

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 964**

51 Int. Cl.:

A61K 33/10	(2006.01) A61K 31/60	(2006.01)
A61K 33/06	(2006.01) A61K 31/726	(2006.01)
A61P 19/00	(2006.01) A61K 33/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	
A61K 31/436	(2006.01)	
A61K 31/191	(2006.01)	
A61K 31/192	(2006.01)	
A61K 31/196	(2006.01)	
A61K 31/415	(2006.01)	
A61K 31/573	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2008 PCT/IB2008/003398**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2009 WO09037583**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2008 E 08832669 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2182810**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención de la osteoartritis**

30 Prioridad:

03.08.2007 US 953724 P
14.09.2007 MX 2007011256

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

13.03.2018

73 Titular/es:

NUCITEC S.A. DE C.V. (100.0%)
CONSTITUYENTES 302-714 EL JACAL
QUERETARO QRO.
MEXICO, MX

72 Inventor/es:

AMADOR, RICARDO;
ROSADO, JORGE, L.;
GARCIA-PADILLA, SANDRA y
DUARTE-VAZQUEZ, MIGUEL, ANGEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 658 964 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

Composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención de la osteoartritis

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a los campos de la medicina, los productos farmacéuticos, los productos nutraceuticos y la reumatología. En un aspecto, la invención se refiere al uso de composiciones que comprenden bicarbonato de sodio y gluconato de calcio en métodos para el tratamiento y/o prevención de la osteoartritis, y al uso de tales composiciones en la fabricación de productos para dicho tratamiento y/o prevención.

Técnica anterior

15 *Osteoartritis*

20 La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular más común en los mamíferos y se caracteriza por una pérdida progresiva de los componentes del cartilago articular, principalmente proteoglicanos. Con el tiempo, se ha demostrado que el cartilago articular en OA pierde su resistencia mecánica, elasticidad y suavidad, y por lo tanto se desgasta por los movimientos de la articulación. Esto conduce a la remodelación ósea reactiva, formando osteofitos, microfracturas, eburnación subcondral y pseudoquistes, y la exposición del extremo articular del hueso.

25 Las manifestaciones clínicas de OA son dolor en las articulaciones, rigidez por la mañana o después del reposo, dolor nocturno, movimiento limitado, deformidad articular, sinovitis ocasionalmente y grados variables de inflamación. El dolor articular en OA puede originarse no solo por la sinovitis, sino también por el estiramiento de la cápsula articular o ligamentos, irritación perióstica, microfracturas trabeculares, hipertensión intraósea o espasmos musculares.

30 La alteración de los proteoglicanos y la agregación de glucosaminoglucanos se acompaña de un aumento de agua en la matriz cartilaginosa, lo que disminuye su rigidez. Esta rigidez disminuida a su vez aumenta la vulnerabilidad del tejido al daño mecánico y químico, promoviendo la liberación de Interleucina-1 (IL-1) y óxido nítrico por los condrocitos en respuesta a los fragmentos de fibronectina que se forman. También aumenta la liberación de proteasas con la consecuente degradación del colágeno, desestabilizando la matriz condral y aumentando aún más el contenido de agua.

40 Las articulaciones que con mayor frecuencia se ven afectadas por la osteoartritis son, en orden decreciente: interfalángica distal, primera carpometacarpiana, interfalángica proximal, rodillas, primera metatarsofalángica y coxofemoral.

45 La osteoartritis tiene una alta prevalencia y es una de las principales causas de dolor e incapacidad en personas mayores. No existen tratamientos específicos para la OA, y los tratamientos disponibles son de alto costo y solo se centran en controlar y disminuir el dolor y la inflamación asociados con la enfermedad OA (es decir, obtener alivio sintomático) y no en controlar, disminuir o erradicar la enfermedad en sí misma.

50 La solicitud de Patente mexicana número PA/A/2006/002927 titulada «Derivados de iminoácidos bicíclicos como inhibidores de metaloproteínas de la matriz», describe algunos iminoácidos y sus derivados que pueden ser útiles en la producción de productos farmacéuticos para la prevención y el tratamiento de enfermedades cuya la evolución incluye un aumento en la actividad metaloproteasa de la matriz, tal como enfermedades degenerativas de las articulaciones, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad periodontal, trastornos del sistema locomotor y enfermedades inflamatorias o carcinogénicas, así como aquellas enfermedades y trastornos que surgen después o como resultado de lesiones a las articulaciones, meniscos, rótulas o ligamentos, interrupciones en las lesiones de curación, alteraciones del metabolismo óseo, ulceración, estenosis, artropatía, mialgia, anorexia o shock séptico.

55 En la solicitud de patente mexicana número PA/A/20041000854 titulada «El uso de derivados de heparinoide para el tratamiento y diagnóstico de desórdenes que pueden tratar con heparinoides», algunos compuestos procedentes de heparinoides útiles para prevenir y tratar enfermedades y trastornos relacionados con metaloproteinasas son divulgados.

60 La solicitud de patente mexicana número PA/a/2003/004965 titulada «El uso de la heparina de bajo peso molecular para el tratamiento de la osteoartritis» divulga el uso de derivados de heparina que contienen un agente quelante covalentemente unido a heparinoides y un metal catiónico paramagnético de metal series de transición (Sc, Ti, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Mo, Ru) o lantánidos. Se indica que estos derivados son adecuados para la producción de fármacos para determinados fines terapéuticos y de diagnóstico, para la localización de la dosis administrada, y para la supervisión del éxito del tratamiento de enfermedades tales como la osteoartritis y la trombosis.

65

La Patente de los Estados Unidos n.ºs 6.207.672 y 5.856.358 tituladas «Ácidos cíclicos y heterocíclicos N-sustituidos α -iminohidroxámicos y carboxílicos» y «Antraquinonas sustituidas con mono y disulfo y su uso para el tratamiento de trastornos de la matriz ósea», respectivamente, reivindican el uso de varios compuestos para el tratamiento de OA.

- 5 En la actualidad, sin embargo, no existe un tratamiento específico para OA; solo existen determinadas estrategias de tratamiento que se usan con frecuencia para permitir la movilidad del paciente o para controlar y disminuir los síntomas primarios de la enfermedad, tales como el dolor y la inflamación.

Algunas opciones empleadas con el fin de mejorar la movilidad son:

- 10 (a) Medicina física y rehabilitación;
 (b) pérdida de peso cuando las articulaciones que soportan la carga se ven afectadas y el paciente también tiene sobrepeso;
 (c) manejo biomecánico, tal como corsés, prótesis externas, etc.

15 *Tratamiento farmacológico de los síntomas de la osteoartritis*

El tratamiento farmacológico de los síntomas de la enfermedad de la OA generalmente incluye diversos enfoques centrados en controlar y disminuir el dolor asociado con la enfermedad. Entre tales enfoques están las siguientes opciones:

- 20 (a) Administración de analgésicos tales como paracetamol y tramadol;
 (b) administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), viscosuplementación, corticoides y/o narcóticos;
 25 (c) cirugía ortopédica y
 (d) tratamientos experimentales (p. ej., trasplante de células de cartílago y mesenquimatosas, administración de inhibidores de citocina (IL-1, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), etc.), administración de inhibidores de metaloproteasas, administración de inhibidores de la óxido nítrico sintetasa, administración de factores de crecimiento y administración de condroprotectores).

30 Por tanto, hay muchas modalidades de tratamiento para OA que incluyen terapia no farmacológicas (p. ej., educación del paciente, control de peso, terapia física y ocupacional) y farmacológica (p. ej., inyecciones intraarticulares de esteroides, paracetamol, analgésicos tópicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos opioides). El manejo de la osteoartritis es predominantemente paliativo, se centra en la mitigación de los síntomas tales como el dolor y la inflamación. Sin embargo, dado que los enfoques terapéuticos existentes no atacan el mecanismo de origen OA, el deterioro del cartílago continúa a pesar de los intentos físicos y/o farmacológicos para tratar la enfermedad y/o sus síntomas. Los fármacos más usados para el tratamiento de la osteoartritis son los AINE (Abramson SB. El papel de los AINE en el tratamiento de la osteoartritis. Brandt KD, Doherty M, Lohmlander LS (Eds). Oxford University Press. 2003: 251-258; Schnitzer TJ. Colegio Americano de Reumatología. Actualización de las guías ACR para la osteoartritis: papel de los coxibs. J Pain Symptom Manage. 2002: S24-S30), que son analgésicos comunes que reducen el dolor y la inflamación. Este tipo de fármaco incluye aspirina, ibuprofeno y naproxeno. Actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición no selectiva de la actividad de la enzima ciclooxigenasa («COX»; Vane JR, Bakhle YS, Botting R M. Ciclooxigenasas 1 y 2. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1998, 38:97-120). Aunque los AINE son los fármacos más ampliamente recetados para reducir el dolor y la rigidez en las articulaciones, el componente inflamatorio de OA ocasionalmente es mínimo; por lo tanto, la necesidad real de los efectos antiinflamatorios de los AINE, y por tanto el beneficio de administrar tales fármacos, en el tratamiento de OA es controvertida. Además, la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas está directamente relacionada con muchos efectos secundarios comunes y ocasionalmente graves, que incluyen hemorragia gastrointestinal, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipercalemia, insuficiencia renal e inhibición de la agregación plaquetaria (Zeisel SH. Regulación de nutraceuticos. Science 1999, 285; Halsted CH. Suplementos dietéticos y alimentos funcionales: ¿2 caras de una moneda? Am Clin Nutr. 2003, 77:1001S-1007S; Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern FB, Roberfroid MB. Conceptos científicos de alimentos funcionales en Europa; documento de consenso. Br J Nutr. 1999, 81:S1-S27). De hecho, en abril de 2005, la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE.UU. (FDA) solicitó a los fabricantes de AINE que se incluyera una etiqueta de advertencia en los productos AINE, alertando al consumidor sobre el mayor riesgo de eventos cardiovasculares y hemorragia intestinal que podría acompañar el uso de los productos. Estas desventajas requieren una evaluación de los riesgos y beneficios de tales terapias para OA, en comparación con los enfoques menos tóxicos (o al menos menos arriesgados).

60 Otro tipo de fármacos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2), han demostrado eficacias analgésicas y antiinflamatorias en pacientes con OA comparables a los de los AINE tradicionales, y un perfil de seguridad mejorado relativo a los AINE (Ramsey SD, Spencer AC, Topolski TD, Belza B, Patrick DL. Uso de terapias alternativas por adultos mayores con osteoartritis. Arthritis Reum. 2001,45:222-227). Sin embargo, numerosos informes de ataques cardíacos y eventos cerebrovasculares adversos han llevado a la FDA a reevaluar los riesgos contra los beneficios de los inhibidores de la COX-2. Como resultado del análisis de la FDA, los fármacos COX-2 rofecoxib (comercializados en los EE.UU. con la marca comercial VIOXX®) y valdecoxib (comercializado en los

EE.UU. con la marca comercial BEXTRA®) han sido retirados del mercado en los Estados Unidos, después de que se notificó que se observó un aumento en los ataques cardíacos en pacientes que tomaban estos fármacos (Lane NE. Manejo del dolor en la osteoartritis: el papel de los inhibidores de la COX-2. J rheumatol, 1997, 24:20-24). El fármaco COX-2 Celecoxib (comercializado en los EE.UU. con la marca CELEBREX®) todavía está disponible, pero solo con etiquetas de advertencia serias y recomendaciones de prescripción en dosis bajas y durante un período de tiempo limitado para evitar efectos adversos.

