorias. En efecto, la adición de A2A a HA era capaz de inhibir significativamente el incremento en la secreción de IL-1beta y además era capaz de inhibir la proliferación de PBMC.

REFERENCIAS

- Jasmin Arrich, y cols. (Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. CMAJ 2005; 172 (8)2005)
- 5 Bellamy y cols. (Cochrane Database Syst. Rev., 2006 19, (2) CD005321)
- Barron, M.G. (J.Am. Osteopath., 107, ES 21-27)
- Zouher y cols. (Paediath. Anaesth.2005, 15 (11) p. 964-970).
- Luiz-Cleber P. y cols. (Anaesth. Analog 2005, 101 (3) p. 807-811)
- Murphy DR (Med. Health R.I., 2000, 83 (4) p. 104-107)
- 10 Armand, S y cols. (Br. J. Anaesth. 1998, 81 (2) p. 126-134)
- Gentili M y cols. (Pain 1996, 64, p. 593-596)
- Reuben S. y cols. (Anaesthesial, 1999, 91, p. 654-658)
- Uthman I, y cols. (Intra-articular therapy in osteoarthritis Postgrad Med J. agosto 2003; 79(934):449-53 2003)
- Kolarz Genoteal (seminars in Arthritis and Rheumatism vol 32, n° 5, 2003)
- 15 Rubin B. (the Journal of the American Osteopathic Association 2005, vol 105, n°9, supl. 4, p. 523-528)
- Wang Chen-Ti y cols. (The journal of bone and joint surgery American volume, 2004, vol. 86-A, n°3 p. 538-549)
- Lo Grace y cols. (The journal of the American medical association, vol 900 n° 23, p. 3115-3121).
- Cook-Mills y cols., Immunology. 85 544-549 (1995).
- Yamawaki H y cols., Glycobiology, 19, 83-92 (2009).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende

- posiblemente un portador o diluyente farmacéutico adecuado
- un glicosaminoglicano que es ácido hialurónico o su derivado

5 - una cantidad eficaz de un compuesto que activa el receptor alfa-2-adrenérgico, que es un agonista del receptor alfa-2-adrenérgico seleccionado del grupo que consiste en clonidina, p-aminoclonidina, idazoxano, detominida, medetominida, mivazerol y lofexidina

para el uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o síntomas osteoarticulares agudos o crónicos mediante inyección intraarticular.

10 2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que el síntoma osteoarticular agudo o crónico se selecciona del grupo que consiste en dolor, pérdida de movilidad y pérdida de función.

15 3. La composición farmacéutica para el uso según las reivindicaciones 1 o 2, en la que el glicosaminoglicano está presente como un hidrogel basado en glicosaminoglicano y en la que el glicosaminoglicano y el compuesto que activa el receptor alfa-2-adrenérgico están conectados covalentemente o no.

20 4. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 3, que es una solución inyectable.

25 5. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 4, que comprende de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de glicosaminoglicano que es ácido hialurónico o su derivado y de 0,1 µg a 1 mg del compuesto activador del receptor alfa-2-adrenérgico que es un agonista del receptor alfa-2-adrenérgico seleccionado del grupo que consiste en clonidina, p-aminoclonidina, idazoxano, detomidina, medetomidina, mivazerol, lofexidina y apraclonidina.

30 6. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 5, en la que la enfermedad osteoarticular se selecciona del grupo que consiste en osteoartritis, artritis degenerativa, gonartrosis, coxartrosis, y otras afecciones o síntomas generales inflamatorios en los que están implicadas las articulaciones, tales como lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatías, polimialgia reumática, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artropatía psoriásica, artritis enteropática, artritis reumatoide, artropatía neuropática, fiebre reumática aguda, gota, condrocalcinosis, enfermedad por deposición de cristales de hidroxipatito cálcico y enfermedad de Lyme.

35 7. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, en la que la inyección se realiza dos veces por semana.

40 8. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, en la que la inyección se realiza una vez por semana.

9. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, en la que la inyección se realiza una vez en dos o más semanas.

45 10. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 9, que contiene además otro compuesto antiinflamatorio.

50 11. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 10, que contiene además células madre mesenquimales humanas de adulto o células madre mesenquimales embrionarias no humanas.

12. Una composición que comprende

- posiblemente un portador o diluyente farmacéutico adecuado;
- de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de un glicosaminoglicano que es ácido hialurónico o su derivado;

- de 0,1 µg a 1 mg de un compuesto que activa el receptor alfa-2-adrenérgico que es un agonista del receptor alfa-2-adrenérgico seleccionado del grupo que consiste en clonidina, p-aminoclonidina, idazoxano, detomidina, medetomidina, mivazerol y lofexidina.

