

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 611**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/737** (2006.01)

**A61P 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2012 PCT/AU2012/000091**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12103588**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2012 E 12741560 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2670412**

54 Título: **Tratamiento del edema de médula ósea (edema) con polisacáridos polisulfatados**

30 Prioridad:

**02.02.2011 AU 2011900325**

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

**20.04.2018**

73 Titular/es:

**PARADIGM BIOPHARMACEUTICALS LIMITED  
(100.0%)  
Level 2, 517 Flinders Lane  
Melbourne, Victoria 3000, AU**

72 Inventor/es:

**GHOSH, PETER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 664 611 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**

Tratamiento del edema de médula ósea (edema) con polisacáridos polisulfatados

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con el uso médico de polisacáridos sulfatados para el tratamiento de un edema de médula ósea sintomático que puede estar presente dentro del sistema musculoesquelético de un mamífero.

Antecedentes de la invención

10 El edema de médula ósea (BME) es un trastorno multifactorial común que puede ocurrir de forma aislada y en asociación con otras afecciones médicas como fracturas óseas, uso crónico de terapias con esteroides (hipocortisonismo), abuso de alcohol, resistencia a la proteína C activada (APC), mutaciones de protrombina o hiperhomocisteinemia y artritis reumatoide. Sin embargo, la aparición de lesiones de la médula ósea en sujetos sin trastornos preexistentes conocidos, normalmente asociados a lesiones de la médula ósea ha llevado a la clasificación de la afección como síndrome de edema de médula ósea (BMES). Estos tipos de BME se identifican fácilmente utilizando imágenes de resonancia magnética (MRI) y generalmente, pero no invariablemente, se acompañan de dolor en reposo y en la realización de actividades físicas [1-5]. El edema de la médula ósea también se ha descrito como hematomas óseos, contusiones de la médula ósea o lesiones de la médula ósea y con frecuencia se asocia con una lesión traumática previa. Por ejemplo, el 80% de los pacientes que sufrieron una ruptura del ligamento cruzado anterior (ACL) de la articulación de la rodilla o una lesión articular postraumática similar, muestran los síntomas de dolor que emanan de la articulación acompañados por regiones de intensidad de señal disminuida en imágenes sopesadas en T1 e intensidad de señal aumentada en imágenes de MRI sopesadas en T2 de los espacios de la médula ósea dentro de la articulación. Dichas imágenes de MRI son consistentes con la localización del fluido intersticial en el sitio o sitios dentro de la médula ósea y normalmente se encuentran directamente adyacentes a las áreas donde se produjo la mayor lesión por contacto [1-8, 43]. Con las roturas del ACL, la médula ósea subcondral debajo del cóndilo femoral lateral y la meseta posterior-lateral de la tibia muestran las señales de MRI más significativas, pero a menudo pueden estar implicados otros sitios tales como puntos de inserción de ligamentos que también están sometidos a estrés tensional elevado. Se ha reportado que el tamaño de la BME, según lo determinado por MRI, se correlaciona con la intensidad de la actividad y el dolor en reposo en la articulación de la rodilla del paciente. Además, se observó a partir de los seguimientos de MRI que una reducción en el tamaño de las lesiones generalmente se asoció con una disminución del dolor articular [1-8, 43].

30 Aunque MRI es claramente la metodología no invasiva más confiable para el diagnóstico de BME, todavía hay un debate en curso sobre las señales de pulso de resonancia magnética más apropiadas que optimizarían la evaluación de BME y lograrían la semicuantificación de su magnitud. Este punto es significativo con respecto a las correlaciones de BME con los índices de dolor y función articular y cómo estos parámetros responden a diversas modalidades de tratamientos médicos. En un estudio publicado recientemente [9] se comparó la evaluación semicuantitativa de las lesiones subcondrales de BME y los quistes subcondrales utilizando secuencias de eco rotación en peso intermedio (IW) con supresión de grasa (fs) y estado de equilibrio eco dual (DESS) en un instrumento de MRI Teslar tres (3T). Esta investigación mostró que la secuencia IW fs identificó más lesiones subcondrales de BME y calificó mejor la extensión de su tamaño. Si bien la secuencia DESS mejoró la diferenciación de las lesiones subcondrales de BME de los quistes subcondrales, la secuencia IW fs se consideró superior para la determinación del tamaño de la lesión [9]. La futura aplicación del análisis de la señal de eco rotación en peso intermedio (IW) con supresión de grasa (fs) acoplada con la instrumentación de MRI de mayor resolución indudablemente servirá para mejorar la cuantificación de BME y demostrar la ubicuidad de estas lesiones como la causa subyacente de dolor y discapacidad funcional en la enfermedad y los trastornos musculoesqueléticos agudos.

