

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 799**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/737 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 15171519 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2946782**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden sulfato de condroitina y derivados de ácido hialurónico**

30 Prioridad:

30.03.2012 IT PD20120098

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

17.04.2019

73 Titular/es:

**FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Ponte della Fabbrica 3/A
35031 Abano Terme (PD), IT**

72 Inventor/es:

**CAMPISI, MONICA;
CARPANESE, GIANCARLO;
CORSA, VINCENZA y
ZANELLATO, ANNA MARIA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 709 799 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

Formulaciones farmacéuticas que comprenden sulfato de condroitina y derivados de ácido hialurónico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de osteoartritis, lesión subcondral, osteoporosis, sinovitis, tenosinovitis, tendinitis, tendinosis, cistitis intersticial y, por último, también como líquido de lavado intraarticular y/o sustituto viscoso del líquido sinovial tras la cirugía osteocondral.

Estado de la técnica

10 La matriz de cartílago se compone de una estructura tridimensional constituida por moléculas de colágeno y agregados de proteoglicanos complejos que, a su vez, se componen de una estructura de soporte basada en ácido hialurónico (AH) que interactúa con moléculas de glucosaminoglicanos (GAG) enlazadas de manera no covalente a secuencias polipeptídicas, confiriendo así al cartílago propiedades tanto biomecánicas como viscoelásticas.

15 De hecho, el AH es una molécula que presenta propiedades viscoelásticas específicas, que es sintetizada y secretada en la cavidad articular principalmente por sinoviocitos (Asari A. *et al.*, Arch Histol Cytol, 1995, 58(1):65-76) y, por las razones antes mencionadas, es uno de los componentes principales del líquido sinovial, que exhibe propiedades tanto viscosas como elásticas dependiendo del número y el peso molecular (MW, por sus siglas en inglés) de las moléculas de AH contenidas en el mismo.

20 Por lo tanto, la naturaleza viscoelástica del líquido sinovial está relacionada con el contenido de AH presente en la cavidad articular, y su concentración varía con la edad: de hecho, en los seres humanos ya comienza a disminuir pasados los 25 años. Las características viscoelásticas del líquido sinovial se pueden cuantificar midiendo sus módulos: el primer módulo se denomina G' o módulo elástico, ya que representa la energía almacenada cuando se somete el polisacárido a tensión o deformación, el segundo módulo se denomina G'' o módulo viscoso, ya que representa la energía que se disipa cuando se somete la molécula a tensión: en pocas palabras, G' imparte elasticidad al líquido sinovial, mientras que G'' indica la resistencia a la fricción entre dos superficies articulares, y por lo tanto la resistencia a una tensión que puede provocar la deformación del cartílago articular.

25 Durante los movimientos lentos, el AH actúa como lubricante viscoso (una propiedad que es impartida por su módulo G''), mientras que durante los movimientos rápidos absorbe con propiedades elásticas cualquier traumatismo o microtraumatismo que pueda afectar a la articulación.

30 La osteoartrosis u osteoartritis (OA) es una enfermedad altamente incapacitante que se caracteriza por una erosión progresiva de los cartílagos articulares debido a la degradación de la matriz articular y a la pérdida de componentes celulares.

Es bien sabido que un desequilibrio mecánico que pueda involucrar a la articulación en su totalidad puede ser la causa inicial de la aparición de la enfermedad antes mencionada.

35 Esta inestabilidad de la articulación puede ser causada esencialmente por distintos factores (tales como traumatismos, inflamación del sistema articular, erosión del cartílago, deambulación o postura incorrectas) y puede originar una alteración del delicado equilibrio existente entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular, sintetizada principalmente por condrocitos y sinoviocitos.

Cuando se compromete esta situación de homeostasis, perfecta pero delicada, la degradación de la matriz supera a su síntesis y, en consecuencia, comienza un proceso lento pero progresivo de degradación, que se compensa escasamente con el correspondiente proceso de síntesis que sigue a la pérdida de condrocitos.

40 De hecho, una carga excesiva y/o incorrecta sobre las articulaciones puede causar una respuesta de los condrocitos, que se manifiesta en la síntesis de las enzimas responsables de la degradación del cartílago en sí (denominadas metaloproteasas (MMP)) que los condrocitos sintetizan cuando son estimulados por citocinas inflamatorias tales como IL-1 y TNF- α , que son producidas y liberadas en la cavidad articular especialmente al inicio de una enfermedad inflamatoria tal como la OA. De hecho, la IL-1 estimula la síntesis de altos niveles de óxido nítrico e inhibe la síntesis de proteoglicanos por los condrocitos (Dozin B. *et al.*, Matrix Biology, 2002, 21:449-459). El cartílago inflamado produce además grandes cantidades de COX-2 que, a su vez, origina la sobreproducción de PGE₂ y su liberación en la cavidad articular, lo que contribuye a agravar el grado de inflamación y, por lo tanto, la lesión al cartílago (Amin A. *et al.*, J Clin Invest, 1997, 99:1231).

50 En la inflamación aguda y crónica y en los principales procesos degenerativos articulares (OA), la concentración y el peso molecular (MW) del AH presente en el líquido sinovial de la articulación disminuyen significativamente, comprometiendo así su capacidad lubricante. Es bien sabido que las características funcionales del líquido sinovial dependen tanto de la concentración como del grado de polimerización del AH, y que sus alteraciones pueden ocasionar una lesión histológica articular del tipo de la OA.

