

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 279**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/047</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/20</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/54</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/196</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/573</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/728</b>	(2006.01)
<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2011 PCT/IL2011/000495**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12001679**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 11800296 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2588080**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas inyectables para el tratamiento de las articulaciones**

30 Prioridad:

**30.06.2010 IL 20673910**

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

**23.08.2018**

73 Titular/es:

**SEGAL, DAVID (100.0%)  
16 Frankurt Street  
Tel-Aviv 63478, IL**

72 Inventor/es:

**SEGAL, DAVID**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 679 279 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 farmacéuticas inyectables para el tratamiento de las articulaciones

### 5 ÁMBITO TÉCNICO

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica inyectable para usar en un método destinado a aliviar o reducir la irritación de las articulaciones o a disminuir el empeoramiento de una inflamación ya existente de las articulaciones como resultado de una mayor irritación, la cual lleva xilitol como ingrediente activo y debe administrarse mediante inyección intra-articular.

### ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Los daños de las articulaciones o de sus cartílagos son heridas o lesiones causadas por varios factores, tales como el envejecimiento, los agentes mecánicos, químicos, víricos, bacterianos, fúngicos y otros organismos patógenos, que afectan a las estructuras del tejido articular. El resultado es dolor, hinchazón o ambas cosas.

La curación de la herida consta de una serie de procesos de reparación del tejido dañado, durante los cuales se reduce la inflamación o la irritación, se regenera el tejido especializado y se reorganiza total o parcialmente el tejido nuevo, y se observan mejoras clínicas.

La reparación tisular es una vía dinámica que afecta a la integridad y a la función del tejido. Las vías de reparación tisular se ponen en marcha a partir del momento en que se produce el daño o la irritación del tejido. La reparación tisular es el resultado de una acumulación de procesos, incluyendo la inflamación, la síntesis de sustancia fundamental y de matriz, la angiogénesis, la fibroplasia, la epitelización y la remodelación, e influye en la bioquímica tisular y celular.

La patente US 5.095.037 A revela una composición farmacéutica para tratar enfermedades inflamatorias, una cantidad efectiva de ácido hialurónico o su sal y una cantidad efectiva de un agente antiinflamatorio.

La patente EP 0 790 056 A1 se refiere a un producto preventivo o curativo para enfermedades causadas por anomalías en el tejido cartilaginoso, que lleva ácido graso insaturado omega-9 como ingrediente activo.

### DESCRIPCIÓN DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica inyectable para usarla en un método destinado a aliviar o reducir la irritación o la inflamación de las articulaciones, aliviar o disminuir el empeoramiento de una inflamación articular ya existente como resultado de una mayor irritación, o aliviar o reducir la artritis, por inyección intra-articular.

De manera más concreta la presente invención proporciona una formulación farmacéutica inyectable por vía intra-articular, para prevenir la irritación de las articulaciones, o el empeoramiento de una inflamación articular ya existente como resultado de una mayor irritación, la cual lleva xilitol como ingrediente activo.

La presente invención aporta una formulación farmacéutica inyectable por vía intra-articular, para usarla en un método destinado a aliviar o reducir la irritación de las articulaciones o disminuir el empeoramiento de una inflamación articular ya existente como resultado de una mayor irritación, la cual lleva como ingrediente activo un poliol que es xilitol.

En algunas formas de ejecución de la presente invención el xilitol es D,L-xilitol. En algunas formas de ejecución de la presente invención el xilitol es L-xilitol o en otras formas de ejecución es D,L-xilitol.

En algunas formas de ejecución de la presente invención la concentración de xilitol está comprendida entre el 0,5% y el 10% en agua.

En algunas formas de ejecución dicha formulación farmacéutica contiene al menos un polímero.

En algunas formas de ejecución de la presente invención dicha formulación farmacéutica contiene además un polímero aniónico de peso molecular superior a 500.000 dalton, a fin de conferir a la formulación una viscosidad no newtoniana pseudoplástica.

Es sabido que los polímeros aniónicos como el hialuronato sódico muestran un perfil de viscosidad newtoniana en presencia de sales inorgánicas como el tampón de fosfato.