45 En este sentido, las lesiones subcondrales u osteocondrales que resultan en BME también se han registrado para la articulación de la cadera [10,11], articulaciones del pie y tobillo [12-13] articulaciones de la muñeca [14] y cuerpos vertebrales de la columna vertebral [15]. Curiosamente, incluso el estrés mecánico de bajo impacto en las articulaciones puede provocar una BME dolorosa como se describió para un paciente que después de un esguince del ligamento colateral medial de la rodilla derecha se prescribió el uso de una cuña lateral para corregir la compresión del compartimiento medial. Después de usar el dispositivo ortopédico durante algunas semanas, el paciente presentó un empeoramiento del dolor y un aumento en la intensidad de la lesión por MRI. La interrupción del uso de la plantilla redujo el dolor y eliminó la BME [16].

55 La BME subcondral no se limita a las articulaciones sinoviales. La sínfisis púbica es una articulación amfiartrodial compuesta por dos huesos pélvicos conectados por un disco fibrocartilaginoso en forma de cuña. Debajo de la interfase de la unión fibrocartilagenosa a la placa ósea reside el hueso trabecular que contiene médula. El hueso trabecular en respuesta a estrés mecánico intenso, particularmente la distracción rotatoria/tensional, puede sufrir lesiones por fatiga por estrés que provocan microfracturas y culminan en edema de la médula ósea. Estos tipos de lesiones pélvicas se han descrito colectivamente como dolor en la ingle, hernia deportiva (nombre inapropiado), pubalgia atlética u osteítis pubis. Se ve con mayor frecuencia en atletas de élite, en particular corredores de larga distancia, futbolistas, tenistas y jugadores de fútbol de reglas australianas (AFL) [17-19]. En los estudios de AFL se demostró que la incidencia de BME púbica, según la definición de las intensidades de la señal de MRI, era del 77%.

Estas lesiones de médula ósea también se asociaron con otras anomalías de resonancia magnética incluyendo quistes fibrocartilaginosos y cambios degenerativos secundarios en la sínfisis del pubis. Las anomalías de MRI se correlacionaron con los jugadores con antecedentes de dolor inguinal y sensibilidad de la sínfisis del pubis, tal como se determinó clínicamente [17]. Es significativo que en una publicación reciente de la AFL se informó que el dolor en la ingle (incluida la osteítis del pubis) era una de las tres causas más consistentes con el tiempo de pérdida del jugador en la AFL [20].

Como ya se indicó, un aumento en el fluido intersticial en la médula ósea subcondral es una expresión de BME. Dichas lesiones subcondrales, si no se tratan, pueden progresar a necrosis ósea y a fracturas y pérdida de hueso trabecular (osteoporosis localizada), debilitando así el soporte mecánico subyacente para el cartílago articular superpuesto. Además, la posterior reparación desorganizada de las estructuras óseas subcondrales puede causar engrosamiento y rigidez de la placa ósea subcondral haciendo que sea menos compatible con la deformación mecánica al cargarlo, lo que confiere un mayor estrés localizado en el cartílago articular adyacente acelerando así su degeneración y progresión a osteoartritis (OA) [21, 22]. Por lo tanto, se espera que exista una fuerte asociación entre las ubicaciones topográficas de la BME subcondral y los cambios degenerativos en el cartílago articular adyacente y la progresión de OA. El apoyo para esta interpretación se proporcionó en un estudio reciente en el que se detectaron BME subcondrales (reportados como quistes) mediante MRI con supresión de grasa sopesada en T1 en el 47,7% de los pacientes con OA al ingreso. Durante un período de seguimiento de dos años, la severidad de la hiperseñal de MRI de los quistes se correlacionó con la progresión de la enfermedad de OA, según lo determinó la pérdida de volumen del cartílago en el compartimento medial y el riesgo de recibir un reemplazo articular total [23]. Dado que muchos individuos más jóvenes con BME no presentan signos radiológicos acompañantes o evidencia de MRI de OA, parecería que la degeneración del cartílago, que se considera una característica patológica característica de las articulaciones con OA, puede surgir como un evento secundario a la BME preexistente. Esta conclusión es consistente con los primeros estudios de Radin y colegas que postularon que la falla del hueso trabecular subcondral (como existe en las lesiones BME) seguido de su rigidez mecánica y la reactivación de los centros de osificación secundaria (cartílago calcificado) debido a la reparación desorganizada era una causa primaria de OA [21,22].

Se ha proporcionado un apoyo adicional para el origen del estrés traumático de BME o quistes mediante un estudio de caballos de carrera [24]. La región metacarpiana proximal del caballo de carreras de rendimiento es un sitio frecuente de cojera. Sin embargo, el origen del dolor hasta ahora ha sido difícil de diagnosticar con precisión. La revisión de imágenes de MRI de pie del metacarpo proximal/carpo distal de un grupo de caballos cojos reveló hiperintensidad extensa de las señales de eco de gradiente T2 y una disminución en la intensidad de las imágenes T1 en el tercer hueso metacarpiano que era consistente con una preexistencia de BME que a partir de la literatura citada aquí, proporciona una explicación del origen de la cojera [24].