De hecho, el líquido sinovial de las articulaciones con OA no puede proteger eficazmente el tejido sinovial y el

cartilago articular de los efectos "negativos" de las tensiones mecánicas que se ejercen diariamente sobre las articulaciones: en los líquidos sinoviales no patológicos, cuando aumenta la frecuencia de la tensión normalmente los dos módulos aumentan: para una frecuencia baja prevalece el componente viscoso, mientras que para una frecuencia elevada el valor del módulo elástico es mayor que el viscoso; por otro lado, en el líquido sinovial de las articulaciones con OA se encuentran valores de G' y G'' significativamente más bajos de lo normal.

El intercambio de AH dentro del líquido sinovial no patológico es generalmente muy rápido, mientras que en la OA se ha encontrado tanto una disminución de su concentración (asociada a una disminución de los GAG), como una disminución en su peso molecular y una fuerte reducción en su flujo de intercambio (Balazs EA. *et al.*, J Rheumatol Suppl, 1993, 12:75-82; Belcher C. *et al.*, Annals of the Rheumatic Disease, 1997, 56:299-307).

Por estas razones, Balazs fue el primero en sugerir la posibilidad de modificar la evolución del proceso osteoartrosico a través de la introducción de AH exógeno directamente dentro de la cavidad articular.

Existen en la actualidad diversos medicamentos comercialmente disponibles para la administración intraarticular de AH en la OA, entre los que se encuentran: Hyalgan[®], AH purificado de cresta de gallo, con p. mol.: 5-7,3 x 10⁵ Da (documento US 5.925.626), Synvisc[®], (Hylan G-F 20) AH reticulado con formaldehído y divinilsulfona, con p. mol.: 6-7 x 10⁶ Da (documento US 4.713.448), Artz[®], AH con p. mol.: 6,2-1,2 x 10⁵ Da.

Los datos clínicos consolidados han demostrado que el AH inyectado intraarticularmente desarrolla una significativa acción viscosuplementante, que mejora las capacidades funcionales de la extremidad afectada por la enfermedad osteoartrosica, con la consiguiente reducción del dolor articular.

El AH es un heteropolisacárido compuesto por residuos alternos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina. Se trata de un polímero de cadena lineal con un peso molecular que puede oscilar entre 50.000 y 13 x 10⁶ Da, dependiendo de la fuente de la que se obtenga y de los métodos de preparación utilizados. Se encuentra en la naturaleza en geles pericelulares, en la sustancia fundamental del tejido conjuntivo de los organismos vertebrados (del que es uno de los componentes principales), en el líquido sinovial de las articulaciones, en el humor vítreo y en el cordón umbilical. Es bien sabido que el AH, por medio de su receptor membranal CD44, modula muchos y diversos procesos relacionados con la fisiología y la biología celulares tales como, por ejemplo, la proliferación, migración, diferenciación y angiogénesis celulares, y que también desempeña otras funciones tales como la hidratación tisular y la lubricación de articulaciones.

Recientemente, se ha experimentado con éxito como agente antiinflamatorio de la articulación con OA el uso intraarticular del sulfato de condroitina (SC): un componente de los proteoglicanos de matriz que, en situaciones no patológicas, contribuye a la hidratación del cartilago y proporciona resistencia contra la compresión mecánica; también se ha demostrado su capacidad para reducir la expresión de enzimas MMP en condrocitos de articulaciones con OA y su capacidad para inducir la síntesis de AH de alto peso molecular en fibroblastos sinoviales con OA (David-Raoudi M *et al.*, Glycobiology, 2009, 19:813-815).

Se trata de un glucosaminoglicano sulfatado compuesto de unidades de disacárido formado por N-acetilgalactosamina y ácido D-glucurónico, en donde la mayoría de los residuos de galactosamina están sulfatados en la posición 4 o 6, haciendo que el polisacárido sea sumamente aniónico.

EL SC también ha demostrado ser capaz de reducir la actividad de los osteoclastos, reduciendo así la reabsorción ósea en general y, en particular, la reabsorción subcondral, un proceso involucrado tanto en las fases iniciales como en las finales de la OA; siendo también crucial la activación osteoclástica en la "osteoporosis regional transitoria", una enfermedad potencialmente incapacitante que ocasiona osteopenia focal e inflamación (Massara A. *et al.*, Reumatismo, 2005, 57: 5-15). Además, también se ha ensayado el SC con buenos resultados en enfermedades inflamatorias tales como la sinovitis y la tendinitis (Wildi LM. *et al.*, Ann Rheum Dis, 2011, 70:982-989).

A causa de las propiedades antiinflamatorias antes mencionadas, se había investigado inicialmente el SC en cirugía oftálmica en combinación con AH de un peso molecular específico, combinados en tampones acuosos con relaciones ponderales específicas (documento US 6.051.560).

También se ha investigado con notable éxito como terapia intraarticular para la OA de fases I y II el SC en combinación con AH de peso molecular en el intervalo de 500-750 kDa, en una relación en peso 4:3 con respecto a AH, en tampón de fosfato y cloruro de sodio, en una terapia global de 2-6 inyecciones durante un período de eficacia terapéutica de 1 a 3 meses (documento EP1443945).