En otro enfoque terapéutico, la inflamación y el dolor articular de moderado a severo asociado con OA pueden aliviarse de forma efectiva mediante la inyección intraarticular de corticosteroides. Sin embargo, el impacto a largo plazo y la seguridad de tales inyecciones, especialmente en la estructura anatómica de la rodilla, aún se desconoce. Por tanto, si bien los corticosteroides son una forma útil de tratamiento para la OA, la desventaja es que el efecto paliativo de la inyección de corticosteroides parece durar solo de 1 a 3 semanas y que dichas inyecciones también podrían provocar de por sí daño en las articulaciones a largo plazo. Otras preocupaciones asociadas con el uso de la inyección de corticosteroides incluyen sinovitis, atrofia cutánea (local) y artropatía esteroide.

Recientemente se ha prestado mucha atención al uso de glucosamina natural y sulfato de condroitina (como aditivos alimentarios) contra la degeneración del cartílago articular en otros lugares. Se hizo mayor hincapié en el efecto beneficioso informado de la glucosamina y el sulfato de condroitina sobre la OA de la rodilla, y la conclusión general fue que los resultados eran prometedores pero la evidencia era insuficiente para apoyar la conclusión de que tales aditivos alimentarios eran útiles en el tratamiento o prevención de OA (Pelletier JP, Martell-Pelletier J, Raynaud, JP. Desarrollos más recientes en estrategias para reducir la progresión de los cambios estructurales en la osteoartritis: hoy y mañana. Arthritis Research and Therapy. 2006, 8:206).

Un tratamiento de OA que ha demostrado una efectividad de 70 % a 90 % y produce excelentes resultados es el trasplante de condrocitos autólogos cultivados. Este método consiste en extraer el material celular condral del paciente y sembrarlo en un medio de cultivo adecuado para su proliferación, y luego, una vez que se alcanza el volumen celular suficiente, implantarlo en los tejidos dañados para cubrir sus defectos (Vladimir B. trasplante autólogo de condrocitos). Reunión Anual de la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos. 2000, págs. 1-6). Sin embargo, a pesar de su promesa, este enfoque para tratar la OA es un procedimiento costoso y lento.

Otro tratamiento OA que en la actualidad goza de alta popularidad implica la aplicación intraarticular de líquido sinovial artificial disponible en el mercado, tal como HYALGAN® (Sanofi-Aventis US, Bridgewater, NJ), ORTHOVISC® (DePuy Mitek, Inc, Raynham, MA), ARTZAL®/SUPARTZ® (Seikagaku Corpn., Tokio, Japón) y SYNVISCO® (Genzyme Corpn., Cambridge, MA). Esta sustancia actúa únicamente modificando la reología del líquido sinovial, produciendo una sensación casi inmediata de movimiento libre y reducción pronunciada del dolor en los pacientes aquejados por OA. Sin embargo, el efecto de esta administración artificial de líquido sinovial es temporal, ya que el material permanece dentro de la cámara articular solo durante aproximadamente 72 horas antes de ser absorbido y metabolizado. Además, el principal problema subyacente que causa OA no se corrige con dicho tratamiento, es decir, el cartílago no se repara por daño articular. Por lo tanto, incluso con dicho tratamiento que da como resultado un alivio temporal de los síntomas de OA, el deterioro de la articulación continúa.

Por tanto, está claro que existe una necesidad en la técnica de un enfoque más específico para tratar y/o prevenir la osteoartritis, que no solo mejora y alivia los síntomas asociados con la OA, sino que también afecta y revierte las causas fisiológicas subyacentes de la enfermedad.

Breve resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere al uso de bicarbonato de sodio y gluconato de calcio para el tratamiento y/o la prevención de la osteoartritis, así como a composiciones farmacéuticas que contienen dichos componentes y a métodos para fabricar tales composiciones.

La invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la osteoartritis en un mamífero, que comprende bicarbonato de sodio y gluconato de calcio. En determinadas realizaciones de este tipo, el bicarbonato de sodio está presente a una concentración de entre aproximadamente 5 %-10 % (p/v) (más particularmente, aproximadamente 6 %-8 % (p/v), aproximadamente 6 %-7 % (p/v), aproximadamente 6,5 % (p/v), o aproximadamente 6,75 % (p/v)), y el gluconato de calcio está presente a una concentración de entre aproximadamente 0,5 %-5 % (p/v) (más particularmente, aproximadamente 0,75 %-2 % (p/v), aproximadamente 0,75 % (p/v), aproximadamente 1% (p/v), o aproximadamente 1,5 % (p/v)). En determinadas realizaciones preferentes, las composiciones de la invención comprenden aproximadamente 6,5 % (p/v) o aproximadamente 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y aproximadamente 0,75 % (p/v) o aproximadamente 1,5 % (p/v) de gluconato de calcio. En una de dichas realizaciones, las composiciones comprenden aproximadamente 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y aproximadamente 0,75 % de gluconato de calcio. En otra de dichas realizaciones, las composiciones comprenden aproximadamente 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y aproximadamente 1,5 % (p/v) de gluconato de calcio. Las composiciones de la invención pueden estar en cualquier forma de dosificación adecuada, pero preferentemente están en forma sólida o en forma de solución acuosa, y lo más preferentemente están en forma de solución acuosa.

En realizaciones adicionales, la invención proporciona tales composiciones de la invención que comprenden además uno o más componentes adicionales, particularmente en las que tales uno o más componentes adicionales son adecuados para ayudar en el tratamiento y/o prevención de la osteoartritis. Dichas composiciones de la invención pueden comprender, por ejemplo, como el uno o más componentes adicionales, al menos un AINE (que incluye, pero sin limitación, aspirina, diclofenaco, aceclofenaco, ketorolaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno y naproxeno, y derivados, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos), al menos un inmunosupresor dependiente de inmunofilina no esteroideo («IDINE», que incluye pero sin limitación inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina, tacrolimus, ascomicina, pimecrolimus, así como otros agentes (péptidos, fragmentos de péptidos, péptidos químicamente modificados, o miméticos de péptidos) que inhiben la actividad fosfatasa de la calcineurina y rapamicina (sirolimus), fujimicina (tacrolimus) y everolimus, que se unen a una proteína de unión a FK506, FKBP-12), al menos un inhibidor de la COX-1 (que incluye pero sin limitación, aspirina, ibuprofeno y naproxeno), al menos un inhibidor de la COX-2 (que incluye pero sin limitación, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, meloxicam, tramadol, lumiracoxib, etoricoxib y nimesulida), al menos un corticosteroide (que incluye pero sin limitación, betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona), al menos un glucosaminoglucono (que incluye pero sin limitación, glucosamina o sulfato de glucosamina), al menos un proteoglicano (que incluye pero sin limitación, proteoglicano de heparán sulfato o proteoglicano de condroitín sulfato), al menos un ácido hialurónico y líquido sinovial (que incluye pero sin limitación HYALGAN®, ORTHOVISC®, ARTZAL®/SUPARTZ® y SYNVISCO®. Los componentes adicionales adecuados para la inclusión en las composiciones de la presente invención serán familiares para el experto en la técnica.

En realizaciones adecuadas, las composiciones de la presente invención se formulan para la administración oral o la administración parenteral, y preferentemente para la administración parenteral tal como en una forma inyectable. En realizaciones particulares de este tipo, las composiciones se formulan para la administración a un animal, tal como un mamífero, mediante inyección intraarticular.

En otras realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar o evitar la osteoartritis en un mamífero (tal como un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad que trata la osteoartritis o que previene la osteoartritis de una composición farmacéutica que comprende bicarbonato de sodio y gluconato de calcio, tal como una o más de las composiciones de la invención que se describen en el presente documento y anteriormente. De acuerdo con dichos métodos adecuados, las composiciones se administran al mamífero por vía oral o parenteral y preferentemente por vía parenteral, tal como mediante inyección. En particular, dichos métodos, las composiciones se administran al mamífero mediante inyección intraarticular. En realizaciones adicionales, tales métodos de la invención comprenden además administrar al mamífero, preferentemente mediante inyección intraarticular, una solución hiperosmolar de cloruro de sodio (particularmente en la que la concentración de cloruro de sodio en la solución hiperosmolar es aproximadamente 1,77 g/mol), para disminuir el contenido de agua dentro de la matriz condral y restaurar la pérdida de cloro producido por el intercambio de $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$.

Otras realizaciones preferentes de la presente invención serán evidentes para un experto en la técnica a la luz de los siguientes dibujos y la descripción de la invención, y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de flujo que ilustra el método por el cual los participantes fueron seleccionados para el estudio Kondrium™/metilprednisolona.

La Fig. 2 es un gráfico de barras que ilustra el cambio en el índice de dolor WOMAC en cada grupo de tratamiento evaluado después de cuatro inyecciones. Las barras con letras diferentes son significativamente diferentes ($p < 0,05$, ensayo LSD).

La Fig. 3 es un gráfico de barras que ilustra el cambio en el índice funcional de Luquesne en cada grupo de tratamiento evaluado después de cuatro inyecciones. Las barras con letras diferentes son significativamente diferentes ($p < 0,05$, ensayo LSD).

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento puede usarse en la práctica o en el ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferentes se describen en lo sucesivo en este documento.

Definiciones

Aproximadamente: Tal como se usa en el presente documento cuando se refiere a cualquier valor numérico, el término «aproximadamente» significa un valor de $\pm 10\%$ del valor indicado (p. Ej., «aproximadamente 50 °C» abarca un intervalo de temperaturas de 45 °C a 55 °C, ambos incluidos; de forma similar, «aproximadamente 100 mM» abarca un intervalo de concentraciones de 90 mM a 110 mM, ambas inclusive).

Ligado: Tal como se usa en el presente documento, el término «ligado» se refiere a la unión o enlace que puede ser covalente, *p. ej.*, por acoplamiento químico, o no covalente, *p. ej.*, interacciones iónicas, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno, etc. Los enlaces covalentes pueden ser, por ejemplo, éster, éter, fosfoéster, tioéster, tioéter, uretano, amida, amina, péptido, imida, hidrazona, hidrazida, enlaces carbono-azufre, enlaces carbono-fósforo y similares. El término «ligado» es más amplio que e incluye términos tales como «acoplado», «conjugado» y «adjunto».

Enfermedad, trastorno, afección: Tal como se usa en el presente documento, los términos «enfermedad» o «trastorno» se refieren a cualquier afección adversa de un ser humano o animal incluyendo tumores, cáncer, alergias, adicción, autoinmunidad, infección, envenenamiento o deterioro de la función mental o corporal óptima. «Afecciones» tal como se usa en el presente documento incluye enfermedades y trastornos, pero también se refiere a estados fisiológicos. Por ejemplo, la fertilidad es un estado fisiológico pero no una enfermedad o trastorno; por lo tanto, las composiciones adecuadas para evitar el embarazo disminuyendo la fertilidad se describirían por lo tanto en el presente documento como un tratamiento de una afección (fertilidad), pero no como un tratamiento de un trastorno o enfermedad. Los expertos en la técnica entenderán otras afecciones abarcadas por el uso de ese término en el presente documento.