La ventaja de una viscosidad no newtoniana pseudoplástica es que cae inmediata y vertiginosamente al aplicarle una fuerza. De acuerdo con ello, al medir in vitro la adherencia entre dos trozos de cartílago humano con hialuronato

sódico al 1% entre ellos, la formulación no newtoniana (exenta de sales) era menos adherente que las formulaciones usuales.

5 En 24 mediciones (carga 10 N, velocidad de movimiento 1 mm/s, temperatura 36 – 37°C) el coeficiente de viscosidad dinámica de la formulación no newtoniana (isotonicidad mediante poliol) fue de 0,03759 + 0,01481, mientras que la viscosidad dinámica de la formulación newtoniana (isotonicidad mediante cloruro sódico al 0,9%) fue de 0,04892 + 0,01370, es decir, más adherente.

10 En algunas formas de ejecución de la presente invención la concentración de ácido hialurónico neutralizado es del 0,1% hasta el 5%.

En una forma de ejecución de la presente invención dicho polímero aniónico está en una forma salina del mismo y dicha formulación contiene menos del 0,01% de cualquier sal inorgánica.

15 En algunas formas de ejecución de la presente invención dicha formulación farmacéutica está sustancialmente libre de cualquier emulsión del tipo aceite en agua o cera en agua.

En otras formas de ejecución de la presente invención dicho xilitol está en concentración isotónica.

20 En otras formas de ejecución dicha formulación farmacéutica comprende además, al menos, un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable.

25 En otras formas de ejecución dicha formulación farmacéutica comprende además, al menos, otro agente farmacéutico elegido del grupo formado por un agente antiinflamatorio, un antioxidante, una vitamina, otro poliol y combinaciones de los mismos.

30 En una forma de ejecución lleva además un agente antiinflamatorio tal como betametasona, prednisolona, piroxicam, aspirina, flurbiprofeno y (+)-N-{4-[3-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiurea salsalato, diflunisal, ibuprofeno, fenoprofeno, fenamato, ketoprofeno, nabumetona, naproxeno, diclofenac, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ketorolac, oxaprozina o celecoxib; un antiviral tal como aciclovir, nelfinavir o virazole; un antibiótico tal como ampicilina y penicilina G o perteneciente a la familia de las penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídicos, macrólidos, carbapenems y penems, beta-lactama monocíclicos, inhibidores de beta-lactamasas, tetraciclinas, antibióticos polipeptídicos, cloranfenicol y derivados, ácido fusídico, lincomicina, novobiocina, espectinomina, ionóforos polietéricos, quinolonas; un agente antiifeccioso tal como cloruro de benzalconio o clorhexidina; dapsona, cloranfenicol, neomicina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefradina eritromicina, clindamicina, lincomicina, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, dicloxacilina, ciclacilina, picloxacilina, hetacilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina incluyendo penicilina G y penicilina V, ticarcilina rifampina y tetraciclina; un agente antiinflamatorio tal como diflunisal, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, naproxeno, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetina, aspirina y salicilatos, agentes de tipo fitoesfingosina o una combinación de ellos.

45 En una forma de ejecución la composición comprende además un esteroide. En una forma de ejecución el término "esteroide" se refiere a esteroides de origen natural y sus derivados, así como a análogos sintéticos o semisintéticos de dichos esteroides que tengan una actividad esteroidea parecida. En una forma de ejecución el esteroide un gluco-corticoide o corticoesteroide. Por ejemplo, muchos de estos esteroides tienen un núcleo formado por una estructura de anillos fusionados basada en ciclopentanofenantreno. Los ejemplos de esteroides específicos naturales y sintéticos incluyen: aldosterona, beclometasona, betametasona, budesonida, cloprednol, cortisona, cortivazol, desoxicortona, desonida, desoximetasona, dexametasona, difluorocortolona, fluclorolona, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluorocortisona, fluorocortolona, fluorometolona, flurandrenolona, fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, icometasona, meprednisona, 25 metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, tixocortol o triamcinolona y sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables o derivados. Se tendrá en cuenta que también se pueden usar combinaciones de estos esteroides de acuerdo con la presente invención.

55 La presente invención también se refiere al uso de xilitol en la producción de una formulación farmacéutica inyectable por vía intra-articular, para aliviar o disminuir la irritación de las articulaciones o el empeoramiento de la inflamación articular ya existente.