Por último, los expertos en la materia conocen bien los cambios en la viscosidad de los fluidos viscoelásticos constituidos por una combinación de SC y AH: los resultados experimentales muestran que el SC aumenta la viscosidad de las disoluciones de AH de bajo peso molecular (frente a las formulaciones que contienen solamente AH a la misma concentración), aunque la viscosidad del SC es muy baja e irrelevante frente a la de AH; sin embargo, los dos módulos G' y G'' de las disoluciones de AH no varían tras la adición de SC (Nishimura M. *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1380:1-9).

La cistitis intersticial es una enfermedad de la vejiga que se manifiesta con dolor o molestias, micción frecuente,

dolor suprapúbico y dolor pélvico crónico.

A pesar de su nombre, la cistitis intersticial es bastante diferente de la cistitis común (causada por bacterias específicas) y, aunque los síntomas son similares, no se presentan infecciones bacterianas y, de hecho, la terapia con antibióticos resulta ineficaz.

5 El documento US 2004/0214973 describe un método para tratar lesiones osteocondrales mediante la aplicación intraarticular de una mezcla de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina. El documento WO03/053453 describe una preparación líquida instilable en el ojo, que comprende un agente potenciador de la viscosidad que comprende uno o ambos de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina, un conservante que comprende polihexanida y uno o varios vehículos en los cuales están dispersos el agente y el conservante.

10 En "Effects of hyaluronic acid amide derivative on equine synovial fluid viscoelasticity", Borzacchiello *et al.*, Journal of biomaterials, págs. 1162-1170, se describe que las amidas de solo AH siempre muestran un G' mayor que el G'' .

15 En "Gel-like structure of a hexadecylderivative of hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis", MACROMOLECULAR BIOSCIENCE, volumen 9, n.º 7, 7 de julio de 2009, páginas 646-653, se ha demostrado que la introducción de una cadena lateral de hexadecilo en el AH produce un polisacárido inyectable capaz de formar hidrogeles físicos, que son estables a una concentración de polímero muy baja, mientras que el AH nativo forma soluciones viscosas a concentraciones que son 10 veces superiores.

20 El documento WO2006/09233 describe el uso de derivados de amida de AH y en particular el derivado de hexadecilamida, administrados por vía intraarticular como parcial/total para líquidos sinoviales, para el tratamiento de articulaciones afectadas por osteoartrosis (OA).

El documento WO99/61080 describe el uso de biomateriales biocompatibles que contienen derivados de AH con estructura tridimensional que encierra espacios huecos creados por poros y/o fibras o microfibras, finas y enmarañadas, libres de componentes celulares o de productos de los mismos, para la regeneración *in vivo* de células tisulares.

25 La etiología de la cistitis intersticial es desconocida, pero se cree que está causada por la ausencia de glucosaminoglicanos en la capa mucosa que reviste la vejiga. Por lo tanto, la alteración celular de las paredes de la vejiga va acompañada de lesiones del epitelio interno que, en contacto con los ácidos presentes en la orina, causan un aumento de la sensibilidad nerviosa local que regula el dolor y aumenta la recepción del estímulo mingitorio.

30 Basándose en esta hipótesis, se ha introducido como terapia clínica polisulfato de pentosano, heparina y ácido hialurónico (Cystistat), que se instila dentro de la vejiga para reconstruir y proteger el epitelio interno.

El documento WO2007/138014 describe una composición adecuada para el tratamiento de la cistitis intersticial en forma de una disolución acuosa que contiene ácido hialurónico o una sal del mismo, sulfato de condroitina y sales bivalentes del mismo.

Compendio de la invención

35 El solicitante ha encontrado ahora que es posible superar según la presente invención los inconvenientes antes mencionados de las formulaciones conocidas en la técnica, gracias a formulaciones que contienen una combinación de derivados de ácido hialurónico de alto peso molecular y sulfato de condroitina, como se describe mejor en las reivindicaciones adjuntas a la presente invención y también se describe con mayor detalle a continuación en la descripción detallada de la invención.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los valores de G'' en Pa, en función de ω en Rad/s, en ensayos de sustancias tal como se describe en el Ejemplo de referencia 1.

La Figura 2 muestra los valores de G' y G'' en Pa, en función de ω en Rad/s, en ensayos de sustancias tal como se describe en el Ejemplo 2.

45 La Figura 3 muestra los valores de G' y G'' en Pa, en función de ω en Rad/s, en ensayos de sustancias tal como se describe en el Ejemplo 3.

La Figura 4 muestra los valores de G' y G'' en Pa, en función de ω en Rad/s, en ensayos de sustancias tal como se describe en el Ejemplo de referencia 4.