Cantidad efectiva: Tal como se usa en el presente documento, el término «cantidad efectiva» se refiere a una cantidad de un compuesto, conjugado o composición determinada que es necesaria o suficiente para realizar un efecto biológico deseado. Una cantidad efectiva de un compuesto, conjugado o composición determinada de acuerdo con los métodos de la presente invención sería la cantidad que logre este resultado seleccionado, y tal cantidad puede ser determinada como una cuestión de rutina por un experto en la técnica, usando ensayos que son conocidos en la técnica y/o que se describen en el presente documento, sin la necesidad de una experimentación excesiva. Por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar o evitar la osteoartritis podría ser la cantidad necesaria para evitar el desarrollo y/o progresión de los síntomas y/o las causas fisiológicas subyacentes de la osteoartritis, tales como evitar o reducir un aumento de agua en la matriz cartilaginosa lo que disminuye la rigidez de la matriz, reduce o evita el dolor o la rigidez de las articulaciones, reduce o evita la alteración de los proteoglicanos y/o glucosaminoglucanos en una o más articulaciones, etc. El término también es sinónimo de «cantidad suficiente». La cantidad efectiva para cualquier la aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad, el trastorno o la afección que se está tratando, la composición particular que se administra, la vía de administración, el tamaño del sujeto y/o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad efectiva de un compuesto, conjugado o composición particular de la presente invención, de acuerdo con la guía proporcionada en el presente documento, sin que sea necesario una experimentación excesiva.

Uno, un o una: Cuando los términos «uno», «un» o «una» se usan en la presente divulgación, significan «al menos uno» o «uno o más», a menos que se indique lo contrario. Como tal, los términos «un» (o «una»), «uno omás» y «al menos uno» se pueden usar indistintamente en el presente documento.

Péptido, polipéptido, proteína: Tal como se usa en el presente documento, el término «polipéptido» pretende abarcar un «polipéptido» singular así como varios «polipéptidos», y se refiere a una molécula compuesta por monómeros (aminoácidos) unidos linealmente por enlaces amida (también conocidos como enlaces peptídicos). El término «polipéptido» se refiere a cualquier cadena o cadenas de dos o más aminoácidos, y no se refiere a una longitud específica del producto. Por tanto, péptidos, dipéptidos, tripéptidos, oligopéptidos, «proteína» «cadena de aminoácidos» o cualquier otro término usado para referirse a una cadena o cadenas de dos o más aminoácidos, se incluyen dentro de la definición de «polipéptido» y el término «polipéptido» puede usarse en lugar de, o de manera intercambiable con cualquiera de estos términos. El término «polipéptido» también pretende referirse a los productos de las modificaciones posteriores a la expresión del polipéptido, que incluyen, sin limitación, glucosilación, acetilación, fosforilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores/bloqueantes conocidos, escisión proteolítica o modificación por aminoácidos de origen no natural. Un polipéptido puede obtenerse de una fuente biológica natural o producirse mediante tecnología recombinante, pero no se traduce necesariamente a partir de una secuencia de ácido nucleico designada. Puede generarse de cualquier manera, incluso por síntesis química. De acuerdo con esta definición, los polipéptidos usados en la presente invención pueden tener un tamaño de aproximadamente 3 o más, 5 o más, 10 o más, 20 o más, 25 o más, 50 o más, 75 o más, 100 o más, 200 o más, 500 o más, 1.000 o más o 2.000 o más aminoácidos. Los polipéptidos pueden tener una estructura tridimensional definida, aunque no necesariamente tienen dicha estructura. Los polipéptidos con una estructura tridimensional definida se denominan plegados, y los polipéptidos que no poseen una estructura tridimensional definida, sino que pueden adoptar un gran número de conformaciones diferentes, y se denominan desplegados. Tal como se usa en el presente documento, el término glicoproteína se refiere a una proteína acoplada a al menos un resto carbohidrato que está unido a la proteína a través de una cadena lateral que contiene oxígeno o que contiene nitrógeno de un resto de aminoácido, *p. ej.*, un resto de serina o un resto de asparagina.

Por un polipéptido «aislado» o un fragmento, variante o derivado del mismo se entiende un polipéptido que no se encuentra en su medio natural. No se requiere un nivel particular de purificación. Por ejemplo, un polipéptido aislado puede eliminarse de su entorno nativo o natural. Los polipéptidos y proteínas producidos recombinantemente expresados en células huésped se consideran aislados para los fines de la invención, ya que son polipéptidos

nativos o recombinantes que se han separado, fraccionado o parcialmente o sustancialmente purificado mediante cualquier técnica adecuada.

5 También se incluyen como «polipéptidos» tal como se usan en el presente documento, fragmentos, derivados, análogos o variantes de los polipéptidos anteriores, y cualquier combinación de los mismos. Los fragmentos de polipéptidos, tal como se usa en el presente documento la expresión o frase, incluyen fragmentos proteolíticos, así como fragmentos de deleción, además de fragmentos específicos tratados en otra parte del presente documento. Las variantes de polipéptidos útiles de acuerdo con la presente invención incluyen fragmentos como se describe anteriormente, y también polipéptidos con secuencias de aminoácidos alteradas debido a sustituciones, deleciones o inserciones de aminoácidos. Las variantes pueden producirse de forma natural o ser de origen no natural. Pueden producirse variantes de origen no natural usando técnicas de mutagénesis conocidas en la técnica. Los polipéptidos variantes pueden comprender sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos conservativas o no conservativas. Los polipéptidos variantes también pueden denominarse en el presente documento «análogos polipeptídicos». Los derivados de polipéptidos útiles de acuerdo con la presente invención son polipéptidos que se han alterado para mostrar características adicionales que no se encuentran en el polipéptido nativo. Ejemplos incluyen proteínas de fusión, polipéptidos que tienen uno o más restos químicamente derivatizados por reacción de un grupo lateral funcional y péptidos que contienen uno o más derivados de aminoácidos de origen natural de los veinte aminoácidos convencionales (por ejemplo, 4-hidroxi prolina puede sustituirse por prolina; 5-hidroxisilisina puede ser sustituida por lisina; 3-metilhistidina puede ser sustituida por histidina; homoserina puede ser sustituida por serina; ornitina puede sustituirse por lisina; etc.).

25 **Tratamiento:** Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", «tratar», «tratado» o «que trata» se refieren a profilaxis y/o terapia, particularmente en los que el objeto es evitar o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo y/o progresión de la osteoartritis. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, patología estabilizada (es decir, sin empeoramiento), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación de la patología y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. «Tratamiento» también puede significar la prolongación de la supervivencia y/o el aumento de la calidad de vida en comparación con la supervivencia esperada y/o la calidad de vida si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno (p. ej., osteoartritis), así como aquellos que son propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se debe evitar la afección o el trastorno. Por «sujeto» o «individuo» o «animal» o «paciente» o «mamífero», se entiende cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para el que se desea el diagnóstico, pronóstico o terapia. Los sujetos mamíferos incluyen seres humanos y otros primates, animales domésticos, animales de granja y de zoológicos, deportivos o animales de compañía tales como perros, gatos, cobayas, conejos, ratas, ratones, caballos, asnos, mulas, burros, ganado, vacas, y similares.

Visión general

40 La presente invención se refiere al uso de bicarbonato de sodio y gluconato de calcio para el tratamiento y/o prevención de enfermedades de las articulaciones tales como la osteoartritis, así como a composiciones farmacéuticas que contienen dichos componentes y a métodos para fabricar tales composiciones. En realizaciones adicionales, la invención proporciona métodos de uso de tales composiciones en la fabricación de productos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades de las articulaciones tales como la osteoartritis. De acuerdo con determinadas realizaciones de este tipo, la presente invención proporciona una combinación cuidadosamente planeada para el tratamiento de la osteoartritis, por ejemplo mediante la administración de una solución que activa la capacidad tampón de proteínas de las que se forma el cartílago (p. ej., una solución de bicarbonato de sodio) que promueve la organificación de calcio ionizado, junto con una solución que permite la unión entre proteínas condrales y óseas (p. ej., una solución de gluconato de calcio). En otras realizaciones, las composiciones proporcionadas por la presente invención pueden comprender además uno o más componentes adicionales o compuestos que son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades de las articulaciones tales como OA, y/o los síntomas asociados con tales enfermedades de las articulaciones; tales realizaciones también se describen con más detalle más adelante en el presente documento.

55 Las composiciones y métodos proporcionados por la presente invención no solo alivian y/o remedian los síntomas de enfermedades de las articulaciones tales como OA (p. ej., dolor e inflamación en las articulaciones), sino que también ataca a los diferentes factores que da lugar a enfermedades de las articulaciones tales como OA y de ese modo alivia, trata y/o erradica las causas fisiológicas subyacentes de los síntomas y la patología en sí. Las composiciones simples y de bajo costo y los métodos útiles para tratar y/o evitar enfermedades de las articulaciones tales como OA, proporcionados por la presente invención, se han desarrollado basándose en la restauración de la superficie articular de las articulaciones sinoviales después de la pérdida o degeneración de cartílago. Como se describe más adelante en el presente documento, determinadas de dichas realizaciones de la invención implican la administración, tales como mediante inyección intraarticular, de una solución que comprende bicarbonato de sodio y gluconato de calcio, composiciones particularmente acuosa en las que la concentración de bicarbonato de sodio oscila entre 0,1% (p/v) a 99,9 % (p/v) (en particular aproximadamente 6,5 % (p/v) o aproximadamente 6,75 % (p/v)), y la concentración de gluconato de calcio oscila entre 0,1 % (p/v) a 99,9 % (p/v) (en particular de aproximadamente

0,75 % (p/v) a aproximadamente 1,5 % (p/v)). En determinadas realizaciones de este tipo, el bicarbonato de sodio está presente a una concentración de entre aproximadamente 5 %-10 % (p/v) (más particularmente, aproximadamente 6 %-8 % (p/v), aproximadamente 6 %-7 % (p/v), aproximadamente 6,5 % (p/v), o aproximadamente 6,75 % (p/v)), y el gluconato de calcio está presente a una concentración de entre
 5 aproximadamente 0,5 %-5 % (p/v) (más particularmente, aproximadamente 0,75 %-2 % (p/v), aproximadamente 0,75 % (p/v), aproximadamente 1% (p/v), o aproximadamente 1,5 % (p/v)). En determinadas realizaciones preferentes, las composiciones de la invención comprenden aproximadamente 6,5% (p/v) o aproximadamente 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y aproximadamente 0,75 % (p/v) o aproximadamente 1,5 % (p/v) de gluconato de calcio. En
 10 una de dichas realizaciones, las composiciones comprenden aproximadamente 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y aproximadamente 0,75 % de gluconato de calcio. En otra de dichas realizaciones, las composiciones comprenden aproximadamente 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y aproximadamente 1,5 % (p/v) de gluconato de calcio.