Los tratamientos médicos tradicionales para la BME sintomática son el descanso y la inmovilización de las articulaciones/región anatómica afectadas. Los síntomas del dolor y la disfunción articular pueden resolverse espontáneamente durante 3 a 12 meses, sin embargo, la calidad de vida del paciente durante este período puede verse sustancialmente disminuida. Con los pacientes postquirúrgicos y otros que tienen BME identificada por MRI, a menudo se prescriben analgésicos o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs). La lógica del uso de estos fármacos para esta condición es que derogarán los síntomas de BME. Sin embargo, no hay evidencia de que estos fármacos puedan lograr ningún efecto beneficioso ya que tienen poco o ningún efecto terapéutico en la fisiopatología subyacente responsable de la BME. En algunos casos, las inyecciones de corticosteroides se han usado para tratar BME, particularmente en deportistas de élite cuya presencia en el campo de juego se considera crítica para el resultado del juego. Sobre la base de una literatura bien establecida [25-30] que ha demostrado que los NSAIDs y los corticosteroides en particular tienen efectos negativos sobre el metabolismo del cartílago y el hueso, estos medicamentos estarían contraindicados ya que podrían obstaculizar el proceso natural de curación del tejido. Por otra parte, los corticosteroides pueden incluso exacerbar el problema debido a sus conocidos efectos procoagulantes, antifibrinolíticos y osteoporóticos [28-30]. Dichas actividades farmacológicas retrasarían el despeje de los trombos de los espacios medulares y detendrían la nueva deposición ósea dentro de los sitios de lesión de la médula ósea.

La heparina y los polisacáridos polisulfatados estructuralmente relacionados, como el polisulfato de pentosano, el polisulfato de quitosano, los fucanos, etc. se han utilizado durante varios años como anticoagulantes [31-36]. El polisulfato de pentosano (PPS) es un anticoagulante más débil que la heparina [31,33,35], pero se ha usado postquirúrgicamente y de forma profiláctica como un agente trombolítico [36]. Sin embargo, cuando se administra por vía oral e intratecal, el PPS se prescribe actualmente para el tratamiento de la cistitis intersticial (inflamación de la vejiga) [37-39]. El PPS también se ha propuesto como un fármaco modificador de la enfermedad para la OA [40] y ha demostrado alivio sintomático en pacientes con OA [41, 42].

## Resumen de la invención

Hemos descubierto que el polisulfato de pentosano (PPS) o un polisacárido polisulfatado estructuralmente relacionado, cuando se administra por vía oral o sistémica a un mamífero con BME, identificado por los síntomas de dolor y función deteriorada junto con evidencia radiográfica o MRI del colapso localizado del hueso trabecular y la presencia de fluido intersticial en los espacios de la médula ósea de su sistema musculoesquelético puede resolver terapéuticamente los síntomas clínicos y disminuir el tamaño de la BME. También ha sido descubierto por el inventor que (PPS) o polisacáridos polisulfatados estructuralmente relacionados pueden atenuar la producción local de Factor

de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) por células en la BME que se postula como el principal mediador de cambios vasculares y celulares que da lugar al dolor resultante de esta y las condiciones médicas relacionadas.

5 Por consiguiente, la presente invención consiste en una composición que comprende una cantidad eficaz de un polisacárido polisulfatado y un portador farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del edema de médula ósea en un mamífero, como se define en la reivindicación 1 aquí.

Para fines de claridad, el edema de médula ósea (BME) se puede definir de la siguiente manera:

10 Las lesiones ocultas al hueso a menudo se conocen como hematomas óseos o contusiones óseas y se pueden demostrar fácilmente de manera radiográfica o mediante imagen de resonancia magnética (MRI) como quistes de médula ósea o edema de médula ósea. Estas lesiones aparecen como una intensidad de señal disminuida en imágenes de MRI sopesadas en T1 y una intensidad de señal aumentada en imágenes sopesadas en T2. Se cree que las señales de MRI surgen del aumento de la concentración de fluidos intersticiales en áreas de microfracturas trabeculares y del colapso dentro de la médula ósea. Estas lesiones pueden ser la consecuencia de un golpe directo en el hueso, las fuerzas de compresión de los huesos adyacentes golpeando el uno al otro o de las fuerzas de tracción, que se producen durante una lesión de avulsión tal como en el sitio de unión de un ligamento o tendón a un hueso. 15 En otras situaciones de estrés excesivo de rotación/cizallamiento/extensión como puede ocurrir en ciertas actividades deportivas puede provocar la aparición de lesiones edematosas dentro de los tejidos como se ve con frecuencia en la sínfisis púbica y diagnosticado como "dolor en la ingle".