Descripción detallada de la invención

50 Son objeto de la presente invención formulaciones farmacéuticas que comprenden SC en combinación con derivados de AH seleccionados de:

• HYADD®: amidas de AH con aminas de la serie alifática, aralifática, cicloalifática, aromática, cíclica y heterocíclica, con un grado (molar) de amidación en el intervalo de 0,1 a 10% (por HPLC), prefiriéndose la amida de AH con hexadecilamina con un porcentaje de amidación comprendido entre 1 y 8% (documento EP 1095064);

5 • ACP®: ésteres internos de AH (definidos como AH autorreticulado) con un porcentaje de esterificación no superior a 10%, preferiblemente entre 1 y 5% de esterificación (documento EP 341745);

10 • derivados de AH consistentes en la mezcla de (i) ACP® y (ii) HBC, en donde (ii) es AH reticulado con diglicidiléter de 1,4-butanodiol (BDDE), en donde la relación de peso (i)/(ii) está comprendida entre 10:90 y 90:10, preferiblemente en una relación en peso (i):(ii) de 25:75; (documento WO2011/023355) para los usos indicados en las reivindicaciones adjuntas.

15 Estas nuevas composiciones farmacéuticas presentan características reológicas que son completamente distintas de los derivados de AH de partida y de las composiciones constituidas por AH y SC que se han descrito con anterioridad y, por lo tanto, son conocidas en la técnica. De hecho, estas nuevas composiciones muestran importantes modificaciones reológicas en los módulos G' y G'' con respecto al derivado de partida, para la misma concentración y condiciones analíticas.

Este resultado es totalmente inesperado, ya que, por otro lado, los datos (citados más arriba) conocidos por los expertos en la materia han demostrado, de manera clara e inequívoca, que los módulos elásticos y viscosos del AH no se alteran en absoluto por la adición de SC (Nishimura M. *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1998, 1380:1-9).

Por el contrario, los resultados obtenidos por el solicitante han revelado que:

20 para todos los derivados de AH reivindicados más arriba, su combinación con SC (composiciones HYADD®/SC, ACP + HBC/SC y ACP/SC) ha ocasionado una disminución significativa en el valor del módulo elástico G', dejando inalterado el módulo viscoso G'': en consecuencia, las nuevas composiciones farmacéuticas muestran características reológicas específicas de un agente viscosuplementante en donde se aumenta proporcionalmente el componente viscoso con respecto al derivado de partida, y una composición novedosa de este tipo poseerá por lo tanto una mayor resistencia a la fricción y mostrará mayores capacidades de lubricación, asociando también a las mismas las propiedades antiinflamatorias conocidas del SC y las capacidades antiinflamatorias específicas de los derivados

25 de AH. Por estas razones, las nuevas combinaciones de derivados de AH y SC se pueden utilizar mediante administración intraarticular como lubricante viscoso o locorregional para el tratamiento y/o la terapia de enfermedades tales como:

30 • OA, tanto en su fase inicial como en su fase crónica, es decir, tanto en una fase con inflamación activa como en una fase con inflamación crónica, originando:

○ la disminución en el grado de inflamación articular y, por lo tanto, de la lesión del cartílago, gracias a la sinergia entre las propiedades antiinflamatorias del derivado de AH y el SC,

35 ○ la recuperación de la función correcta del líquido sinovial para mejorar la capacidad de absorción de esfuerzos mecánicos de la nueva composición farmacéutica que, en este caso, actúa como un agente viscosuplementante,

40 ○ mayor lubricación viscosa de superficies articulares pero, muy especialmente, mayor capacidad de la articulación en sí para soportar la fricción entre superficies articulares; por lo tanto, las nuevas composiciones son capaces de ralentizar o sanar el proceso osteoartrosico;

• lesión subcondral, es decir, la reabsorción ósea originada por la activación de los osteoclastos;

• osteoporosis, en particular "osteoporosis regional transitoria";

• lesión osteocondral por traumatismo/microtraumatismo;

• sinovitis y tenosinovitis, tendinitis y/o tendinosis;

45 • cistitis intersticial: en este caso el tratamiento consiste en la instilación intravesicular de la composición seleccionada ya que, por las nuevas características viscosas descritas en lo que antecede, las nuevas formulaciones muestran una capacidad adhesiva hacia la pared de la vejiga que es mayor que la de los productos de referencia, y por lo tanto aseguran la protección del epitelio durante largos períodos de tiempo, permitiendo así mejores resultados clínicos.

50 El solicitante describe y reivindica el uso de tal lubricante como líquido de lavado intraarticular particularmente viscoso y como sustituto viscoso del líquido sinovial tras la cirugía osteocondral (por ejemplo, en una artroscopia o reconstrucción de ligamentos).

Por lo tanto, el solicitante describe y reivindica nuevos lubricantes viscosos que comprenden SC en combinación con los derivados de AH antes mencionados, para uso en el tratamiento intraarticular o locorreional de OA, lesión subcondral, osteoporosis regional transitoria, lesión osteocondral, en el tratamiento de sinovitis y tenosinovitis, tendinitis y/o tendinosis.

5 El solicitante reivindica además un nuevo líquido de lavado intraarticular viscoso y un nuevo sustituto viscoso del líquido sinovial que comprenden SC en combinación con los derivados de AH antes mencionados, para uso en el tratamiento posquirúrgico de la cirugía osteocondral.

10 El tratamiento terapéutico ya no comprende una terapia global de 2-6 inyecciones durante un período de 1 a 3 meses como es conocido en la técnica, sino que, gracias a los efectos sinérgicos reológicos/antiinflamatorios conseguidos, es posible reducir la posología a 1-2 inyecciones durante un período de eficacia terapéutica comprendido entre 3 y 6 meses. Por último, el solicitante describe y reivindica nuevas composiciones farmacéuticas viscosas que comprenden SC en combinación con los derivados de AH antes mencionados (se prefiere la composición de HYADD®/SC) para uso en el tratamiento intravesicular de la cistitis intersticial.