Aunque sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que uno de los componentes de las composiciones de la presente invención, bicarbonato de sodio, funciona en las presentes composiciones y métodos
 15 mediante la activación de la capacidad tampón de determinadas proteínas en la articulación, permitiendo de ese modo la unión de calcio ionizado (organificación de calcio) a las proteínas condrales y óseas de la articulación, que a su vez fortalece la matriz articular y ósea. De este modo, se cree que el bicarbonato de sodio estimula la capacidad tampón de proteínas condrales y óseas con el fin de producir la organificación de calcio ionizado de esas proteínas.

De forma similar, si bien, sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que otro de los componentes de las composiciones de la presente invención, gluconato de calcio, funciona en las presentes composiciones y métodos
 20 para promover la unión entre las proteínas condrales en la articulación, formando de ese modo una cobertura sobre el hueso subcondral que limita aún más la interrupción de proteínas dentro de la matriz articular y de los alrededores óseos. De este modo, se cree que el gluconato de calcio promueve la unión entre proteínas condrales y óseas, lo que de este modo favorece la formación de una interfaz que cubre el hueso subcondral, que
 25 limita la alteración de las proteínas y que aumenta la rigidez estructural de la matriz ósea y cartilaginosa.

Al usar las composiciones y métodos de la presente invención como se describe en el presente documento, el dolor articular asociado con enfermedades de las articulaciones tales como OA se ve disminuido y se mejora la movilidad
 30 articular. La acumulación de agua dentro de la matriz y la hipocloremia en el líquido extracelular como resultado de la administración de bicarbonato también se puede regular mediante la administración de una solución hiperosmolar de cloruro de sodio (preferentemente a una concentración de aproximadamente 1,7 g/mol a aproximadamente 2,0 g/mol, más preferentemente a una concentración de aproximadamente 1,75 g/mol a aproximadamente 1,85 g/mol, y
 35 aún más preferentemente a una concentración de aproximadamente 1,77 g/mol).

Las composiciones y métodos proporcionados por la presente invención se pueden usar no solo para el tratamiento y/o prevención de OA, sino también para el tratamiento y/o prevención de cualquier otra enfermedad inflamatoria que produce daño en las articulaciones. Además, el uso de las composiciones y métodos de la presente invención no se limita a los seres humanos; también se pueden usar en cualquier mamífero, solo o en combinación con cualquier
 40 otro medicamento o compuesto farmacéuticamente activo diseñado para el tratamiento de los síntomas de enfermedad de las articulaciones, o cualquier otra sustancia que sea capaz de la administración intraarticular. Tales usos y composiciones adicionales también se describen en detalle más adelante en el presente documento.

Composiciones

Así, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de las articulaciones, que incluyen pero sin limitación, la osteoartritis, en un mamífero. Las composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo de acuerdo con este aspecto de la invención comprenden bicarbonato de sodio y gluconato de calcio. En determinadas realizaciones de este tipo, el bicarbonato de sodio está presente a una
 50 concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9 % (p/v); adecuadamente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % (p/v) o aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 25 % (p/v); más adecuadamente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % (p/v) y aún más adecuadamente de aproximadamente 6 % a aproximadamente 8 % (p/v), aproximadamente 6 % a aproximadamente 7 % (p/v), aproximadamente 6,75 % (p/v), o aproximadamente 6,5 % (p/v)). De forma similar, en determinadas realizaciones de este tipo, el gluconato de sodio
 55 está presente a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9 % (p/v), adecuadamente de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 50 % (p/v), aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% (p/v), aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % (p/v) o aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p/v); más adecuadamente, de aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 2 % (p/v); aún más adecuadamente de aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 1,5 % (p/v) y aún más adecuadamente de aproximadamente 0,75 %
 60 (p/v), aproximadamente 1% (p/v), o aproximadamente 1,5 % (p/v)). En realizaciones particularmente preferentes, las composiciones de la invención comprenden aproximadamente 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y aproximadamente 0,75% (p/v) de gluconato de calcio. En otra realización particularmente preferente, los compuestos de la presente invención comprenden aproximadamente 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y aproximadamente 1,5 % (p/v) de gluconato de calcio.

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más

componentes adicionales, particularmente en las que tales uno o más componentes adicionales son adecuados para ayudar en el tratamiento y/o prevención de la osteoartritis. Dichas composiciones de la invención pueden comprender, por ejemplo, como el uno o más componentes adicionales, al menos un AINE (que incluye, pero sin limitación, aspirina, ibuprofeno, aceclofenaco, diclofenaco, naproxeno, etodolaco, flurbiprofeno, fenoprofeno, 5 ketoprofeno, suprofeno, fenbufeno, fluprofeno, tolmetina sódica, oxaprozina, zomepirac, sulindaco, indometacina, piroxicam, ácido mefenámico, nabumetona, meclofenamato de sodio, diflunisal, flufenisal, piroxicam, ketorolaco, sudoxicam y isoxicam, y derivados, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos).

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un 10 inmunosupresor dependiente de inmunofilina no esteroideo. Por un "inmunosupresor dependiente de inmunofilina no esteroideo" o "IDINE" se entiende cualquier agente no esteroideo que disminuye la producción o secreción de citocinas proinflamatorias, se une a una inmunofilina, o causa una regulación negativa de la reacción proinflamatoria. Los IDINE adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero sin limitación, inhibidores de calcineurina, tales como ciclosporina, tacrolimus, ascomicina, pimecrolimus, así como otros agentes (péptidos, 15 fragmentos de péptidos, péptidos químicamente modificados, o miméticos de péptidos) que inhiben la actividad fosfatasa de la calcineurina. Los IDINE también incluyen rapamicina (sirolimus) y everolimus, que se unen a una proteína de unión a FK506, FKBP-12 y la proliferación de los glóbulos blancos de la sangre y la secreción de citoquinas inducidas por antígenos en bloque).

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un inhibidor de la COX-1 (que incluyen pero sin limitación, aspirina, ibuprofeno y naproxeno).

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un inhibidor de la COX-2 (que incluyen pero sin limitación, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, meloxicam, tramadol, 25 lumiracoxib, etoricoxib y nimesulida y similares).

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un corticosteroide (que incluyen pero sin limitación, betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona).

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un glucosaminoglucano (que incluyen pero sin limitación, glucosamina o sulfato de glucosamina).

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un proteoglicano (que incluyen pero sin limitación, proteoglicano de heparán sulfato o proteoglicano de condroitín sulfato).

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un ácido hialurónico.

En realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además líquido sinovial, tales como líquido sinovial artificial. Los líquidos sinoviales adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención están disponibles en el mercado, incluyendo pero sin limitación, HYALGAN® (Sanofi-Aventis EE.UU., Bridgewater, NJ), ORTHOVISC® (DePuy Mitek, Inc, Raynham, MA), ARTZAL®/SUPARTZ® (Seikagaku Corpn., Tokio, Japón) y 45 SYNVISCO® (Genzyme Corpn., Cambridge, MA).

En otras realizaciones, las composiciones de la invención comprenden además combinaciones de dos o más de los componentes adicionales descritos anteriormente. Otros componentes adicionales adecuados para su inclusión en las composiciones de la presente invención serán familiares para el experto en la técnica.

Las concentraciones, cantidades absolutas y cantidades relativas (es decir, relativas a la concentración o a cantidades absolutas de bicarbonato de sodio y gluconato de calcio) de uno o más compuestos o agentes adicionales que se incluyen opcionalmente en las composiciones de la invención serán familiares para un experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos o agentes adicionales (p. ej., uno o más corticosteroides, uno o más AINE, 55 uno o más IDINE, uno o más de los inhibidores de la COX-1 o -2, etc.), pueden estar presentes en cualquier cantidad, por ejemplo de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 99 % (p. ej., aproximadamente un 0,01 %, aproximadamente un 0,1 %, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, o aproximadamente un 90 %), sobre la base de peso/volumen (p/v) o peso/peso (p/p), relativo a la concentración o cantidades absolutas de bicarbonato de sodio y gluconato de calcio que están presentes en las composiciones.

Las composiciones de la invención pueden estar en cualquier forma de dosificación adecuada, pero están preferentemente en forma sólida o en forma de solución acuosa, y lo más preferentemente están en forma de 65 solución acuosa, tal como en una solución salina tamponada que comprende una o más sales, tampones y/o vehículos fisiológicamente aceptables, tales como una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente

aceptable para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4, una cantidad suficiente de un agente de isotonicidad para producir una osmolalidad de aproximadamente 220 mosmol/kg a aproximadamente 350 mosmol/kg y agua QS. Las composiciones de la presente invención que se proporcionan en forma de solución pueden estar opcionalmente conservadas, asépticamente fabricadas y/o esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias. Si bien los conservantes son útiles en la limitación de las preocupaciones relacionadas con la degradación química o el crecimiento bacteriano en las formulaciones líquidas de la presente invención, la presencia de estos conservantes puede en sí mismos causar escozor, inflamación o irritación. Por lo tanto, con el fin de reducir la posibilidad de tales eventos adversos, en una realización, las formas de dosificación líquidas divulgadas en el presente documento pueden ser preparadas libres, o sustancialmente libres de conservantes. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "libre, o sustancialmente libre de conservantes" significa que las formulaciones líquidas contienen menos de aproximadamente 0,0001 % (peso/volumen) de un conservante, más adecuadamente menos de aproximadamente 0,00001 % (peso/volumen) de un conservante, y lo más adecuadamente, no contienen ningún conservante.

Las formulaciones a usar para la administración *in vivo* deben ser estériles. Esto se consigue fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. El uso de dichos filtros de membrana puede eliminar la necesidad de conservantes en las diversas formulaciones líquidas de la presente invención. Sin embargo, determinadas composiciones líquidas de la invención pueden comprender además uno o más conservantes y/o uno o más estabilizadores. Los conservantes que son adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, ácido edético y sus sales alcalinas, tales como EDTA disódico (también denominados "edetato disódico" o "la sal disódica del ácido edético") y EDTA de calcio (también denominado "edetato de calcio"), alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, clorobutanol, alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio, timerosal, propilenglicol, ácido sórbico y derivados de ácido benzoico. Los conservantes se deben usar a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,5 % (p/v) en la composición final. La combinación de cloruro de benzalconio, que se usa a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,5 % o preferentemente de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,1 % (p/v), y ácido edético (como sal disódica), que se usa a una concentración de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,1 % (p/v), son la combinación conservante/estabilizador preferente que se usa en las composiciones de la presente invención.