20 A lo largo de esta especificación, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entiende que implicará la inclusión de un elemento, entero o etapa declarados, o grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

Cualquier discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente especificación no debe tomarse como una admisión de que alguno o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior o eran conocimientos generales comunes en el campo relevante para la presente invención tal como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

25 Esta invención se dirige a una composición para uso en tratamientos de mamíferos. Sin embargo, a menos que se indique específicamente en la descripción de la invención, debe entenderse que es aplicable a humanos y otros mamíferos a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre otros mamíferos se pueden mencionar mascotas domésticas, como gatos y perros, animales de granja como ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, camellos, etc., así como aquellos mamíferos que normalmente existen en la naturaleza pero que pueden ser susceptibles a tratamiento en virtud de que tales mamíferos están situados en zoológicos, reservas naturales y similares. 30

#### Descripción de la invención

35 Se puede considerar que la familia de polisacáridos polisulfatados es cualquier polisacárido polisulfatado de origen natural o semisintético/sintético o un fragmento biológicamente activo del mismo que contiene dos o más anillos de azúcar a los que se unen covalentemente uno o más grupos éster de sulfato como se ejemplifica con heparina y polisulfato de pentosano.

La preparación de los complejos de polisacárido metal de polisulfato se describe en detalle en la patente de los Estados Unidos 5,668,116.

40 Se puede encontrar información adicional relacionada con polisacáridos de polisulfato y PPS en el documento WO 02/41901.

Los polisacáridos polisulfatados son el polisulfato de pentosano, la sal de sodio del polisulfato de pentosano (NaPPS), la sal de magnesio del polisulfato de pentosano (MgPPS) y/o la sal de calcio del polisulfato de pentosano (CaPPS).

45 La presente invención se puede usar en un método para el tratamiento del edema de médula ósea en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz de un polisacárido polisulfatado seleccionado del grupo que consiste en polisulfato de pentosano, la sal de sodio del polisulfato de pentosano (NaPPS), la sal de magnesio de polisulfato de pentosano (MgPPS), y/o la sal de calcio del polisulfato de pentosano (CaPPS) a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

50 La presente invención consiste en una composición que comprende una cantidad efectiva de un polisacárido polisulfatado seleccionado del grupo que consiste en polisulfato de pentosano, la sal de sodio del polisulfato de pentosano (NaPPS), la sal de magnesio del polisulfato de pentosano (MgPPS) y/o la sal de calcio de polisulfato de pentosano (CaPPS) y un portador farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del edema de médula ósea en un mamífero.

55 Un polisacárido polisulfatado que incluye sales del mismo, seleccionado del grupo que consiste en polisulfato de pentosano, la sal de sodio del polisulfato de pentosano (NaPPS), la sal de magnesio del polisulfato de pentosano

(MgPPS) y/o la sal de calcio de polisulfato de pentosano (CaPPS) puede ser utilizado en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del edema de médula ósea.

5 El polisacárido polisulfatado más preferido es el polisulfato de pentosano de sodio fabricado según las especificaciones presentadas por la FDA de EE. UU. y la EMEA de la Comunidad Europea por Bene-PharmaChem GmbH & Co KG, Geretsried, Alemania.

Por lo tanto, en una realización, la presente invención puede usarse en un método para el tratamiento del edema de médula ósea en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz de polisulfato de pentosano de sodio a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

10 En una realización, la presente invención consiste en una composición que comprende una cantidad eficaz de polisulfato de pentosano de sodio y un portador farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del edema de médula ósea en un mamífero.

El polisulfato de pentosano de sodio puede usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del edema de médula ósea.

15 Los métodos de fabricación, aislamiento y purificación junto con composiciones y formulaciones de portadores adecuados se incorporan en la presente solicitud.

El término polisacáridos polisulfatados y polisacáridos hipersulfatados se pueden usar de forma intercambiable.

La administración de PPS puede realizarse por inyección usando las vías intramuscular (IM) y subcutánea (SC) o puede administrarse intravenosamente (IV), intraarticularmente (IA), periarticularmente y tópicamente, mediante supositorios u oralmente. La ruta de inyección es preferida.

20 Por lo tanto, la presente invención se puede usar en un método para el tratamiento del edema de médula ósea en un mamífero que comprende la administración por un método seleccionado de inyección usando las vías intramuscular (IM) o subcutánea (SC), intravenosamente (IV), intraarticularmente (IA), periarticularmente, tópicamente, mediante supositorios u oralmente, una cantidad eficaz de un polisacárido polisulfatado que incluye sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste en polisulfato de pentosano; la sal de sodio del polisulfato de pentosano; la sal de magnesio del polisulfato de pentosano; y la sal de calcio del polisulfato de pentosano, a un mamífero que necesita tal tratamiento.

25 En otra realización, la presente invención consiste en una composición que comprende una cantidad eficaz de un polisacárido polisulfatado que incluye sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste en polisulfato de pentosano; la sal de sodio de polisulfato de pentosano; la sal de magnesio de polisulfato de pentosano; y la sal de calcio de polisulfato de pentosano, y un portador farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del edema de médula ósea en un mamífero mediante la administración de la composición por un método seleccionado de inyección usando el método de las vías intramuscular (IM) o subcutánea (SC), intravenosamente (IV), intraarticularmente (IA), periarticularmente, tópicamente, mediante supositorios u oralmente.