15 El AH utilizado para la preparación de los derivados reivindicados se puede obtener de cualquier fuente, por ejemplo de la extracción de crestas de gallo (documento EP 138572), por fermentación (por ejemplo a partir de *Streptococcus*, documento EP0716688) o por biosíntesis (a partir de *Bacillus*), como conocen los expertos en la materia, y tiene un peso molecular medio en peso comprendido entre 400 y 3000 kDa, en particular entre 500 y 750 kDa para la preparación del derivado HYADD®, e incluso más específicamente para la hexadecilamida de AH con un grado medio de amidación comprendido entre 1 y 8%, entre 200 y 750 kDa para la preparación del derivado de HBC, entre 150 y 300 kDa para el ACP®.

20 El sulfato de condroitina utilizado para la presente invención tiene un peso molecular medio en peso comprendido entre 10-80 kDa, y se produce actualmente por extracción de cartílagos de animales y peces (tiburones y ballenas) (por ejemplo, el SC utilizado para los experimentos descritos a continuación ha sido producido por Seikagaku Kogyo, Tokio), y contiene condroitina-4-sulfato y condroitina-6-sulfato en proporciones que pueden variar dependiendo del cartílago de extracción de partida.

25 Se añade SC al derivado de AH y se mezcla con el mismo en proporciones en peso de derivados de HA:SC comprendidas entre 1:0,1 y 1:6, dependiendo del derivado seleccionado para la preparación de la nueva composición farmacéutica, siendo particularmente preferidas las siguientes proporciones:

- derivado HYADD®:SC: se prefiere 1:0,2-1:1;
- 30 • derivado ACP® + HBC:SC: se prefiere 1:0,2-1:1,5;
- derivado ACP®:SC: se prefiere 1:0,2-1:2.

35 La nueva composición farmacéutica se obtiene combinando SC en forma de polvo, o previamente preparado como disolución, con el derivado de AH seleccionado, estando este último también presente en forma de polvo o previamente disuelto y, por lo tanto, en forma de gel y/o solución. En general, la concentración de dichos ingredientes activos o del derivado de AH y el SC en la formulación final para el derivado de AH, por ejemplo, está típicamente comprendida entre 10 mg/ml y 30 mg/ml, preferiblemente entre 15 mg/ml y 20 mg/ml, mientras que para el SC está comprendida entre 10 mg/ml y 40 mg/ml, preferiblemente entre 20 mg/ml y 30 mg/ml, para un contenido total, en ml, del derivado de AH comprendido entre 1 y 3 ml, combinado con SC que también tiene un contenido total comprendido entre 1 y 3 ml.

40 Los dos componentes deben mezclarse durante el tiempo necesario para que su combinación sea completa y homogénea, por lo tanto, deben someterse a agitación mecánica a una temperatura comprendida entre 25 y 80 °C, según las proporciones elegidas y los derivados preparados, durante un tiempo que va de 1 a 24 horas; en general, un tiempo máximo de agitación de 8 a 10 horas es suficiente.

45 Como alternativa, el solicitante describe y reivindica la posible combinación de los dos componentes (derivados de AH y SC) en el momento de su uso, es decir, justo antes del tratamiento intraarticular o locorreional o intravesicular o, como alternativa adicional, la administración separada de los dos componentes que se combinan directamente dentro del sitio de tratamiento. Este tipo de administración se puede llevar a cabo gracias a la ayuda de dispositivos médicos/quirúrgicos particulares, que hacen posible la compartimentación simultánea pero separada de los dos componentes dentro del mismo dispositivo. Para estos casos, los derivados de AH y SC se preparan por separado, ya que los dos componentes se combinan directamente dentro del sitio de tratamiento.

50 Los tampones utilizados para todas las preparaciones antes mencionadas se seleccionan preferiblemente de: fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico disueltos en agua con cloruro de sodio, o cloruro de sodio simple, preferiblemente a concentraciones fisiológicas, para un pH de la composición farmacéutica comprendido entre 6,5 y 7,4 y para una osmolaridad que debe estar comprendida entre 100 y 350 mOs/l.

55 Las nuevas preparaciones de derivados de HA/SC se esterilizan después según las técnicas conocidas por los

expertos en la materia.

A modo de mera descripción y sin limitación, se presentan algunos ejemplos de preparación de las nuevas composiciones farmacéuticas de la presente invención:

Ejemplo de referencia 1: Composición HAS1/SC: 1:4

5 Para este experimento se utilizó HAS1 preparado según el documento EP 702699 utilizando un AH de partida (en particular su sal de tetrabutilamonio) con un peso molecular medio en peso comprendido entre 150 y 300 kDa.

10 Se disolvieron 20 g de HAS1 en 1 l de tampón acuoso preparado con fosfato de sodio monobásico (0,05 g), fosfato de sodio dibásico (0,6 g), cloruro de sodio (8,5 g), con un pH de 7,4. Se añadieron 80 g de SC (Seikagaku Kogyo, Tokio) que tenía un peso molecular de 50-60 kDa, y se sometió la mezcla a agitación mecánica a 40 °C durante 1 hora hasta la solubilización completa y homogénea de los dos componentes.