En otras realizaciones, las formulaciones y composiciones de la presente invención líquidas sin conservantes también se pueden proporcionar en recipientes individuales de dosis única. Tales recipientes son aceptables para administrar la dosis terapéutica de las composiciones de la invención, en particular por vía tópica, oral, transdérmica o mediante inyección. En determinadas de dichas realizaciones de la invención, las composiciones pueden estar contenidas de manera efectiva en un envase que comprende un recipiente con una capacidad de volumen de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml. En otras de dichas realizaciones de la invención, particularmente aquellas en las que las composiciones de la invención se proporcionan en una forma de dosificación adecuada para la administración parenteral, p. ej., mediante inyección intraarticular, las composiciones pueden estar contenidas de manera efectiva en un envase que comprende una jeringa que contiene uno o más de las composiciones de la invención, particularmente en las que la jeringa que contiene la composición esté en sí misma contenida dentro de un envase estéril; en dichas realizaciones, se abre el envase estéril, y la composición de la invención se suministra a la articulación afectada del paciente, p. ej., mediante inyección intraarticular, y luego se desechan la jeringa y el envase. Este uso de recipientes individuales de dosis única elimina la preocupación de contaminación para el usuario (u otras fuentes externas), ya que una vez se abre el recipiente de dosis unitaria y se suministra una dosis única de las presentes formulaciones o composiciones, el recipiente se descarta.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar a un paciente a través de cualquier modo de administración adecuado, incluyendo por vía oral, bucal, tópica, transdérmica, sublingual, parenteral o similar. En determinadas realizaciones, las composiciones se administran directamente a la articulación en la que se ha manifestado la osteoartritis u otra enfermedad o trastorno de la articulación. Dicha administración puede realizarse mediante la administración tópica o transdérmica usando enfoques y mecanismos descritos en otra parte del presente documento y otros que serán familiares para el experto en la técnica. Dicha administración directa a la articulación también se puede realizar mediante inyección intraarticular directa de una o más composiciones de la invención en la articulación afectada o el espacio articular circundante. Los métodos de inyección intraarticular de composiciones farmacéuticas están dentro del nivel de habilidad del experto en la técnica, y también se describen más adelante en el presente documento.

Por tanto, en determinadas realizaciones, las composiciones de la invención se pueden formular en formas para la administración oral, que incluyen formas de dosificación sólidas o formas de dosificación líquidas. En realizaciones alternativas, las composiciones de la invención se pueden formular en formas para la administración directa a la mucosa, incluyendo la mucosa bucal (es decir, administración bucal) o la mucosa oral bajo la lengua (es decir, administración sublingual). Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, partículas y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, las composiciones de la invención se mezclan con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como (a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, fosfato dicálcico y celulosa microcristalina; (b)

aglutinantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona y goma arábica; (c) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, carboximetilcelulosa de sodio, almidón pregelatinizado y almidón glicolato sódico; (d) lubricantes tales como estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos y/o (e) sustancias de deslizamiento tales como talco, dióxido de silicio y almidón. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular, aceites y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos o cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos que son bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Las formas de dosificación sólidas también pueden contener opcionalmente opacificantes, colorantes y/o agentes saborizantes, y también se pueden formular de tal manera que liberen el (los) principio (s) activo (s) solamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada (véase la patente de EE.UU. n.º 5.271.946, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad). Ejemplos de composiciones incluidas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

En otras realizaciones, las composiciones de la invención se formulan en formas de dosificación adecuadas para la administración parenteral. Por ejemplo, las formas de dosificación líquidas de las composiciones de la presente invención que son adecuadas para la administración parenteral (incluyendo mediante inyección) u oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del (los) compuesto (s) activo (s), las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes y/o disolventes inertes de uso común en la técnica. El agua es el disolvente de elección para las formulaciones de la invención; sin embargo, las combinaciones de agua con otros disolventes fisiológicamente aceptables según se requiera también son satisfactorias para su uso. Otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes adecuados para usar en lugar de, o además de agua incluyen, pero sin limitación, alcoholes alifáticos monovalentes y polivalentes saturados que contienen 2-6 átomos de carbono (que incluyen, entre otros, pero sin limitación, etanol, 1,2-propilenglicol, sorbitol y glicerina), poliglicoles tales como polietilenglicoles, y tensioactivos/emulsionantes como los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Los aceites, en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete o maíz, también se pueden añadir a las composiciones. La combinación de los disolventes adicionales en la solución acuosa preferentemente no debe exceder aproximadamente el 15 % (p/v) de la composición total. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión (p. ej., celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, hipromelosa, carbopol y similares), tensioactivos, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes, incluyendo los agentes descritos con más detalle más adelante en el presente documento. Las formas de dosificación líquidas que proporcionan el (los) principio (s) activo (s) en suspensión pueden comprender, además del (los) compuesto (s) activo (s), uno o más agentes de suspensión tales como celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, bentonita, agar-agar, hipromelosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbopol/carbómero, pectina, goma arábica, tragacanto o sus mezclas.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (p. ej., mediante inyección, particularmente inyección intraarticular) incluyen las soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Las sales alcalinas pueden incluir sales de amonio preparadas, por ejemplo, con Tris, hidróxido de colina, bis-Tris propano, N-metilglucamina o arginina. Además, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección oleosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400). Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores.

Determinadas composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes potenciadores de la solubilidad que se usan para mejorar la solubilidad del (los) compuesto (s) usado (s) como principios activos en las composiciones de la invención. Los agentes potenciadores de la solubilidad que son adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona (preferentemente grados 25, 30, 60 o 90), poloxámero, polisorbato 80, monooleato de sorbitán 80 y polietilenglicoles (pesos moleculares de 200 a 600).

Determinadas composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes que se usan para hacer que la composición sea isotónica, particularmente en aquellas composiciones en las que se usa agua como disolvente. Tales agentes son particularmente útiles en composiciones formuladas para la administración parenteral, particularmente mediante inyección intraarticular, ya que ajustan la presión osmótica de las formulaciones a la misma presión osmótica que el sitio de inyección. Los agentes que son adecuados para tal uso en las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, sorbitol, propilenglicol, dextrona, sacarosa y glicerina, y otros agentes de isotonicidad que son conocidos en la técnica (véase, p. ej., Reich y col., «Capítulo 18: Tonicidad, osmoticidad, osmolalidad y osmolaridad», en: Remington: The Science and Practice of

Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, Pa. (2000)).

Es deseable que las composiciones de la presente invención que se van a administrar en forma líquida (que incluyen formulaciones por vía oral, tópica o parenteral) tengan un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,8, y preferentemente tengan un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,4, por razones fisiológicas. Por consiguiente, en realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes tamponantes o combinaciones de los mismos, que se usan para ajustar y/o mantener las composiciones en el intervalo de pH deseado. El ajuste del pH o de los agentes tamponantes que son adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, ácido cítrico, citrato de sodio, fosfato de sodio (forma dibásica, heptahidrato) y ácido bórico o tampones convencionales equivalentes, o combinaciones de los mismos. Las cantidades adecuadas de tampones y agentes tamponantes, o combinaciones de los mismos, que se van a usar en las composiciones de la invención se determinan fácilmente por los expertos en la técnica sin excesiva experimentación, particularmente a la vista de la orientación contenida en el presente documento y en formularios convencionales tales como la Farmacopea de los Estados Unidos, Remington: La ciencia y la práctica de la farmacia, y similares, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

Métodos de uso

En realizaciones adicionales de la invención, las composiciones de la presente invención se pueden usar terapéuticamente en regímenes para tratar mamíferos aquejados de determinados enfermedades, particularmente con determinados trastornos de las articulaciones tales como osteoartritis y otros trastornos descritos en otra parte del presente documento y que serán familiares para los experto en la técnica. Por tanto, en realizaciones adicionales, la invención proporciona métodos para tratar o evitar una enfermedad o trastorno de las articulaciones tal como la osteoartritis en un mamífero (tal como un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad que trata la osteoartritis o evita la osteoartritis de una composición que comprende bicarbonato de sodio y gluconato de calcio, y que comprende opcionalmente además uno o más componentes adicionales útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad articular y/o los síntomas asociados con la misma. En realizaciones relacionadas, la invención proporciona métodos para reducir o evitar la progresión de una inflamación articular o una lesión de una enfermedad degenerativa de las articulaciones más avanzada, tal como OA, en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de las composiciones de la presente invención. Las composiciones adecuadas para llevar a cabo tales métodos de la invención incluyen las composiciones de la invención que se describen en el presente documento.

De acuerdo con determinados de estos métodos de la invención, una o más composiciones de la presente invención se administran a un paciente, tal como un paciente que padece o está predispuesto a la osteoartritis o una enfermedad articular similar, a través de cualquier modo de administración adecuado, incluyendo por vía oral, bucal, tópica, transdérmica, sublingual, parenteral o similar. En determinadas realizaciones, las composiciones se administran directamente a la articulación en la que se ha manifestado la osteoartritis u otra enfermedad o trastorno de la articulación. Dicha administración puede realizarse mediante la administración tópica o transdérmica usando enfoques y mecanismos descritos en otra parte del presente documento y otros que serán familiares para el experto en la técnica. De acuerdo con otros métodos adecuados de este tipo, las composiciones se administran al mamífero por vía oral o parenteral y preferentemente por vía parenteral, tal como mediante inyección.

En particular, dichos métodos las composiciones se administran al mamífero mediante inyección intraarticular en la articulación afectada o en el espacio articular circundante. Los métodos de inyección intraarticular de composiciones farmacéuticas están dentro del nivel de habilidad del experto en la técnica, y también se describen más adelante en el presente documento.

Las dosificaciones adecuadas (p. ej., cantidades, volúmenes, etc.) de las composiciones de la invención serán evidentes a partir de los ejemplos a continuación. En determinadas realizaciones, un volumen por inyección de entre aproximadamente 2 ml y aproximadamente 10 ml (de manera adecuada aproximadamente 2 ml, aproximadamente 2,5 ml, aproximadamente 3 ml, aproximadamente 3,5 ml, aproximadamente 4 ml, aproximadamente 4,5 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 5,5 ml, aproximadamente 6 ml, aproximadamente 6,5 ml, aproximadamente 7 ml, aproximadamente 7,5 ml, aproximadamente 8 ml, aproximadamente 8,5 ml, aproximadamente 9,5 ml o aproximadamente 10 ml) de una o más de las composiciones de la presente invención se introduce en el mamífero. Otras dosificaciones adecuadas serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica basándose en la divulgación en el presente documento y el conocimiento que está fácilmente disponible para el experto en la técnica.