60 Aunque el xilitol es conocido en el estado técnico anterior como agente antiirritante de uso tópico, no se podía predecir ni era obvio que fuera efectivo para prevenir la irritación de las articulaciones o el empeoramiento de una inflamación articular ya existente, formulado como agente inyectable por vía intra-articular. Esto es especialmente así, ya que las articulaciones corporales son diferentes de todas las demás estructuras del cuerpo por estar revestidas de membranas sinoviales y son las únicas estructuras corporales que tienen cartílago hialino.

Además, como es sabido, las articulaciones tienen una velocidad de absorción diferente de cualquier otra estructura del cuerpo y por lo tanto el efecto de un compuesto concreto en las articulaciones no se puede deducir de su efecto en otra parte del cuerpo.

5 Para aliviar o disminuir la irritación o el empeoramiento de una inflamación articular existente, la formulación preferida puede contener un polímero, por ejemplo: carbómero, hialuronato, carboxi metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, poli(alcohol vinílico) o similar. Para lograr la característica no newtoniana de la inyección se usa un polímero aniónico y, como se ha indicado arriba, la formulación no contendrá ninguna concentración significativa de una sal inorgánica que no sea la sal de dicho polímero aniónico, a fin de no alterar la viscosidad no newtoniana pseudoplástica.

10 Un método típico para lograr una viscosidad no newtoniana pseudoplástica consiste en inyectar una preparación con xilitol isotónico y hialuronato sódico al 1%.

15 La solución estéril se puede dividir en viales o en inyecciones simples o de cualquier otra manera conveniente para el uso práctico.

En algunas formas de ejecución el término "poner en contacto" o "administrar" se refiere a la exposición, tanto directa como indirecta, al material indicado.

20 En algunas formas de ejecución, las composiciones y/o los métodos de la presente invención comprenden o hacen uso de uno o más vehículos no estériles o estériles para la administración a células, tejidos u organismos, por ejemplo un vehículo farmacéutico aceptable para la administración a un sujeto. Estos vehículos pueden incluir suero fisiológico, tampón salino, dextrosa, agua, glicerina y combinaciones de los mismos.

25 En algunas formas de ejecución, las composiciones y/o los métodos de la presente invención comprenden o hacen uso de vehículos farmacéuticamente aceptables, que pueden ser soluciones, suspensiones, emulsiones, acuosas o no acuosas, o aceites. Son ejemplos de disolventes no acuosos el propilenglicol, el polietilenglicol y ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones, suspensiones o emulsiones, alcohólico-acuosas, incluyendo suero fisiológico y medios tamponados. Son ejemplos de aceites los procedentes del petróleo y los de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo los aceites de cacahuete, de soja, minerales, de oliva, de girasol y de hígado de pescado.

35 Además, las composiciones de la presente invención también pueden incluir aglutinantes (p.ej. goma arábica, almidón de maíz, gelatina, carbómeros, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, povidona), agentes disgregantes (p.ej. almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, almidón glicolato sódico), tampones (p.ej. Tris-HCl, acetato, fosfato) de varios pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción a las superficies, detergentes (p.ej. Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, surfactantes (p.ej. lauril sulfato sódico), potenciadores de permeación, solubilizantes (p.ej. glicerina, polietilenglicol), antioxidantes (p.ej. ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizantes (p.ej. hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa), agentes para aumentar la viscosidad (p.ej. carbómeros, dióxido de silicio coloidal, etil celulosa, goma guar), edulcorantes (p.ej. aspartamo, ácido cítrico), conservantes (p.ej., timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (p.ej. ácido esteárico, estearato magnésico, polietilenglicol, lauril sulfato sódico), fluidizantes (p.ej. coloides) dióxido de silicio), plastificantes (p.ej. ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (p.ej. carbómeros, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato sódico), recubrimientos poliméricos (p.ej. poloxámeros o poloxaminas), agentes de recubrimiento y filmógenos (p.ej. etilcelulosa, acrilatos, acrilatos poliméricos) y/o coadyuvantes.

50 Los vehículos/diluyentes sólidos incluyen una goma, un almidón (p.ej. almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (p.ej. lactosa, manita, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (p.ej. celulosa microcristalina), un acrilato (p.ej. polimetilacrilato), carbonato cálcico, óxido magnésico, talco o mezclas de los ellos.