Se enfrió a temperatura ambiente la mezcla y luego se determinaron sus módulos utilizando un reómetro Thermo Haake Mars II a 20 °C.

15 Los valores se midieron en Pa desde 0,01 hasta 100 rad/s, a valores de tensión fijos del 10%. Todas las muestras se procesaron con el *software* Haake Rheowin Job Manager 4.0. Resultados: la Figura 1 muestra que el módulo viscoso G'' de HAS1/SC tiene, en todas las frecuencias ensayadas, valores extremadamente superiores a los valores G'' del derivado HAS1 de partida. El módulo viscoso de la nueva composición es mayor que el G'' del líquido sinovial de pacientes con OA (OA SF) (de Balazs E., en Disorders of the knee, 1974, 63-75) y también que el G'' del agente viscosuplementante de referencia Hyalgan® en todas las frecuencias ensayadas, mostrando así un patrón reológico sorprendente y totalmente inesperado (específico para el líquido sinovial), no mostrado inicialmente por HAS1 (sin combinar con SC).

20 Ejemplo 2: Composición HYADD®/SC: 1:1

Para este experimento se utilizó hexadecilamida de AH (HYADD) con un grado medio de amidación de 5%, preparada según el documento EP 1095064, utilizando un AH inicial con un peso molecular medio en peso comprendido entre 500 y 750 kDa.

25 Se disolvieron 8 g de HYADD en 1 l de tampón acuoso preparado con fosfato de sodio monobásico (0,11 g), fosfato de sodio dibásico (0,45 g), cloruro de sodio (8,5 g), con un pH de 7,0. Se añadieron 8 g de SC (Seikagaku Kogyo, Tokio) que tenía un peso molecular de 50-60 kDa, y se sometió la mezcla a agitación mecánica a 60 °C durante 10-12 horas hasta la solubilización completa y homogénea de los dos componentes.

30 Se enfrió a temperatura ambiente la mezcla y luego se determinaron sus módulos utilizando un reómetro Thermo Haake Mars II a 20 °C.

Los valores se midieron en Pa desde 0,01 hasta 100 rad/s, a valores de tensión fijos de 10%.

Todas las muestras se procesaron con el *software* Haake Rheowin Job Manager 4.0. Resultados: la Figura 2 muestra que el módulo elástico G' de la nueva composición disminuye significativamente mientras que su módulo viscoso G'' permanece sustancialmente inalterado.

35 Ejemplo 3: Composición ACP® + HBC/SC: 1:1

Para este experimento se utilizó el derivado ACP + HBC preparado según el Ejemplo 12 del documento WO2011/023355, para obtener 1 L de gel que contenía 25 g de ACP + HBC. Se añadieron 25 g de SC (Seikagaku Kogyo, Tokio) que tenía un peso molecular de 50-60 kDa, y se sometió la mezcla a agitación mecánica a 40 °C durante 1 hora hasta la solubilización completa y homogénea de los dos componentes.

40 Se enfrió a temperatura ambiente la mezcla y luego se determinaron sus módulos utilizando un reómetro Thermo Haake Mars II a 20 °C.

Los valores se midieron en Pa desde 0,01 hasta 100 rad/s, a valores de tensión fijos de 10%.

45 Todas las muestras se procesaron con el *software* Haake Rheowin Job Manager 4.0. Resultados: la Figura 3 muestra que también el módulo elástico G' de esta nueva composición disminuye significativamente mientras que su módulo viscoso G'' permanece sustancialmente inalterado.

Ejemplo de referencia 4: Composición HA-HMW/SC: 1:1.

Para este experimento se utilizó la sal de sodio del derivado HA-HMW (de alto peso molecular), con un peso molecular medio en peso comprendido entre 2500 y 3000 kDa, preparado según el documento EP0716688.

50 Se disolvieron 20 g de AH-HMW en 1 l de tampón acuoso preparado con fosfato de sodio monobásico (0,05 g), fosfato de sodio dibásico (0,6 g), cloruro de sodio (8,5 g), con un pH de 7,4. Se añadieron 20 g de SC (Seikagaku

Kogyo, Tokio) que tenía un peso molecular de 50-60 kDa, y se sometió la mezcla a agitación mecánica a 40 °C durante 8 horas hasta la solubilización completa y homogénea de los dos componentes.

Se enfrió a temperatura ambiente la mezcla y luego se determinaron sus módulos utilizando un reómetro Thermo Haake Mars II a 20 °C.

5 Los valores se midieron en Pa desde 0,01 hasta 100 rad/s, a valores de tensión fijos del 10%. Todas las muestras se procesaron con el *software* Haake Rheowin Job Manager 4.0.

Resultados: la Figura 4 muestra que también el módulo elástico G' de esta nueva composición disminuye significativamente mientras que su módulo viscoso G'' permanece inalterado.