En realizaciones adicionales, dichos métodos de la invención comprenden además administrar al mamífero, preferentemente mediante inyección intraarticular, una solución hiperosmolar de cloruro de sodio, preferentemente en la que la solución se prepara de acuerdo con los métodos descritos anteriormente para la preparación de las composiciones de la invención. Por tanto, conjuntamente con la administración de una o más de las composiciones de la invención al paciente, al paciente también se le administra una solución hiperosmolar de cloruro de sodio en el mismo sitio que la administración de la una o más composiciones de la invención. Por «conjuntamente con la

administración de una o más composiciones de la invención» se entiende que la composición hiperosmolar de cloruro de sodio se administra simultáneamente (es decir, justo antes, al mismo tiempo, o justo después) con la administración al paciente de una o más composiciones de la invención, o algún tiempo más tarde tal como al final de un régimen de administración de múltiples meses de las composiciones de la invención, para el paciente. En tales realizaciones adecuadas, la concentración de cloruro de sodio en la solución hiperosmolar es de aproximadamente 1,7 g/mol a aproximadamente 2 g/mol, más adecuadamente de aproximadamente 1,7 g/mol a aproximadamente 2,0 g/mol o de aproximadamente 1,75 g/mol a aproximadamente 1,85 g/mol, y aún más adecuadamente aproximadamente de 1,77g/mol. De manera adecuada, un volumen por inyección de entre aproximadamente 2 ml y aproximadamente 10 ml (de manera adecuada aproximadamente 2 ml, aproximadamente 2,5 ml, aproximadamente 3 ml, aproximadamente 3,5 ml, aproximadamente 4 ml, aproximadamente 4,5 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 5,5 ml, aproximadamente 6 ml, aproximadamente 6,5 ml, aproximadamente 7 ml, aproximadamente 7,5 ml, aproximadamente 8 ml, aproximadamente 8,5 ml, aproximadamente 9,5 ml o aproximadamente 10 ml) de la solución hiperosmolar de cloruro de sodio se introduce en el mamífero. Aunque sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, se piensa que la administración de una solución hiperosmolar de cloruro de sodio actúa para disminuir el contenido de agua dentro de la matriz condral, revirtiendo así la pérdida de cloro producido por el intercambio de $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$.

De acuerdo con los métodos de la invención, las composiciones de la invención (y opcionalmente la solución hiperosmolar de cloruro de sodio) se pueden administrar al paciente de acuerdo con una amplia diversidad de programas de dosificación. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse una vez al día durante una cantidad de tiempo predeterminado (p. ej., de cuatro a ocho semanas o más) o de acuerdo con un programa semanal (p. ej., un día por semana, dos días por semana, tres días por semana, cuatro días por semana, cinco días por semana, seis días por semana o siete días por semana) durante una cantidad de tiempo predeterminado (p. ej., de cuatro a ocho semanas o más). Un ejemplo específico de una pauta de dosificación de «una vez a la semana» es la administración de las composiciones de la invención los días 1, 8,15 y 22 del período de tratamiento. En realizaciones alternativas, las composiciones de la invención pueden administrarse intermitentemente durante un período de meses. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden administrarse semanalmente durante tres semanas consecutivas semestralmente (es decir, repetir la pauta de dosificación semanal cada seis meses), o pueden administrarse una vez al mes durante un período de dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más meses. Se apreciará que dichos regímenes de administración pueden continuarse durante períodos prolongados (p. ej., del orden de años) para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos proporcionados por los tratamientos iniciales. En otras realizaciones más, dicha terapia de mantenimiento puede efectuarse siguiendo un régimen de dosificación aguda diseñado para reducir los síntomas inmediatos de la afección, enfermedad o trastorno degenerativo de la articulación, tal como la osteoartritis. Sin embargo, en la mayoría de las realizaciones, las composiciones de la invención se administran al paciente de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento al menos hasta que los síntomas del trastorno o enfermedad de la articulación, tales como OA, se alivian o se reducen. Más comúnmente, las composiciones de la invención y los métodos de la invención se usan durante un período de tiempo después de que los síntomas se reducen a un nivel tolerable o se eliminan por completo para dar como resultado una mejora en la estructura fisiológica de la articulación al reducir o eliminar las causas fisiológicas subyacentes de la enfermedad o trastorno articular.

La cantidad de las composiciones de la invención administradas cada vez durante todo el período de tratamiento puede ser la misma; como alternativa, la cantidad administrada cada vez durante el período de tratamiento puede variar (p. ej., la cantidad administrada en un momento determinado puede ser más o menos que la cantidad administrada anteriormente). Por ejemplo, las dosis administradas durante la terapia de mantenimiento pueden ser más bajas que las administradas durante la fase aguda del tratamiento. Las pautas de dosificación adecuadas dependiendo de las circunstancias específicas serán evidentes para los expertos en la técnica.

Será fácilmente evidente para un experto habitual en las técnicas relevantes que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los métodos y aplicaciones descritos en el presente documento son obvias y pueden realizarse sin apartarse del alcance de la invención o de cualquier realización de la misma. Al haber descrito ahora la presente invención en detalle, la misma se entenderá más claramente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen junto con la presente con fines de ilustración solamente y no pretenden ser limitantes de la invención.

55 Ejemplos

Ejemplo 1: Efectos de la administración intraarticular de la formulación anti-OA en los índices de WOMAC y Lequesne de los pacientes.

60 En los presentes experimentos, 18 pacientes blancos, con una edad media de 57,8 años y diagnósticos de gonartrosis grado I a V de acuerdo con los criterios de Kellgren y Lawrence se incluyeron en un ensayo clínico. Los pacientes recibieron una inyección intraarticular de 10 ml de una solución de bicarbonato de sodio y gluconato de calcio cada mes durante hasta 6 meses. Al final del tratamiento, se administró una inyección intraarticular de 10 ml de una solución de 1,77 g/mol (hiperosmolar) de cloruro de sodio. La medida de eficacia clínica de interés primario fue la subescala de dolor de Western Ontario University (WOMAC) y los índices de Lequesne. En los 6 meses de seguimiento, las evaluaciones de la fórmula desarrollada inyectada en las rodillas mostraron una mayor mejoría de

los síntomas en el 90 % del total de pacientes incluidos (Tabla 1).

Tabla 1. Cambios desde el período inicial en los índices de Womac y Lequesne de los pacientes inyectados con la fórmula desarrollada.

Pacientes totales	Grado I	Grado II-III		Grado III-IV	Grado V
N	18	2	6	4	6
ÍNDICE DE LEQUESNE					
Puntuación inicial	19,72 ± 8,97	7,00 ± 0,00	20,00 ± 11,71	19,00 ± 1,83	24,17 ± 6,74
Puntuación final	2,44 ± 4,45	0,00 ± 0,00	1,00 ± 1,26	3,50 ± 7,00	4,00 ± 5,25
Cambio	-17,28 ± 8,27	-7,00 ± 0,00	-19,00 ± 10,90	-15,50 ± 5,80	-20,17 ± 5,91
Sig	p<0,001	p<0,001	p<0,010	p = 0,108	p<0,010
ÍNDICE WOMAC					
Puntuación inicial	16,94 ± 10,73	1,40 ± 1,98	20,51 ± 9,87	13,93 ± 12,72	20,57 ± 7,83
Puntuación final	0,52 ± 1,28	0,00 ± 0,00	0,62 ± 1,51	0,43 ± 0,85	0,67 ± 1,63
Cambio	-16,42 ± 10,01	-1,40 ± 1,98	-19,89 ± 8,68	-13,50 ± 11,89	-19,90 ± 7,30
Sig	p<0,001	p<0,001	p<0,010	p<0,050	p<0,001

5

Ejemplo 2: Evaluación de la eficacia comparativa de Kondrium™ y metilprednisolona en el tratamiento de la osteoartritis de la rodilla.

10 Kondrium™ es el nombre de una composición farmacéutica a modo de ejemplo divulgada en el presente documento y en la Solicitud de Patente de los EE.UU. n.º 60/953.724 titulada «Composición y método para el tratamiento y prevención de la osteoartritis». Esta composición activa la capacidad tampón de las proteínas que forman el cartílago, lo que promueve la organización del calcio ionizado y también permite el enlace entre los condrales y las proteínas óseas. Este estudio fue diseñado para evaluar y comparar la eficacia de Kondrium™ y metilprednisolona como control activo en el tratamiento de la osteoartritis (OA) de la rodilla. La metilprednisolona fue elegida para la comparación porque actualmente es el único fármaco médicamente aceptado para el tratamiento de la osteoartritis.

15

Métodos

Diseño del estudio

20

Este fue un estudio de 16 semanas, aleatorizado, de doble ciego, de control activo y grupos paralelos. El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética, se realizó de acuerdo con las Directrices armonizadas ICH para la Buena Práctica Clínica (BPC) y la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes proporcionaron un consentimiento informado por escrito, antes del inicio del estudio.

25

Los pacientes, el personal investigador, las personas que realizan la evaluación y los analistas de datos permanecieron cegados a la identidad del tratamiento desde el momento de la aleatorización hasta que se cerró la base de datos. Los tratamientos fueron todos idénticos en el acondicionamiento, etiquetado, pauta de administración y aspecto.

30

Los pacientes

35

117 pacientes con OA de la rodilla (de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de reumatología) se incluyeron en el estudio. Los pacientes se inscribieron mediante publicidad pública y se estudiaron en el Hospital San José en Querétaro, México. Criterios de ingreso incluidos: disposición para participar en el estudio, pacientes masculinos y femeninos de al menos 40 años de edad con evidencia sintomática de OA en la rodilla durante al menos 1 año, evidencia radiográfica de Kellgren y Lawrence grado II a IV OA de la rodilla, y ninguna inyección intraarticular de corticosteroides en los últimos 3 meses. Los pacientes fueron excluidos si tuvieron: antecedentes de reacciones adversas a los fármacos del estudio, estado actual de embarazo, hipertensión no controlada, infección activa, cirugía/artroscopia en tres meses, diagnóstico de OA radiográfica de Kellgren y Lawrence grado I.

40

45

El tamaño de muestra se calculó basándose en la suposición de a) un cambio mínimo clínicamente significativo en la puntuación global de las escalas Lequesne y WOMAC igual a 3.1 entre los tratamientos y los grupos de control, b) una desviación estándar poblacional de la diferencia entre Kondrium™ y metilprednisolona igual al 5,0 % de la puntuación máxima de dolor, c) un nivel alfa de dos lados de 0,05, d) un nivel beta de 0,2 (80 % de potencia) d) y una tasa de abandono del 20 %. Con estas cifras, 114 sujetos fueron necesarios de acuerdo con el diseño del estudio.

No se permitió el tratamiento concomitante con analgésicos (que no sea medicación de rescate) y corticosteroides

sistémicos durante el estudio. Se permitió a los pacientes usar medicación de rescate (acetaminofén 3 g/día, paracetamol) durante el estudio, aunque se prohibió el uso de medicación de rescate antes de la visita clínica inicial.

Procedimientos de estudio

5 Los participantes fueron evaluados en persona durante 6 visitas realizadas a intervalos mensuales. Después de dar su consentimiento informado por escrito (visita n.º1), los pacientes fueron evaluados y seleccionados de acuerdo con los criterios predeterminados. La visita n.º 2 fue la evaluación inicial. Durante esta visita, a los pacientes seleccionados se les asignó un número de identificación de paciente particular y se asignaron al azar para recibir 1
10 inyección intraarticular mensual (10 ml) de Kondrium™, Kondrium™-F o metilprednisolona (80 mg) con un 1 mes de diferencia durante los siguientes 3 meses (visitas 3, 4 y 5). Las visitas n.º 3, n.º 4 y n.º 5 sirvieron como una evaluación de punto medio y la visita n.º 6 fue la evaluación final correspondiente al final del período de intervención del estudio. Kondrium™ es una formulación acuosa que contiene 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio y 0,75 % (p/v) de gluconato de calcio. Kondrium™-F es una formulación acuosa que contiene 6,75 % (p/v) de bicarbonato de sodio
15 y 1,5 % (p/v) de gluconato de calcio.

El cumplimiento del tratamiento se evaluó contando el número de viales no usados y el número de veces que se recibió el tratamiento de inyección.