55 En una forma de ejecución las composiciones de la presente invención son farmacéuticamente aceptables. En una forma de ejecución el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación que sea segura y aporte a través de la vía de administración deseada una cantidad efectiva de al menos un compuesto utilizable según la presente invención. Este término también se refiere al uso de formulaciones tamponadas, en las cuales el pH se mantiene a un valor deseado en particular, comprendido entre pH 4,0 y pH 9,0, dependiendo de la estabilidad de los compuestos y de la vía de administración.

60 En una forma de ejecución, los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas, alcoholes, goma arábica, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato magnésico, talco, ácido silícico, parafina viscosa, parafina blanca, glicerina, alginatos, ácido hialurónico, colágeno, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritrita, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. En otra forma de ejecución los preparados farmacéuticos se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, p.ej. lubricantes,

conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones, colorantes, sustancias saborizantes y/o aromáticas y similares, que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos activos. En otra forma de ejecución también se pueden combinar, si se desea, con otros agentes activos, p.ej. con vitaminas.

5 Para la administración a mamíferos, y en particular a humanos, es de esperar, tratándose de medicaciones, que el médico u otro prestador de atención médica cualificado pueda determinar la dosis exacta y la duración del tratamiento que sean más adecuadas para un individuo, las cuales pueden variar con la edad, el peso y la respuesta del individuo concreto.

10 En algunas formas de ejecución, cualquiera de las composiciones de la presente invención incluirá un poliol como ingrediente activo, que en cualquier forma de ejecución aquí descrita es xilitol. En algunas formas de ejecución, cualquiera de las composiciones de la presente invención constará de un poliol como ingrediente activo, que en cualquier forma de ejecución aquí descrita es xilitol. En algunas formas de ejecución, cualquiera de las composiciones de la presente invención constará sustancialmente de un poliol como ingrediente activo, que en cualquier forma de ejecución aquí descrita es xilitol.

15 En algunas formas de ejecución el término "comprende" se refiere a la inclusión del compuesto activo indicado, como el xilitol, y también de otras sustancias activas y vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, emolientes, estabilizantes, etc., tal como se conocen en la industria farmacéutica.

20 En algunas formas de ejecución, las composiciones de la presente invención constarán esencialmente de un poliol como ingrediente activo, que tal como se describe aquí es xilitol. En algunas formas de ejecución, la expresión "que consta esencialmente de" se refiere a una composición cuyo único ingrediente activo de una clase particular de agentes es el ingrediente activo indicado, es decir, el único poliol activo es xilitol; sin embargo se pueden incluir otros compuestos que estén directamente implicados en el efecto terapéutico del ingrediente activo indicado. En algunas formas de ejecución con referencia a las composiciones de la presente invención, la mención de una composición que conste básicamente de un poliol como ingrediente activo, en este caso xilitol, excluye específicamente la incorporación de más del 0,01% de sal inorgánica en la composición, con el fin de lograr una formulación que tenga una viscosidad no newtoniana pseudoplástica.

25 En algunas formas de ejecución, la expresión "que consta esencialmente de" se refiere a una composición cuyo único ingrediente activo para dirigir un mecanismo particular o actuar a través de una ruta concreta es el ingrediente activo indicado; sin embargo se pueden incluir otros compuestos que estén directamente implicados en el efecto terapéutico del ingrediente activo indicado y tengan por ejemplo un mecanismo de acción parecido, pero no directamente, al del ingrediente activo indicado.

30 Por ejemplo, como representación de una forma de ejecución de la presente invención, las composiciones de la misma que constan esencialmente de un poliol como ingrediente activo, el cual es xilitol, pueden contener además un agente antiinflamatorio o antiinfeccioso que ayude a tratar el problema articular, aunque este tratamiento secundario no tiene relación con el efecto del xilitol.

35 En algunas formas de ejecución, la expresión "que consta esencialmente de" se refiere a una composición cuyo único ingrediente activo es el indicado, aunque puedan incluirse otros compuestos para estabilizarla, conservarla, etc., que no estén directamente involucrados en el efecto terapéutico del ingrediente activo indicado. En algunas formas de ejecución, la expresión "que consta esencialmente de" se puede referir a componentes que faciliten la liberación del ingrediente activo. En algunas formas de ejecución, la expresión "que consta de" se refiere a una composición que contiene el ingrediente activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Aunque las composiciones farmacéuticas aquí facilitadas son adecuadas principalmente para ser administradas a humanos, el especialista en la materia entenderá que tales composiciones son adecuadas en general para administrar a animales de todo tipo. La modificación de la composición farmacéutica adecuada administrable a las personas, con el fin de que resulte apropiada para ser administrada a varios animales es bien conocida, y el farmacólogo veterinario experto en este campo puede diseñar y realizar dicha modificación con necesidad de poca o ninguna experimentación. Los sujetos a los que se contempla la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen humanos y otros primates, así como otros mamíferos.