10 Conclusión: como se ha indicado más arriba, los datos experimentales confirman y demuestran que la combinación de SC con los derivados de AH enumerados y ensayados en lo que antecede, origina una disminución inesperada del módulo elástico de las nuevas composiciones preparadas en comparación con el módulo correspondiente de los derivados de partida ensayados, con un aumento significativo concurrente en el módulo viscoso (para ciertas composiciones preparadas con derivados específicos, tales como HAS1 en el Ejemplo de referencia 4), o la "conservación" sustancial del módulo G'' antes mencionado en comparación con el módulo viscoso de los derivados de AH de partida. Así pues, se han obtenido composiciones farmacéuticas que tienen características reológicas específicas para un agente viscosuplementante en donde el componente viscoso ha aumentado proporcionalmente con respecto al derivado de partida, siendo así tal combinación capaz de una mayor resistencia a las fricciones y mostrando una mayor capacidad de lubricación de la articulación, y por lo tanto se puede utilizar como lubricante viscoso al combinar las propiedades altamente antiinflamatorias del SC con las capacidades antiinflamatorias de los derivados de AH que se han mostrado anteriormente. Por estas razones, las nuevas composiciones se pueden emplear en el tratamiento y/o la terapia de las enfermedades enumeradas más arriba, por ejemplo en la terapia intraarticular de la OA y la pérdida de hueso subcondral, en el tratamiento y/o la terapia locorregional de enfermedades tales como la osteoporosis, particularmente la osteoporosis regional transitoria y, por último, como líquido de lavado y, por lo tanto, como sustituto del líquido sinovial tras la cirugía osteocondral.

25

REIVINDICACIONES

1. Lubricantes viscosos que comprenden sulfato de condroitina (SC) en combinación con derivados de ácido hialurónico (HA) seleccionados de las siguientes clases consistentes en:

- 5 a) amidas de AH con aminas de la serie alifática, aralifática, cicloalifática, aromática, cíclica y heterocíclica, con un porcentaje de amidación en el intervalo de 0,1 a 10%;
- b) ésteres internos o autorreticulados de ácido hialurónico con un porcentaje de esterificación no superior a 10%;
- c) derivados de ácido hialurónico consistentes en una mezcla de (i) éster interno o autorreticulado y (ii) el derivado de AH obtenido por reticulación con diglicidiléter de 1,4-butanodiol (BDDE) en una proporción en peso (i):(ii) de 10:90 a 90:10,

10 para uso en el tratamiento intraarticular o locorregional de trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en: osteoartritis, lesión subcondral, osteoporosis y en particular osteoporosis regional transitoria, lesión osteocondral por traumatismo/microtraumatismo, sinovitis y tenosinovitis, tendinitis y/o tendinosis.

2. Lubricantes viscosos que comprenden sulfato de condroitina (SC) en combinación con derivados de ácido hialurónico (HA) seleccionados de las siguientes clases consistentes en:

- 15 a) amidas de AH con aminas de la serie alifática, aralifática, cicloalifática, aromática, cíclica y heterocíclica, con un porcentaje de amidación en el intervalo de 0,1 a 10%;
- b) ésteres internos o autorreticulados de ácido hialurónico con un porcentaje de esterificación no superior a 10%;
- 20 c) derivados de ácido hialurónico consistentes en una mezcla de (i) éster interno o autorreticulado y (ii) el derivado de AH obtenido por reticulación con diglicidiléter de 1,4-butanodiol (BDDE) en una proporción en peso (i):(ii) de 10:90 a 90:10,

para uso como líquido de lavado intraarticular particularmente viscoso o como sustituto viscoso del líquido sinovial tras la cirugía osteocondral.

25 3. Los lubricantes viscosos para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el derivado de AH se selecciona de la clase a., en donde la amida de ácido hialurónico se prepara con un ácido hialurónico de un peso molecular medio en peso comprendido entre 500 y 750 kDa y preferiblemente es la hexadecilamida con un grado medio de amidación comprendido entre 1 y 8%, y en donde se añade SC al derivado de AH en una proporción en peso de derivado de HA:SC comprendida entre 1:0,1 y 1:6, y preferiblemente entre 1:0,2 y 1:1.

30 4. Los lubricantes viscosos para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el derivado de AH se selecciona de la clase b. y se prepara con un ácido hialurónico de un peso molecular medio en peso comprendido entre 150 y 300 kDa, en donde se añade SC al derivado de AH en una proporción en peso de derivado de AH:SC comprendida entre 1:0,1 y 1:6, preferiblemente entre 1:0,2-1:2.

5. Los lubricantes viscosos para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el derivado de AH se selecciona de la clase c, en donde se añade SC al derivado de AH en una proporción en peso de derivado de AH:SC comprendida entre 1:0,1 y 1:6, preferiblemente entre 1:0,2-1:1,5.

35 6. Los lubricantes viscosos extemporáneos para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la combinación de SC con el derivado de AH ocurre justo antes de la administración intraarticular o locorregional o directamente dentro del sitio de tratamiento tras la administración separada de los dos componentes.

7. Composiciones farmacéuticas viscosas que comprenden SC en combinación con derivados de ácido hialurónico (HA) seleccionados de las siguientes clases consistentes en:

- 40 a) amidas de AH con aminas de la serie alifática, aralifática, cicloalifática, aromática, cíclica y heterocíclica, con un porcentaje de amidación en el intervalo de 0,1 a 10%;
- b) ésteres internos o autorreticulados de ácido hialurónico con un porcentaje de esterificación no superior a 10%;
- 45 c) derivados de ácido hialurónico consistentes en una mezcla de (i) éster interno o autorreticulado y (ii) el derivado de AH obtenido por reticulación con diglicidiléter de 1,4-butanodiol (BDDE) en una proporción en peso (i):(ii) de 10:90 a 90:10,

para uso en el tratamiento intravesicular de la cistitis intersticial.