Evaluaciones de eficacia

20 El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de Kondrium™ y Kondrium™-F en comparación con metilprednisolona en el tratamiento de pacientes que sufren OA en la rodilla. La principal variable de eficacia fue el cambio desde el período inicial hasta la evaluación final en el índice Western OA de la Universidad de Ontario y
25 McMastern (puntuación de la subescala WOMAC para el dolor) y el índice funcional de Lequesne.

Evaluación de seguridad y tolerabilidad

30 Los sujetos fueron informados de todos los posibles efectos secundarios, beneficios y riesgos potenciales del estudio durante la primera visita. Las reacciones adversas se monitorizaron con diarios de salud, evaluación de enfermería y entrevistas clínicas en persona en las visitas n.º 2, 3, 4, 5 y 6. También se les pidió a los sujetos que registraran cualquier síntoma adverso e informaran inmediatamente al médico corresponsal. Todos los efectos adversos indicados por el paciente o descubiertos por el investigador durante el período de estudio se registraron y evaluaron
35 en términos de gravedad, severidad y posible relación con la medicación del estudio. La evaluación de seguridad consistió en ensayos de laboratorio habituales (hematología, bioquímica y análisis de orina), medición de signos vitales y registros de electrocardiogramas, que se completaron en la evaluación/período inicial y al final del estudio.

Análisis estadístico

40 El análisis de los datos se realizó usando SPSS para Windows versión 10.0. Las variables demográficas del período inicial y el cumplimiento se analizaron mediante el ensayo χ^2 . Se usó un análisis de varianza con una variable (ANOVA) para determinar si los tres grupos de tratamiento diferían en los valores medios de cambio de un período inicial en WOMAC y en el índice funcional de Lequesne. El efecto del tratamiento se muestra como el efecto principal controlado por los valores iniciales. Las comparaciones por pares entre los tratamientos se realizaron con el ensayo
45 de LSD. Todos los ensayos estadísticos se realizaron con un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS

50 Un total de 161 pacientes se evaluaron inicialmente para el estudio entre diciembre de 2007 y febrero de 2008. Cuarenta y cuatro no cumplieron los criterios de inclusión y fueron excluidos del estudio. Los 117 sujetos restantes se asignaron al azar al tratamiento con uno de los tres medicamentos del estudio (Figura 1), y todos ellos recibieron la intervención asignada. Doce pacientes (10,2 %) se retiraron del estudio, 4 del grupo de Kondrium™ (3 por razones personales y 1 por efecto terapéutico insatisfactorio), 4 del grupo de Kondrium™-F (3 por motivo personal y 1 por efecto terapéutico insatisfactorio) y 4 del grupo de metilprednisolona (3 por razones personales y uno por efecto
55 terapéutico insatisfactorio).

60 Las características demográficas iniciales de los 117 pacientes inscritos en el estudio no difirieron entre los grupos, por lo que no se consideró que influyeran en el resultado del estudio (Tabla 2). La mayoría de los pacientes eran mujeres (80,2 %), la edad media fue de 54,7±9,06 años y la duración media de la enfermedad era de aproximadamente 7 años. Una gran proporción de sujetos en este estudio eran obesos, según lo indicado por un índice de masa corporal medio mayor a 30. El análisis radiográfico no mostró ninguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en la distribución de la severidad del estrechamiento del espacio articular y la formación de osteofitos marginales dentro de cada compartimento de la rodilla. En la mayoría de los pacientes (80 %), la intensidad del dolor en la rodilla objetivo fue de moderada a severa. Al final del estudio, los pacientes en los tres
65 grupos mostraron una mejora en la puntuación para las tres medidas de resumen de dolor, rigidez y funcionamiento físico y para la puntuación global de WOMAC y Lequesne con respecto al período inicial (Tablas 3, 4). La mejora en

el puntuación total de WOMAC fue la mayor y significativamente diferente en los grupos Kondrium™ y Kondrium™-F con respecto al grupo de metilprednisolona. El cambio medio en la puntuación total de WOMAC fue -11,28, -10,40 y -7,34 para los grupos que recibieron Kondrium™, Kondrium™-F y metilprednisolona, respectivamente. No se observaron diferencias entre los grupos Kondrium™ y Kondrium™-F (Tabla 3; Figura 2). Los cambios medios en el índice funcional de Lequesne también difirieron significativamente entre los grupos Kondrium™ y Kondrium™-F y el grupo metilprednisolona. El cambio medio en el índice funcional de Lequesne fue de -9,33 para el grupo que recibió Kondrium™, -8,46 para Kondrium™-F y -5,2 para el grupo que recibió metilprednisolona (Tabla 4; Figura 3).

El porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos durante este estudio no difirió entre los tres grupos, mientras que la gonalgia fue el evento adverso más común indicado en los tres grupos. Sin embargo, la gonalgia desapareció en 1-5 días.

El estudio pretendía evaluar la eficacia y la seguridad del uso de inyecciones intraarticulares de Kondrium™ para el tratamiento de la osteoartritis de la rodilla. Los investigadores han demostrado que cuatro meses de tratamiento con Kondrium™ o Kondrium™-F es significativamente más efectivo que la metilprednisolona con respecto a los cambios en la puntuación total de WOMAC y el índice funcional de Lequesne. Esta superioridad de Kondrium™ y Kondrium™-F indica la eficacia genuina de estas composiciones a modo de ejemplo de la presente invención, que fueron más efectivas que la metilprednisolona en este estudio.

Este estudio también demostró que el tratamiento con Kondrium™ y Kondrium™-F era seguro y no presentaba efectos adversos graves. El efecto positivo y la ausencia de eventos adversos graves de la administración de bicarbonato de sodio/gluconato de calcio hacen que este procedimiento sea un tratamiento alternativo atractivo para pacientes con oateoartritis de la rodilla.

Tabla 2. Características demográficas iniciales de los pacientes con osteoartritis de la rodilla, por grupo de estudio

	Grupo de pacientes		
	Kondrium™ n= 34	Kondrium™-F n= 36	Metilprednisolona n= 35
Mujer (%)	91,7	79,5	69,4
Hombre (%)	8,3	20,5	30,6
Edad, media (DE), año	55,49 (9,76)	54,46 (8,83)	54,47 (8,81)
IMC, media (DE), Kg/m ²	31,06 (4,92)	31,63 (4,77)	30,46 (4,86)
IMC>30 (%)	47,2	64,1	50

Tabla 3. Medidas de la subescala WOMAC después de 4 meses de tratamiento. * Indican significativamente diferentes con respecto al grupo de metilprednisolona (p<0,05, ensayo LSD).

	Grupo de pacientes		
	Kondrium™ n=34	Kondrium™-F n=36	Metilprednisolona n=35
Dolor			
Periodo inicial, media (IC del 95 %)	6,15, (5,30 a 7,0)	6,08 (5,25 a 6,91)	4,72 (3,52 a 6,92)
Final, media (IC del 95 %)	2,00 (1,39 a 2,61)	2,20 (1,32 a 3,08)	2,57 (1,70 a 3,44)
Cambio, media (IC del 95 %)	-3,82 (-4,61 a -3,03)	-3,59 (-4,33 a -2,86)	-2,76 (-3,52 a -2,00)
Rigidez			
Periodo inicial, media (IC del 95 %)	5,97 (5,24 a 6,69)	5,98 (5,15 a 6,82)	4,79 (3,94 a 5,64)
Final, media (IC del 95 %)	2,11 (1,51 a 2,72)	2,17 (1,46 a 2,89)	2,77 (1,84 a 3,70)
Cambio, media (IC del 95 %)	-3,65 (-4,36 a -2,94)*	-3,60 (-4,26 a -2,94)*	-2,42 (-3,10 a -1,74)
Funcionamiento físico			
Periodo inicial, media (IC del 95 %)	17,80 (15,89 a 19,71)	17,85 (15,76 a 19,93)	14,47 (11,85 a 17,0)
Final, media (IC del 95 %)	5,97 (4,23 a 7,72)	6,89 (4,62 a 9,15)	8,19 (5,48 a 10,91)
Cambio, media (IC del 95 %)	-11,28 (13,43 a -9,13)*	-10,40 (12,40 a -8,39)*	-7,34 (-9,41 a -5,27)

*Significativamente diferentes del grupo de control de metilprednisolona en un análisis de varianza con una variable controlado por el valor inicial y el ensayo LSD para las comparaciones por pares

Tabla 4. Medidas de las subescalas del índice funcional de Lequesne después de 4 meses de tratamiento. * Indican significativamente diferentes con respecto al grupo de metilprednisolona ($p < 0,05$, ensayo LSD).

	Grupo de pacientes		
	Kondrium™ n=34	Kondrium™-F n=36	Metilprednisolona n=35
Dolor			
Periodo inicial, media (IC del 95 %)	5,58 (5,06 a 6,10)	5,40 (4,93 a 5,87)	4,34 (3,67 a 5,01)
Final, media (IC del 95 %)	2,62 (2,04 a 3,19)	2,40 (1,68 a 3,12)	2,86 (2,08 a 3,64)
Cambio, media (IC del 95 %)	-2,65 (-3,39 a -1,92)	-2,80 (-3,48 a -2,13)	-1,96 (-2,68 a -1,2)
Distancia máxima de caminata			
Periodo inicial, media (IC del 95 %)	4,62 (3,74 a 5,50)	4,03 (3,38 a 4,68)	3,24 (2,42 a 4,06)
Final, media (IC del 95 %)	1,73 (0,95 a 2,51)	2,07 (1,33 a 2,80)	2,90 (2,07 a 3,72)
Cambio, media (IC del 95 %)	-2,49 (-3,26 a -1,72)*	-1,91 (-2,62 a -1,21)*	-0,75 (-1,48 a -0,0)
Actividades normales			
Periodo inicial, media (IC del 95 %)	8,58 (7,16 a 10,00)	7,53 (6,70 a 8,36)	6,93 (5,85 a 8,01)
Final, media (IC del 95 %)	4,08 (3,37 a 4,78)	3,90 (3,18 a 4,62)	4,62 (3,52 a 5,72)
Cambio, media (IC del 95 %)	-3,87 (-4,73 a -3,01)	-3,71 (-4,50 a -2,92)	-2,80 (-3,61 a -1,9)

* Significativamente diferente del grupo de control de metilprednisolona en un análisis de varianza con una variable controlado por el valor inicial y el ensayo LSD para las comparaciones por pares