45 La presente descripción revela un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección articular, el cual consiste en inyectar en un tejido de la articulación afectada una composición farmacéutica que comprende un poliol, en concreto xilitol, y un polímero aniónico, de modo que dicha composición presenta una viscosidad no newtoniana pseudoplástica. La presente invención también aporta el uso de un poliol, en concreto xilitol, y un polímero aniónico en la elaboración de una formulación farmacéutica inyectable, preparada para inyección intra-articular, cuya composición presenta una viscosidad no newtoniana pseudoplástica, con el fin de aliviar o reducir la irritación de las articulaciones o disminuir el empeoramiento de una inflamación articular ya existente.

65

La presente descripción revela un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección articular, el cual consiste en inyectar en un tejido de la articulación afectada una composición farmacéutica que contiene xilitol y opcionalmente, al menos, un segundo agente terapéutico que incluye un polímero aniónico, un agente antiinflamatorio, un antioxidante, una vitamina, un segundo poliol o combinaciones de los ellos.

La presente invención también proporciona el uso de xilitol y opcionalmente, al menos, un segundo agente terapéutico que comprende un polímero aniónico, un agente antiinflamatorio, un antioxidante, una vitamina, un segundo poliol o combinaciones de los mismos, en la elaboración de una formulación farmacéutica inyectable preparada para inyección intra-articular, cuya composición presenta una viscosidad no newtoniana pseudoplástica, con el fin de aliviar o reducir la irritación de las articulaciones o disminuir el empeoramiento de una inflamación articular ya existente..

En una forma de ejecución las composiciones de la invención pueden administrarse intensivamente para el tratamiento inmediato de afecciones temporales, o bien crónicamente, sobre todo en el caso de una enfermedad progresiva, recurrente o degenerativa. En una forma de ejecución se pueden administrar simultáneamente uno o más compuestos de la presente invención o, según otra forma de ejecución, se pueden administrar de forma escalonada. En una forma de ejecución el modo escalonado puede venir impuesto por la etapa o fase de la enfermedad.

Tal como se usa aquí, el término "tratar" incluye tanto un tratamiento preventivo como un tratamiento remitente de un trastorno. En algunas formas de ejecución los métodos de tratamiento o los usos de las composiciones, tal como se describen aquí para tratar una afección, enfermedad o trastorno articular, incluyen su reducción, supresión o inhibición. En algunas formas de ejecución los términos "reducir", "suprimir" e "inhibir" tienen el significado comúnmente entendido de atenuación o disminución. En algunas formas de ejecución los métodos de tratamiento/usos de las composiciones, tal como se describen aquí para tratar una afección, enfermedad o trastorno articular, incluyen la detención del avance de la enfermedad. Tal como se usa aquí, el término "avance" significa aumento en extensión o gravedad, progresión, crecimiento o empeoramiento. En algunas formas de ejecución los métodos de tratamiento/usos de las composiciones, tal como se describen aquí para tratar una afección, enfermedad o trastorno articular, incluyen la prevención de la recurrencia de la enfermedad. Tal como se usa aquí, el término "recurrencia" significa la recaída en una enfermedad después de una remisión.

Tal como se usa aquí, el término "administrar" se refiere a poner en contacto un sujeto con un compuesto de la presente invención. Tal como se usa aquí, la administración puede tener lugar in vitro, es decir en un tubo de ensayo, o in vivo, es decir en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo de personas. En una forma de ejecución, la presente invención comprende la administración de los compuestos de la presente invención a un sujeto.

En algunas formas de ejecución las composiciones, métodos y/o usos de la presente invención proporcionan un medio de alivio o reducción de la irritación articular y/o de alivio o reducción de la inflamación articular y/o de alivio o reducción del daño del cartílago articular y/o de alivio o reducción de la artritis.