30 Un polisacárido polisulfatado que incluye sales del mismo, seleccionado del grupo que consiste en polisulfato de pentosano; la sal de sodio del polisulfato de pentosano; la sal de magnesio de polisulfato de pentosano; y la sal de calcio de polisulfato de pentosano, se puede usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del edema de médula ósea administrando el polisacárido polisulfatado por un método seleccionado de inyección por ruta intramuscular (IM) o subcutánea (SC), intravenosamente (IV), intraarticularmente (IA), periarticularmente, tópicamente, mediante supositorios u oralmente.

35 Durante los últimos 50 años más o menos, Bene-PharmaChem ha suministrado su PPS en ampollas de vidrio de 1 ml que contienen 100 mg de PPS/ml. Debido a la fácil disponibilidad de este producto inyectable estéril, se prefiere usarlo en la presente invención.

40 Típicamente, se administra aproximadamente 1 a 2 mg/kg de PPS, es decir de 1 a 2 ampollas de la formulación inyectable Bene-PharmaChem en cada dosificación para una persona promedio de 70 kg. Para individuos más pesados o más ligeros, la dosis de PPS de 1-2 mg/kg se ajustará en consecuencia. Sin embargo, por conveniencia, una dosis única, por ejemplo de 200 mg de PPS, disuelta en 2 ml de un regulador apropiado podría prepararse como una jeringa estéril prellenada de 2 ml para evitar la necesidad de abrir las ampollas de vidrio y llenar una jeringa antes de administrar la inyección.

45 Para aplicaciones veterinarias, se pueden usar viales de 10 ml que contienen 1.000 mg de PPS (o cantidades de PPS mayores) para el uso de dosis múltiples a partir de los cuales se administran aproximadamente 2-3 mg/kg de PPS aspirando el volumen requerido con una jeringa estéril. Tal dosificación sería aplicable, por ejemplo, en el tratamiento de caballos donde se requieren cantidades mayores de PPS debido a la mayor masa de estos pacientes.

Para el tratamiento humano, un régimen puede comprender 5-10 ampollas de 1 ml o 3-6 ampollas de 2 ml de Bene-Pharmachem PPS administradas una vez al día o tres veces a la semana dependiendo de la gravedad del dolor experimentado por el paciente.

5 Sin embargo, en algunos casos en donde un paciente experimenta un alto nivel de dolor, es deseable alcanzar una carga terapéutica del PPS lo más rápido posible. Esto puede requerir, por ejemplo, la administración de aproximadamente 1,0 mg/kg o más de PPS diariamente hasta que se cure el dolor.

Por ejemplo, en un caso, el dolor sufrido por un paciente era tan debilitante que el paciente recibió un total de 7 inyecciones intramusculares (7 ampollas de 1 ml de PPS [7 x 100mg]) durante un período de 7 días hasta que se resolvió el dolor. Esto equivalía a poco más de 1,0 mg/kg de PPS al día.

10 Cuando el PPS se administra por inyección, esto normalmente se llevaría a cabo en una situación clínica donde el PPS sería administrado por una enfermera/médico. En tales circunstancias, es de esperar que 2-3 visitas (inyecciones) por semana durante varias semanas constituyan un régimen de tratamiento suficiente. La clave para un tratamiento exitoso es administrar suficiente PPS al paciente para lograr una dosis terapéutica óptima en las proximidades de la lesión tisular. Dado que el PPS se acumula en los tejidos conectivos, se puede lograr la carga a lo largo del tiempo, por ejemplo, dosis diarias de 1 mg de PPS/kg (ampolla de 100 mg de PPS) durante 7-10 días o 2 mg de PPS/kg al día (2 ampollas de 100 ml PPS o 1 jeringa precargada de 2 ml) durante 4 a 5 días. Usando tales protocolos, el paciente eventualmente recibirá un total de aproximadamente 200-2.000 mg de PPS, preferiblemente aproximadamente 1.000 mg como curso de tratamiento.

20 Desde el punto de vista de seguridad, se prefiere el intervalo de dosis más bajo (1-2 mg de PPS/kg) durante un período más prolongado (5-10 días). Esto se debe a que el PPS es un anticoagulante conocido y el APT basal puede elevarse con la dosis más alta (> 3 mg de PPS/kg) que podría favorecer la hemorragia de cualquier herida abierta.

Para la administración por infusión IV, se prefieren las dosis más bajas de 0,5-1 mg de PPS/kg al día.

25 Aunque se prefiere la administración mediante inyección, se pueden usar formulaciones orales o tópicas de PPS como seguimiento (dosis de mantenimiento) para los tratamientos iniciales IM o SC de PPS. Esto también sería aplicable a la dosificación oral usando, por ejemplo, cápsulas de 100 mg de NaPPS todos los días, prefiriéndose el derivado de PPS de calcio.

El PPS de calcio puede prepararse mediante el intercambio de los iones de sodio del Bene NaPPS o mediante la neutralización de la forma de hidrógeno del PPS con hidróxido de calcio.