5 Al haber descrito ahora completamente la presente invención con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, será obvio para un experto en la técnica que lo mismo puede realizarse modificando o cambiando la invención dentro de un amplio y equivalente intervalo de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de la invención o cualquier realización específica de la misma, y que dichas modificaciones o cambios pretenden estar abarcados dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la osteoartritis en un mamífero, que comprende bicarbonato de sodio a una concentración de aproximadamente el 5 %-10 % (p/v) y gluconato de calcio a una concentración de aproximadamente el 0,5 %-5 % (p/v).
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que dicho bicarbonato de sodio está presente a una concentración de aproximadamente el 6 %-8 % (p/v) o en la que dicho bicarbonato de sodio está presente a una concentración de aproximadamente el 6 %-7 % (p/v) o en la que dicho gluconato de calcio está presente a una concentración de aproximadamente el 0,5 %-2,5 % (p/v) o en la que dicho gluconato de calcio está presente a una concentración de aproximadamente el 0,75 %-2 % (p/v) o en la que dicho gluconato de calcio está presente a una concentración de aproximadamente el 0,75 % (p/v) o aproximadamente el 1,5 % (p/v).
- 15 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicho bicarbonato de sodio está presente a una concentración de aproximadamente el 6,75 % (p/v) y en la que dicho gluconato de calcio está presente a una concentración de aproximadamente el 0,75 % (p/v) o aproximadamente el 1,5 % (p/v).
- 20 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicha composición es una solución acuosa.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicha composición está en forma sólida.
- 25 6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende además uno o más componentes adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en al menos un AINE, al menos un IDINE, al menos un inhibidor de la COX-1, al menos un inhibidor de la COX-2, al menos un corticosteroide, al menos un glucosaminoglucano, al menos un proteoglicano, al menos un ácido hialurónico y fluido sinovial.
- 30 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicho al menos un AINE se selecciona del grupo que consiste en aspirina, diclofenaco, aceclofenaco, ketorolaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno y naproxeno, y derivados, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o en la que dicho al menos un AINE se selecciona del grupo que consiste en calcineurina, rapamicina (sirolimus), fujimicina (tacrolimus) y everolimus y/o
- 35 en la que dicho al menos un inhibidor de la COX-1 se selecciona del grupo que consiste en aspirina, ibuprofeno y naproxeno y/o en la que dicho al menos un inhibidor de la COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, meloxicam, tramadol, lumiracoxib, etoricoxib y nimesulida y/o
- 40 en la que dicho al menos un corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisona, prednisolona, prednisona y triamcinolona y/o en la que dicho al menos un glucosaminoglucano es glucosamina o sulfato de glucosamina y/o en la que dicho al menos un proteoglicano es proteoglicano de heparín sulfato o proteoglicano de condroitín sulfato.
- 45 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 6 en donde dicha composición está formulada para la administración oral o la administración parenteral.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en la que dicha formulación para la administración parenteral es una formulación inyectable.
- 50 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 en la que dicha formulación inyectable es adecuada para inyección intraarticular.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho mamífero es un ser humano.
- 55 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para la administración intraarticular a dicho mamífero de una solución de cloruro de sodio hiperosmolar.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la concentración de cloruro de sodio en dicha solución hiperosmolar es de aproximadamente 1,77 g/mol.
- 60

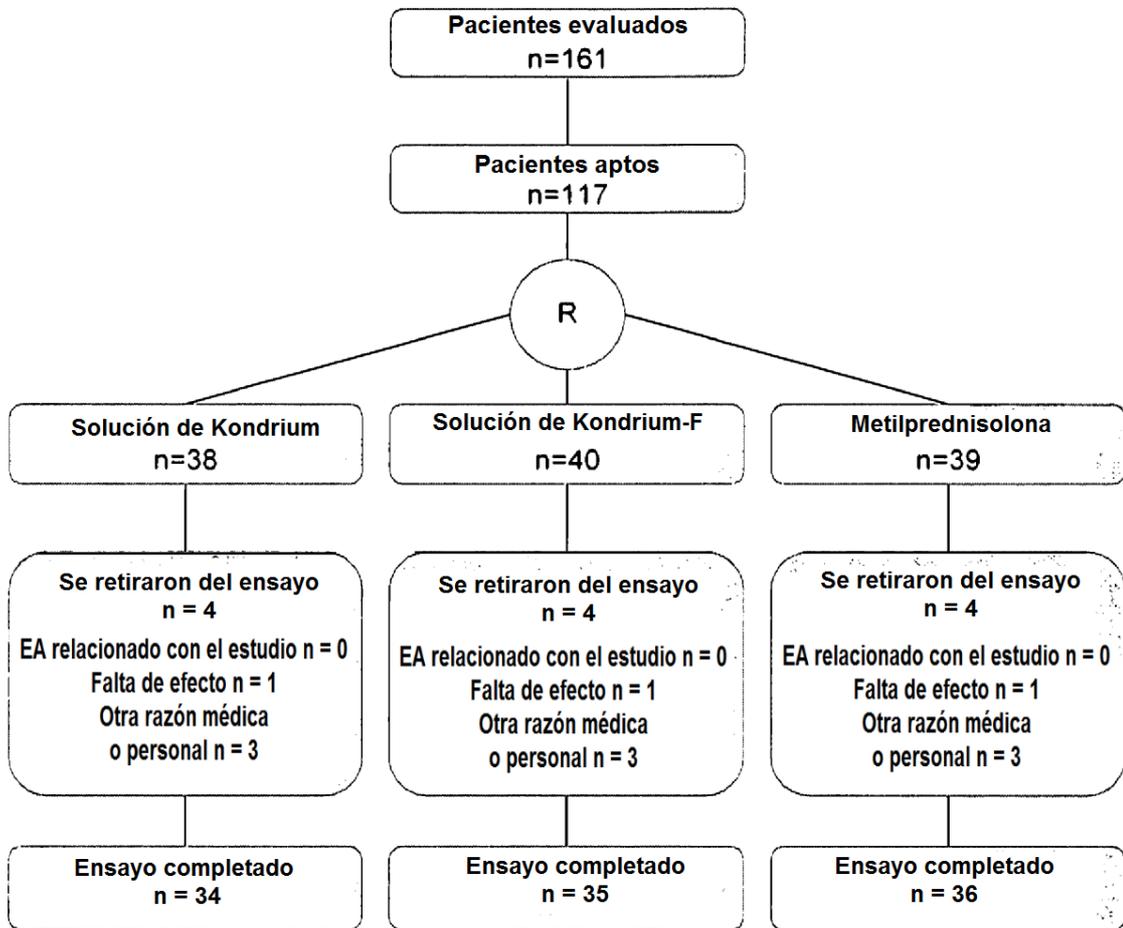


FIG. 1

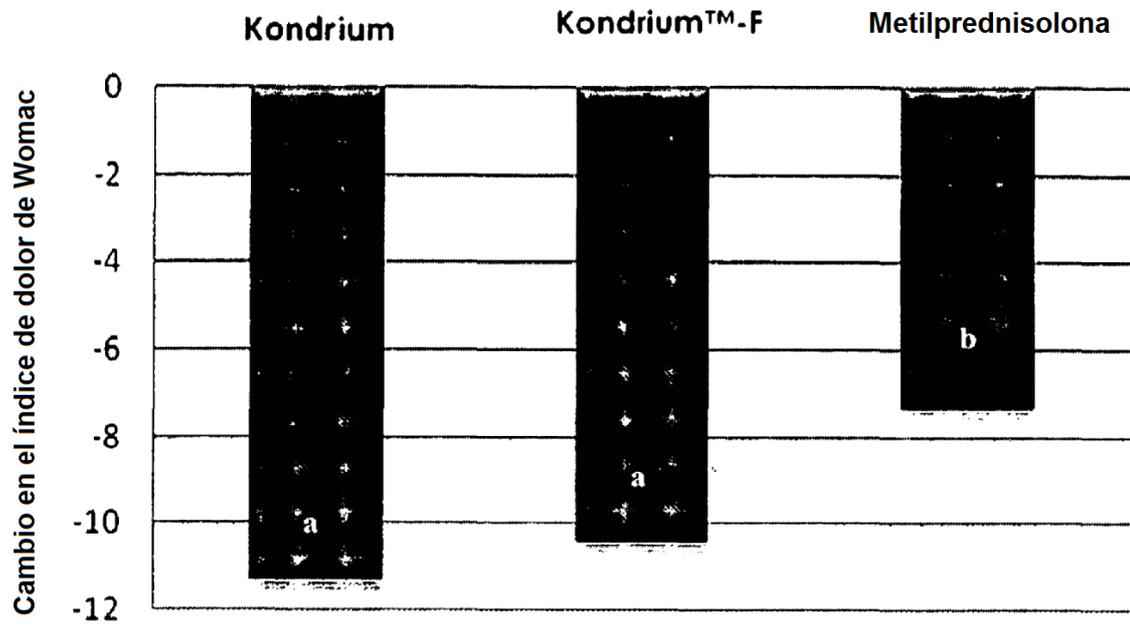


FIG. 2

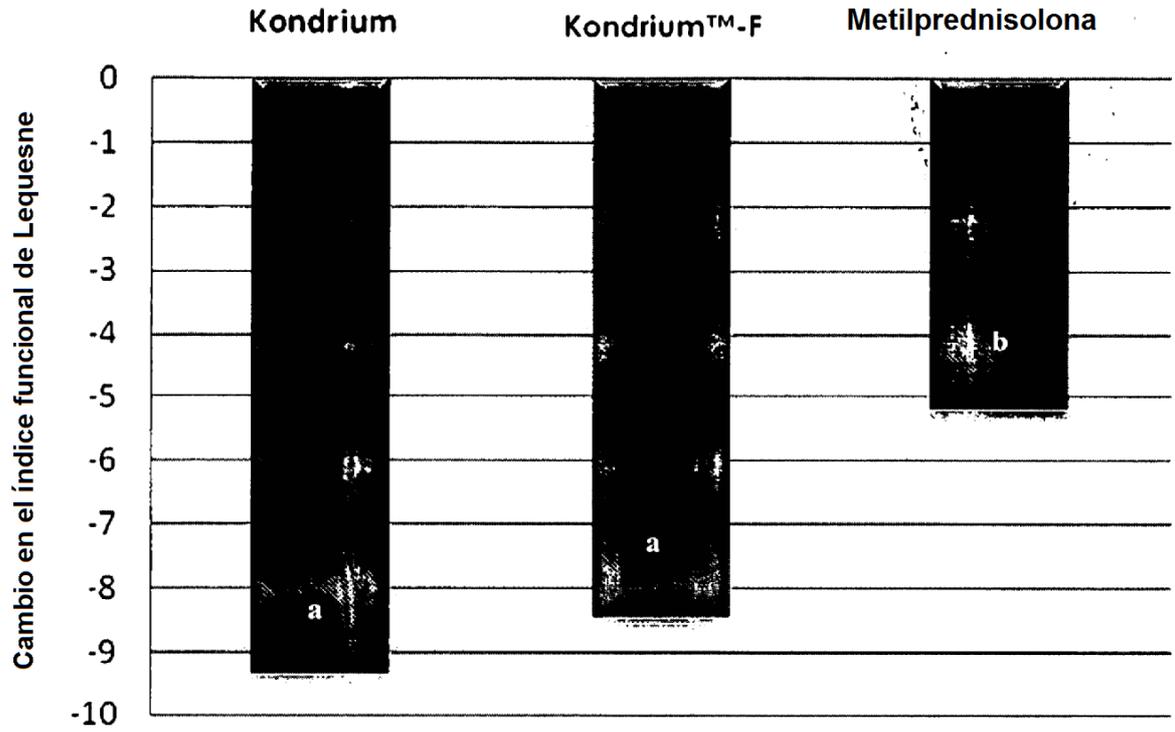


FIG. 3