En una forma de ejecución "prevenir o tratar" se refiere a una o más de las siguientes acciones: retrasar la aparición de los síntomas, reducir la gravedad de los síntomas, reducir la gravedad de un episodio agudo, reducir el número de síntomas, reducir la incidencia de los síntomas relacionados con la enfermedad, reducir la latencia de los síntomas, mejorar los síntomas, reducir los síntomas secundarios, reducir las infecciones secundarias, prolongar la supervivencia del paciente, prevenir la recaída de una enfermedad, disminuir el número o la frecuencia de episodios de recaída, incrementar la latencia entre episodios sintomáticos, aumentar el tiempo de evolución sostenida, acelerar la remisión, inducir la remisión, aumentar la remisión, acelerar la recuperación o aumentar la eficacia de las terapias alternativas o disminuir la resistencia a las mismas. En una forma de ejecución "tratar" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, cuyo objetivo es prevenir o disminuir la afección o el trastorno patológico específico anteriormente descrito.

En otra forma de ejecución los "síntomas" pueden ser cualquier manifestación de una enfermedad o estado patológico como los descritos anteriormente.

El modo de administración de los compuestos y composiciones de la presente invención, el tiempo de administración y la dosificación, es decir, el régimen de tratamiento, dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad y de la edad y del estado del sujeto. En una forma de ejecución los compuestos y composiciones pueden administrarse de forma conjunta. En otra forma de ejecución los compuestos y composiciones pueden administrarse a intervalos de tiempo de segundos, minutos, horas, días, semanas o más.

Aunque la presente invención se describe a continuación refiriéndose a ciertas formas de ejecución preferidas en los siguientes ejemplos, de modo que los aspectos de la misma puedan comprenderse y apreciarse más completamente, no se pretende limitar la presente invención a estas formas de ejecución particulares. Por el contrario, se pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que cabe incluir dentro del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Por tanto los siguientes ejemplos, que

incluyen formas de ejecución preferidas, servirán para ilustrar la práctica de la presente invención, entendiéndose que los detalles mostrados solo sirven de ejemplo y para fines de discusión ilustrativa de las formas de ejecución preferidas de la presente invención y se presentan con el objetivo de comprobar la descripción que se cree más útil y comprensible de los procedimientos de formulación, así como de los principios y aspectos conceptuales de la presente invención.

**Ejemplos**

Ejemplo 1. Inyección intra-articular con hialuronato que tiene una viscosidad no newtoniana pseudoplástica

Hialuronato	1 g
Xilitol	4,5 g
Agua	hasta 100 g

pH ajustado aproximadamente a 7,0.

Para ser usada mediante inyecciones únicas o en serie.

Es muy viscosa, pero fácil de inyectar, gracias a su viscosidad no newtoniana pseudoplástica. También tiene acción lubricante.

Ejemplo 2. Inyección intra-articular sin hialuronato

Xilitol	4,5 g
Agua	hasta 100 g

pH ajustado aproximadamente a 7,0.

Para ser usada mediante inyecciones únicas o en serie.

Ejemplo 3. Inyección intra-articular con lípido

Xilitol	4,5 g
Emulsión de lecitina	1 g
Agua	hasta 100 g

pH ajustado aproximadamente a 7,0.

Para ser usada mediante inyecciones únicas o en serie.

La lecitina proporciona lubricación.

Ejemplo 4. Inyección intra-articular con hialuronato

Hialuronato	1 g
Xilitol	3 g
Tampón salino	0,3 g
Agua	hasta 100 g

pH ajustado aproximadamente a 7,0.

Para ser usada mediante inyecciones únicas o en serie.

Ejemplo 5. Inyección intra-articular con un agente antiinflamatorio

Xilitol	4,5 g
Acetato de metilprednisolona	4 g (en suspensión)
Tampón salino	0,3 g
Agua	hasta 100 g

pH ajustado aproximadamente a 7,0.

Para ser usada mediante inyecciones únicas o en serie.

Ejemplo 6. Inyección intra-articular con un agente antiinflamatorio no esteroideo

5	Xilitol	3,0 g
	Diclofenac sódico	0,3 g
	Tampón salino	0,3 g
	Agua	hasta 100 g

pH ajustado aproximadamente a 7,0.