30 Los expertos en la técnica reconocerán que las composiciones adecuadas para la administración mediante una variedad de rutas se pueden formular haciendo referencia a libros de texto estándar en este campo, tales como la Práctica de Farmacia de Remington. Estas composiciones incluyen por vía de inyección, oral (incluyendo tabletas y cápsulas que contienen extensores y potenciadores de la absorción gastrointestinal del fármaco), intravenoso y similares.

35 La determinación de la idoneidad del tratamiento de la presente invención o, en otras palabras, el diagnóstico de edema de médula ósea se puede establecer mediante el uso de MRI junto con el síntoma de dolor. Por ejemplo, como intensidad de señal disminuida en imágenes sopesadas en T1 e intensidad de señal aumentada en imágenes sopesadas en T2.

Con el fin de comprender mejor la naturaleza de esta invención, se describirán ahora varios ejemplos.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es un MRI (exploraciones sopesadas en T1) del sujeto PR que muestra la presencia de edema de médula ósea en el hueso subcondral del cóndilo femoral izquierdo. El edema se evidencia por la intensidad reducida de las señales en la región semicircular debajo del cartílago articular. El MRI se tomó 5 días después de la lesión inicial de la articulación; y

45 La Figura 1B es un MRI (exploraciones sopesadas en T1) del sujeto PR tomada una semana después de completar un ciclo de inyección IM de 10 x 100 mg/ml de polisulfato de pentosano. Tenga en cuenta la ausencia de edema de médula ósea en el cóndilo femoral izquierdo. La ampliación de la imagen de MRI mostrada es ligeramente más alta que para la Figura 1A.

Modos para llevar a cabo la invención

50 **Ejemplos**

**Ejemplo 1**

Un sujeto masculino (PR) de 53 años de buena salud general, mientras trotaba en el sendero tropezó y cayó lateralmente golpeando el pavimento con su rodilla derecha. Al día siguiente, la rodilla estaba hinchada y

extremadamente dolorosa, y cuando fue examinada por un médico fue diagnosticada como una avulsión de la unión del ligamento colateral al hueso tibial. Este diagnóstico fue confirmado por un MRI que también mostró la presencia de una gran BME subcondral en el hueso subcondral femoral (Figura 1A). Cinco días después de haber sufrido la lesión, se realizó una reparación quirúrgica para volver a colocar la inserción del hueso del ligamento libre a la tibia. Sin embargo, el dolor de rodilla persistió después del procedimiento y no se alivió con el uso de analgésicos o NSAIDs. Cinco semanas después de la cirugía, se inició un ciclo de PPS, inyecciones de 100 mg/ml administradas por vía intramuscular dos veces por semana durante 5 semanas (un total de 10 inyecciones). Después de recibir la sexta inyección, el dolor y la inflamación de las articulaciones habían desaparecido y, una semana después de la finalización del ciclo de inyecciones de PPS, la articulación se revisó nuevamente mediante MRI sopesada en T1. Como es evidente a partir de la Figura 1B, la BME presente al inicio del tratamiento con PPS se había resuelto completamente después de la administración de PPS.

### Ejemplo 2

Una figura femenina retirada, patinadora sobre hielo (JP), de 26 años de edad y con buena salud, cayó pesadamente sobre su tobillo mientras se mudaba de casa. El tobillo mostró hematomas extensos y descansó la articulación durante una semana y, en cierta medida, el dolor fue aliviado. Sin embargo, el dolor seguía siendo intenso en soporte de peso y JP consultó a su especialista ortopédico en pies, que la remitió a un fisioterapeuta para recibir tratamiento. Después de 6 semanas de fisioterapia, la hinchazón y los hematomas disminuyeron, pero el dolor originado en la articulación del tobillo todavía estaba presente, particularmente soportando peso. Una segunda visita al especialista ortopédico resultó en un MRI que reveló BME en los huesos impactados de la articulación. Aunque a JP se le recomendó continuar con la fisioterapia por parte de su especialista ortopédico, el dolor aún persistía, pero se habría resuelto mediante un ciclo de 6 inyecciones subcutáneas de PPS (100 mg) durante 10 días.

### Ejemplo 3

Un hombre saludable de 70 años (PG) con genu varum de aproximadamente 5 grados resbaló en un escalón de la terminal del aeropuerto mientras corría para tomar un vuelo internacional, de tal manera que su pie izquierdo tuvo un impacto inesperado con el suelo. Después de llegar a su destino tarde esa noche, PG se retiró para dormir, pero se despertó en las primeras horas de la mañana con intenso dolor punzante que se originaba en el compartimiento medial de su articulación de la rodilla izquierda. Los analgésicos orales cada 3 horas no disminuyeron significativamente el dolor de rodilla y el día siguiente PG comenzó un ciclo de inyecciones intramusculares de PPS (100 mg) administradas diariamente. Después de la quinta inyección, el dolor de rodilla había disminuido sustancialmente y se resolvió completamente después de la séptima inyección. El dolor articular debilitante experimentado por este individuo después de la contusión del hueso subcondral (BME) en el que se produjo la alta impartición mecánica repentina no volvió a ocurrir en los meses posteriores a la terapia de PPS que fue consistente con la resolución de la BME.