13. Un estuche de partes que comprende

- 5 - un vial con la composición según la reivindicación 12,
- un dispositivo para aportar dicha composición a una articulación inflamada de un sujeto mamífero y que tiene
- medios de depósito para almacenar dicha composición,
- medios de émbolo móviles a lo largo del eje longitudinal del depósito para distribuir dicha composición farmacéutica,
- 10 - una aguja hueca montada sobre dichos medios de depósito para portar dicha composición farmacéutica al nervio periférico del sujeto mamífero.

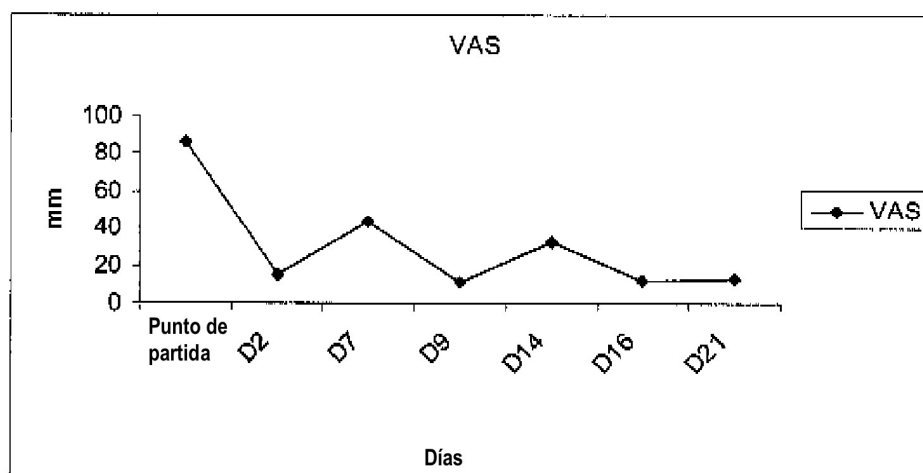


Fig. 1

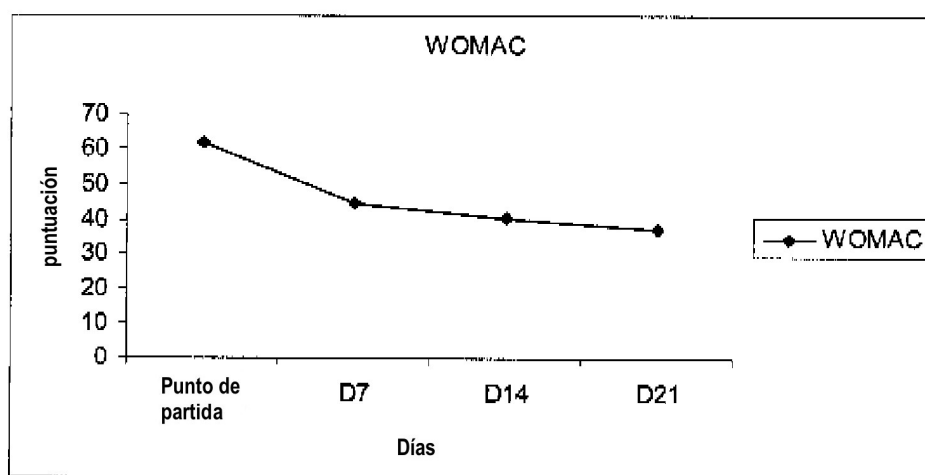


Fig. 2

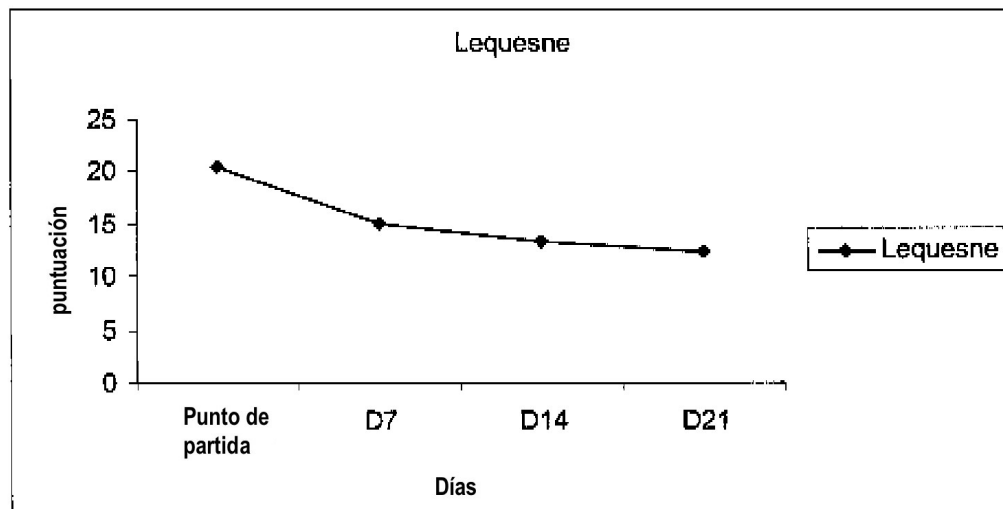


Fig. 3

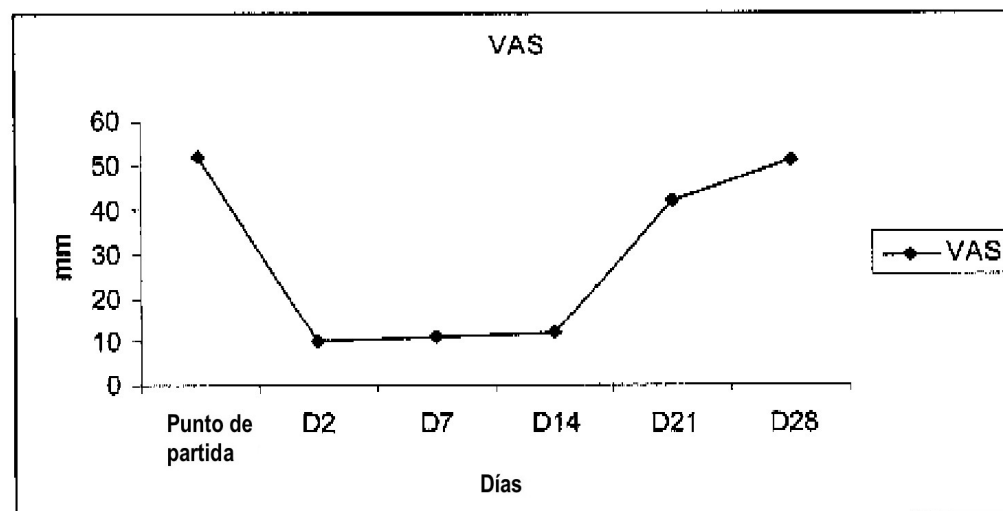


Fig. 4

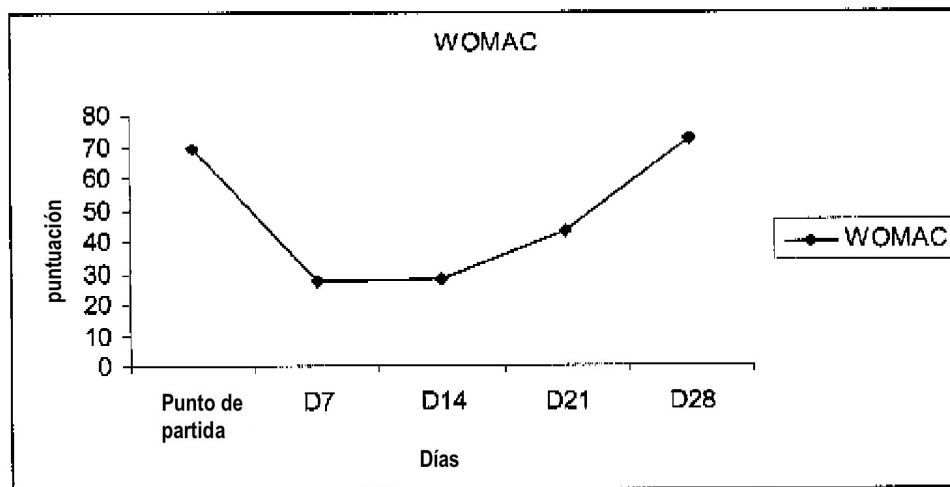


Fig. 5

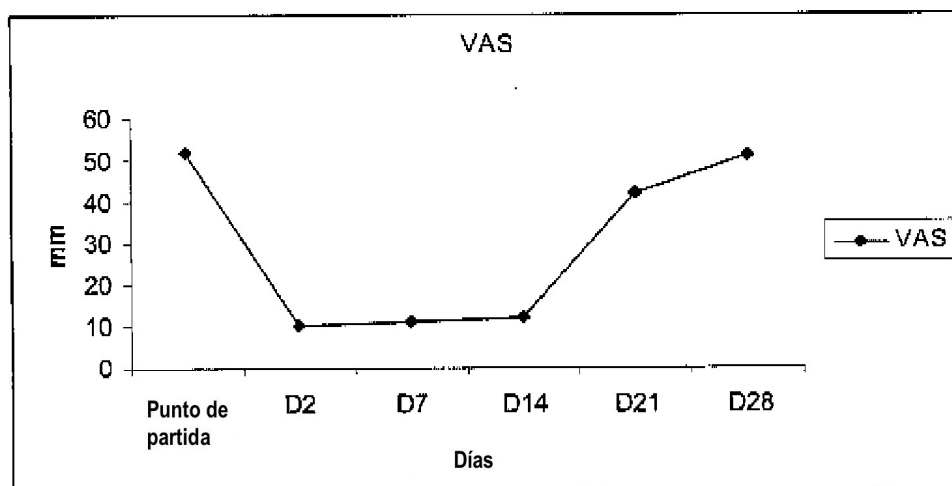


Fig. 6