10 Para ser usada mediante inyecciones únicas o en serie.

Ejemplo 7. Tratamiento de articulaciones artríticas o artrósicas

15 En las articulaciones de las rodillas de las patas traseras de conejos de 2-3 kg de peso se inyectaron soluciones estériles preparadas según los ejemplos anteriores y del modo descrito en la tabla siguiente. Después de 24 horas se sacrificaron los conejos, se separaron las articulaciones y se realizaron estudios histológicos de la membrana sinovial. Cada uno de los siguientes hallazgos histológicos se puntuó de 0 a 3.

- 20
- a. Hiperplasia del revestimiento sinovial
  - b. Presencia de fibrina
  - c. Infiltración inflamatoria
  - d. Necrosis

25 Se hallaron signos graves de irritación e inflamación al inyectar 0,25 ml de SLS al 0,5% (véase la tabla 1). Al inyectar ciertos compuestos con 0,25 ml de SLS al 0,5% se encontró alivio del daño de la membrana sinovial.

**RESULTADOS**

Tabla 1:

Tratamiento por rodilla de conejo con 0,25 ml de SLS al 0,5% - sacrificio después de 24 h de la inyección intra-articular	Media	Error estándar de la media
Suero fisiológico (control negativo)	1,4	0,4
SLS al 0,2% en suero fisiológico	1,4	0,3
SLS al 0,5% en suero fisiológico (control positivo)	5,8	1,0
Manita al 5,4% en agua destilada	3,4	0,6
Xilitol al 4,5% en agua destilada	1,4	0,4
Hialuronato sódico al 1% en suero fisiológico	1,0	0,4
SLS al 0,5% en hialuronato sódico al 1% en suero fisiológico	0,8	0,4
SLS al 0,5% en xilitol al 4,5% en agua destilada	0,4	0,8
SLS = lauril sulfato sódico		

30 Con respecto a los resultados de la tabla anterior, se observará que una inyección de SLS al 0,5% en suero fisiológico dio un resultado de 5,8, que es el resultado de irritación más alto, mientras que la inyección de solo suero fisiológico dio un resultado de 1,4, que se considera la norma sin irritación o inflamación.

35 En la penúltima fila de la tabla se muestran los resultados de la inyección de SLS al 0,5% combinado con hialuronato sódico al 1% en suero fisiológico, que es un conocido agente antiirritante y antiinflamatorio; el resultado de 0,8 no es significativamente diferente del resultado del control negativo de suero fisiológico por sí solo.

40 Como puede observarse, en la última fila de la tabla se muestran los resultados de la inyección de SLS al 0,5% en xilitol al 4,5% en agua destilada; el resultado de 0,4 tampoco es significativamente diferente del resultado del control negativo de suero fisiológico por sí solo y de hecho demuestra que el xilitol resulta sorprendentemente efectivo en este contexto.

45 Como puede observarse en la fila 4 de dicha tabla, la manita, que tiene una estructura similar a la del xilitol y por tanto era de esperar que funcionara de manera similar, solo en agua destilada dio un resultado de 3,4, lo cual demuestra que no previene la irritación cuando se inyecta por vía intra-articular en la rodilla de un conejo. Análogamente, hay otros polioles (p.ej. glicerina o glucitol) que ensayados en circunstancias comparables tampoco previenen la irritación (datos no mostrados).

50 Por esta razón también es sorprendente y no se pudo predecir que el xilitol, formulado para inyección intra-articular, fuera eficaz para prevenir la irritación de las articulaciones o el empeoramiento de una inflamación articular existente como resultado de una mayor irritación.

Ejemplo 8. Coeficientes de fricción comparativos de muestras de cartílago humano, en presencia de distintos lubricantes

5 Se obtuvieron muestras de cartílago humano y se realizó un ensayo de fricción articular humana tal como se describe en Merkher Y. y otros, (2006) Tribology Letters 22: 29 - 36. La muestra superior de cartílago humano tenía un diámetro de aproximadamente 4 mm y la muestra inferior de cartílago humano tenía un diámetro de aproximadamente 6 mm. Se probaron dos lubricantes, muestras 1d y 2s. La 1d corresponde a un hialuronato sódico al 1% en una formulación de viscosidad no newtoniana pseudoplástica, libre de suero fisiológico isotónico, y la 2s corresponde a un hialuronato sódico al 1% en presencia de suero fisiológico isotónico y por lo tanto a una formulación de viscosidad newtoniana. Se aplicó una carga de 10 N a una velocidad de 1 mm/s. a lo largo de 4 mm, 10 siendo la temperatura de 36-37°C.