Las personas experimentadas en la técnica apreciarán que se pueden hacer numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención como se muestra en las realizaciones específicas. Las presentes realizaciones, por lo tanto, deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas.

### Referencias

1. Nakame A, Engebretsen L, Bahr R, Krosshaug T, Ochi M. Natural history of bone bruises after acute knee injury: clinical outcome and histopathological findings. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14:1252-1258.
2. Boks SS, Vroegindewij D, Koes BW, Bernsen RM, Hunink MG, Bierma-Zeinstra SM. Clinical consequences of posttraumatic bone bruise in the knee. *Am J Sports Med* 2007; 35(6):990-5.
3. Gönç U, Kayaalp A, Irgit K. Bone bruises of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 2:98-104.
4. Thiryayi WA, Thiryayi SA, Freemont AJ. Histopathological perspective on bone marrow oedema reactive bone change and haemorrhage. *Eur J Radiol* 2008; 67(1):62-7.
5. Unay K, Poyanli O, Akan K, Guven M, Demircay C. The relationship between bone marrow edema size and knee pain. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; 17(11):1298-304.
6. Theologis AA, Kuo D, Cheng J, Bolbos RI, Carballido-Garnio J, Ma CB, Li X. Evaluation of bone bruises and associated cartilage in anterior cruciat ligament-injured and -reconstructed knees using quantitative 1 tesla magnetic resonance imaging: 1-year cohort study. *Arthroscopy* 2011; 27(1):65-76.
7. Davies NH, Niall D, King LJ, Lavelle J, Healy JC. Magnetic resonance imaging of bone bruising in the acutely injured knee - short-term outcome. *Clin Radiol* 2004; 59(5):439-45.
8. Szkopek K, Warming T, Neergaard K, et al. Pain and Knee function in relation to degree of bone bruise after acute anterior cruciate ligament rupture. *Scand J Med Sci Sports* 2011; April 8, doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01297.x. [Epub ahead of print].

9. Hayashi D, Guermazi A, Kwok CK, et al. Semiquantitative assessment of subchondral bone marrow edema-like lesions and subchondral cysts of the knee at 3T MRI: A comparison between intermediate-weighted fat-suppressed spin echo and Dual Echo Steady State sequences. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011; 12: 198 - 206.
- 5 10. Hoffman S. The painful bone marrow edema syndrome of the hip joint. *Wien Klin Wochenschr.* 2005; 117(4):111-20.
11. Koo H-K, Ahn I-O, Kim R, Song H-R, Jeong S-T, Na J-B, Kim Y-S Cho S-H. Bone Marrow Edema and associated pain in early stage osteonecrosis of the femoral head: prospective study with serial MR images. *Radiology* 1999; 213:715-22.
- 10 12. O'Loughlin PF, Heyworth BE, Kennedy JG. Current concepts in the diagnosis and treatment of osteochondral lesions of the ankle. *Am J Sports Med* 2010; 38:392-404.
13. Orr JD, Sabesan V, Major N, Nunley J. Painful bone marrow edema syndrome of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2010; 31(11):949-53.
14. Fatiadou A, Patel A, Morgan T, Karantanas AH. Wrist injuries in young adults: The diagnostic impact of CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2010 Jun 14.
- 15 15. Voormolen MHJ, van Rooij WJ, van der Graaf Y, et al. Bone marrow edema in osteoporotic vertebral compression fractures after percutaneous vertebroplasty and relation with clinical outcome. *American J Neuroradiology.* 2006; 27: 983 - 988.
16. Chaler J, Torra M, Dolz JL, Müller B, Garreta R. Painful lateral knee condyle bone marrow edema after treatment with lateral wedged insole. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(5):429-33.
- 20 17. Verrall GM, Slavotinek JP, Fon GT. Incidence of pubic bone marrow oedema in Australian Rules football players: relation to groin pain. *Br J Sports Med* 2001; 35:28-33.
18. Lovell G, Galloway H, Hopkins W, Harvey A. Osteitis pubis and assessment of bone marrow edema at the pubic symphysis with MRI in an elite junior male soccer squad. *Clin J Sport Med* 2006; 16(2):117-22.
- 25 19. Omar IM, Zoga AC, Kavanagh EC, Koulouris G, Bergin D, Gopez AG, Morrison WB, Meyers WC. Athletic pubalgia and "sports hernia": optimal MR imaging technique and findings. *Radiographics* 2008; 28(5):1415-38.
20. Orchard J, Seward H. 2009 Injury Report - Australian Football League. Wednesday 12 May 2010.
21. Radin EI and Paul IL. The importance of bone in sparing articular cartilage from impact. *Clin Orthop Related Res.* 1971; 78: 342 - 344.
22. Radin ER, Paul IL, Rose RM. The pathogenesis of primary osteoarthritis. *Lancet* 1972; June 24: 1395 - 1396.
- 30 23. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Abram F, Wang YU, Cicuttini F. The association between subchondral bone cysts and tibial cartilage volume and risk of joint replacement in people with knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis Research and Therapy* 2010; 12:R58.
24. Powell SE, Ramzan PH, Head MJ, Shepherd MC, Baldwin GI, Steven WN. Standing magnetic resonance imaging detection bone marrow oedema-type signal pattern associated with subcarpal pain in 8 racehorses: a prospective study. *Equine Vet J* 2010; 42(1)10-7.
- 35 25. Brandt KD. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be used to treat osteoarthritis? *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1993; 19:29-44.
26. Huskisson EC, Berry H, Gishen P, Jubb RW, Whitehead J. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *Journal of Rheumatology* 1995; 22:1941-6.
- 40 27. McKenzie LS, Horsburgh BA, Ghosh P, Taylor TKF. Effect of anti-inflammatory drugs on sulphated glycosaminoglycan synthesis in aged human articular cartilage. *Ann rheum Dis* 1976; 35(6):487-497.
28. Werb Z. Biochemical actions of glucocorticoids on macrophages in culture. Specific in activator secretion and effects on other metabolic functions. *JEM* 1978; 147(6):1695-1712.
29. Romas E. Corticosteroid-induced osteoporosis and fractures. *Australian Prescriber* 2008; 31(2):45-49.
- 45 30. Kream B. Clinical and basic aspects of glucocorticoid actions in bone. in *Principle of Bone Biology Vol 1 Chapter 44*; Eds: Bilezikian, Raisz LG, Roc GA. Elsevier BV Netherlands 2008 Academic Press New York.
31. Scully MF, Weerasinghe KM, Ellis V, Djazaeri B, Kakkar VV. Anticoagulant and antiheparin activities of a pentosan polysulphate. *Thrombosis Research* 1983; 31(1):87-97.

32. Krupinski K, Breddin HK, Casu B. Anticoagulant and antithrombotic effects of chemically modified heparins and pentosan polysulfate. *Haemostasis* 1990; 20(2):81-92.
33. Shanmugam M, Mody KH. Heparinoid-active sulphated polysaccharides from marine algae as potential blood anticoagulant agents. *Current Science* 2000; 79(12):1672-1683.
- 5 34. Vongchan P, Sajomsang W, Kasinrerker W, Subyen D, Kongrawelert P. Anticoagulant activities of the chitosan polysulfate synthesized from marine crab shell by semi-heterogeneous conditions. *Science Asia* 2003; 29:115-120.
35. Vinazzer H. Prevention of recurrence of cerebrovascular thromboses. A randomized comparative study acetylsalicylic acid and sodium pentosan polysulfate. *Fortschr Med* 1987; 105(5):79-85.
- 10 36. Losonczy H, David M, Nagy I. Effect of pentosan polysulfate on activated partial thromboplastin time, thrombin time, euglobulin clot lysis and tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities in patients with thromboembolic disease. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17(4):394-8.
37. Anderson VR, Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs* 2006; 66(6):821-35.
- 15 38. Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, Jackson JL. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167(18):1922-9.
39. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LR. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 2008; 179(1):177-85.
- 20 40. Ghosh P. The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosan polysulfate for its treatment. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28:211-67.
41. Ghosh P, Edelman J, March L, Smith M. Effects of pentosan polysulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Current Ther Research* 2005; 6:552-71.
42. Kumagai K, Shirabe S, Miyata N et al. Sodium pentosan polysulfate resulted in cartilage improvement in knee osteoarthritis - an open clinical trial. *BMC Clin Pharm* 2010; 10:1-9.
- 25 43. Hofmann S. et al. Bone marrow edema in the knee; Differential diagnosis and therapeutic possibilities. *Der Orthopäde*, April 2006, vol. 35, no. 4, pages 463-477.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un polisacárido polisulfatado y un portador farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del edema de médula ósea en un mamífero, en el que el polisacárido polisulfatado se selecciona del grupo que consiste en polisulfato de pentosano, la sal de sodio de polisulfato de pentosano (NaPPS), la sal de magnesio de polisulfato de pentosano (MgPPS) y la sal de calcio de polisulfato de pentosano (CaPPS).
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polisacárido polisulfatado es polisulfato de pentosano de sodio.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el tratamiento es mediante la administración de una inyección por las vías intramuscular (IM) o subcutánea (SC), intravenosa (IV), intraarticular (IA), periarticular, tópicamente, mediante supositorios u oralmente.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el tratamiento es administrando una inyección.
- 15 5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad efectiva es de 1 a 2 mg/kg del mamífero por dosis.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la administración a un humano se realiza dosificando en un régimen de tratamiento una vez al día o tres veces a la semana.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la dosis total de polisacárido polisulfatado administrado en el régimen de tratamiento es 200-2.000 mg.

20

FIG. 1A



FIG. 1B