Tabla 2: describe los coeficientes de fricción dinámicos y estáticos obtenidos

	Lubricante 2s		Lubricante 1d	
	Dinámico	Estático	Dinámico	Estático
Media	0,048921	0,061013	0,037588	0,057958
Desviación estándar	0,013698	0,013623	0,014809	0,012595

15 En presencia del lubricante 2s las muestras de cartílago se adhirieron entre sí mucho más fuertemente que en presencia del lubricante 1d.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Formulaci3n farmac3utica inyectable para usar en un m3todo destinado a aliviar o reducir la irritaci3n de las articulaciones o a disminuir el empeoramiento de una inflamaci3n ya existente de las articulaciones como resultado de una mayor irritaci3n, la cual lleva xilitol como ingrediente activo y debe administrarse por inyecci3n intra-articular.
2. Formulaci3n farmac3utica inyectable para usar seg3n la reivindicaci3n 1, en la cual el xilitol es D-xilitol.
- 10 3. Formulaci3n farmac3utica inyectable para usar seg3n la reivindicaci3n 1, cuya concentraci3n de xilitol est3 comprendida entre 0,5% y 10% en agua.
4. Formulaci3n farmac3utica inyectable para usar seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende al menos un pol3mero.
- 15 5. Formulaci3n farmac3utica inyectable para usar seg3n la reivindicaci3n 1, que adem3s comprende un pol3mero ani3nico de peso molecular superior a 500.000 u (Dalton), preparada de modo que tenga una viscosidad no newtoniana pseudopl3stica.
- 20 6. Formulaci3n farmac3utica inyectable para usar seg3n la reivindicaci3n 5, en la cual dicho pol3mero ani3nico est3 en forma salina y dicha formulaci3n contiene menos de un 0,01% de cualquier sal inorg3nica.
7. Formulaci3n farmac3utica inyectable para usar seg3n la reivindicaci3n 1, la cual carece de cualquier emulsi3n del tipo aceite en agua o cera en agua.
- 25 8. Formulaci3n farmac3utica inyectable para usar seg3n la reivindicaci3n 1, en la cual el xilitol se encuentra en concentraci3n isot3nica.
- 30 9. Uso de xilitol y un pol3mero ani3nico como ingredientes activos para elaborar una formulaci3n farmac3utica inyectable destinada a aliviar o reducir la irritaci3n de las articulaciones o a limitar el empeoramiento de una inflamaci3n articular ya existente en un sujeto mam3fero, de manera que la formulaci3n debe administrarse por inyecci3n intra-articular y tiene una viscosidad no newtoniana pseudopl3stica.
- 35 10. Uso de xilitol y un pol3mero ani3nico como ingredientes activos para elaborar una formulaci3n farmac3utica inyectable destinada a aliviar o reducir la irritaci3n de las articulaciones o a limitar el empeoramiento de una inflamaci3n articular ya existente en un sujeto mam3fero, seg3n la reivindicaci3n 9, donde el xilitol se formula junto con, al menos, un segundo agente terap3utico que comprende un agente antiinflamatorio, un antioxidante, una vitamina, un segundo poliol o una combinaci3n de los mismos.
- 40 11. Xilitol y un pol3mero ani3nico como ingredientes activos para usar en un m3todo destinado a aliviar o reducir la irritaci3n de las articulaciones o a disminuir el empeoramiento de una inflamaci3n articular ya existente en un sujeto mam3fero, de manera que la formulaci3n debe administrarse por inyecci3n intra-articular y tiene una viscosidad no newtoniana pseudopl3stica.
- 45 12. Xilitol y un pol3mero ani3nico como ingredientes activos para usar en un m3todo destinado a aliviar o reducir la irritaci3n de las articulaciones o a disminuir el empeoramiento de una inflamaci3n articular ya existente en un sujeto mam3fero, seg3n la reivindicaci3n 11, de manera que el xilitol se formula junto con, al menos, un segundo agente terap3utico que lleva un agente antiinflamatorio, un antioxidante, una vitamina, un segundo poliol o una combinaci3n de los mismos.