8. Las composiciones farmacéuticas viscosas para uso según la reivindicación 7, en donde el derivado de AH se selecciona de la clase a. con un peso molecular medio en peso comprendido entre 500 y 750 kDa y preferiblemente es la hexadecilamida con un grado medio de amidación comprendido entre 1 y

9. Las composiciones farmacéuticas viscosas para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8 en una forma extemporánea, en donde la combinación de sulfato de condroitina con los derivados de ácido hialurónico ocurre justo antes de la administración intravesicular u ocurre directamente dentro del sitio de tratamiento tras la administración separada de los dos componentes.

5 10. Los lubricantes viscosos para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o composiciones farmacéuticas para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, que comprenden un tampón seleccionado de:

- 10
- fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico, disueltos ambos en una disolución acuosa de cloruro de sodio en concentraciones fisiológicas con un pH comprendido entre 6,5 y 7,4 y una osmolaridad comprendida entre 100 y 350 mOs/l, y
 - cloruro de sodio también a concentración fisiológica con un pH comprendido entre 6,5 y 7,4 y una osmolaridad comprendida entre 100 y 350 mOs/l.

FIG.1

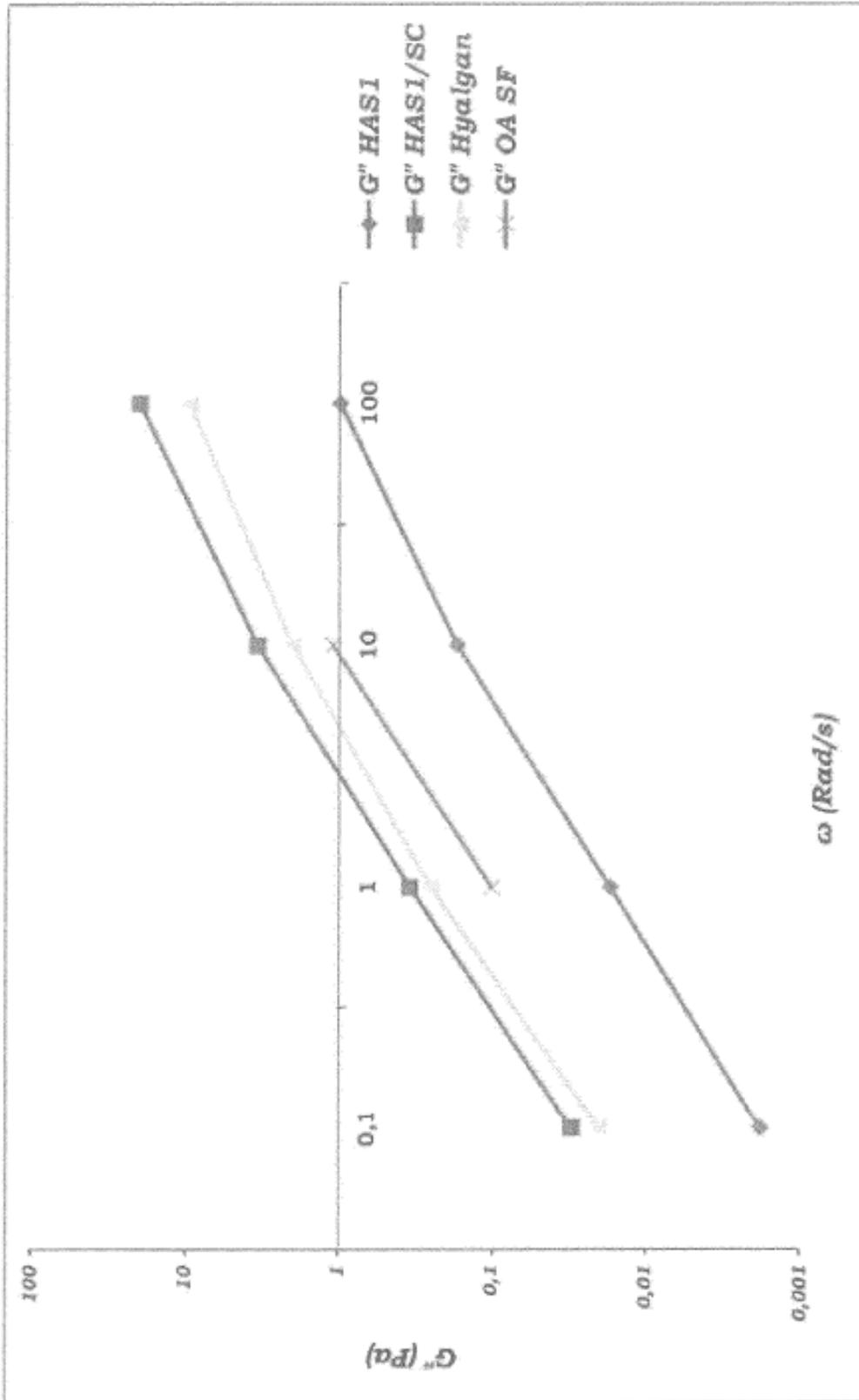


FIG.2

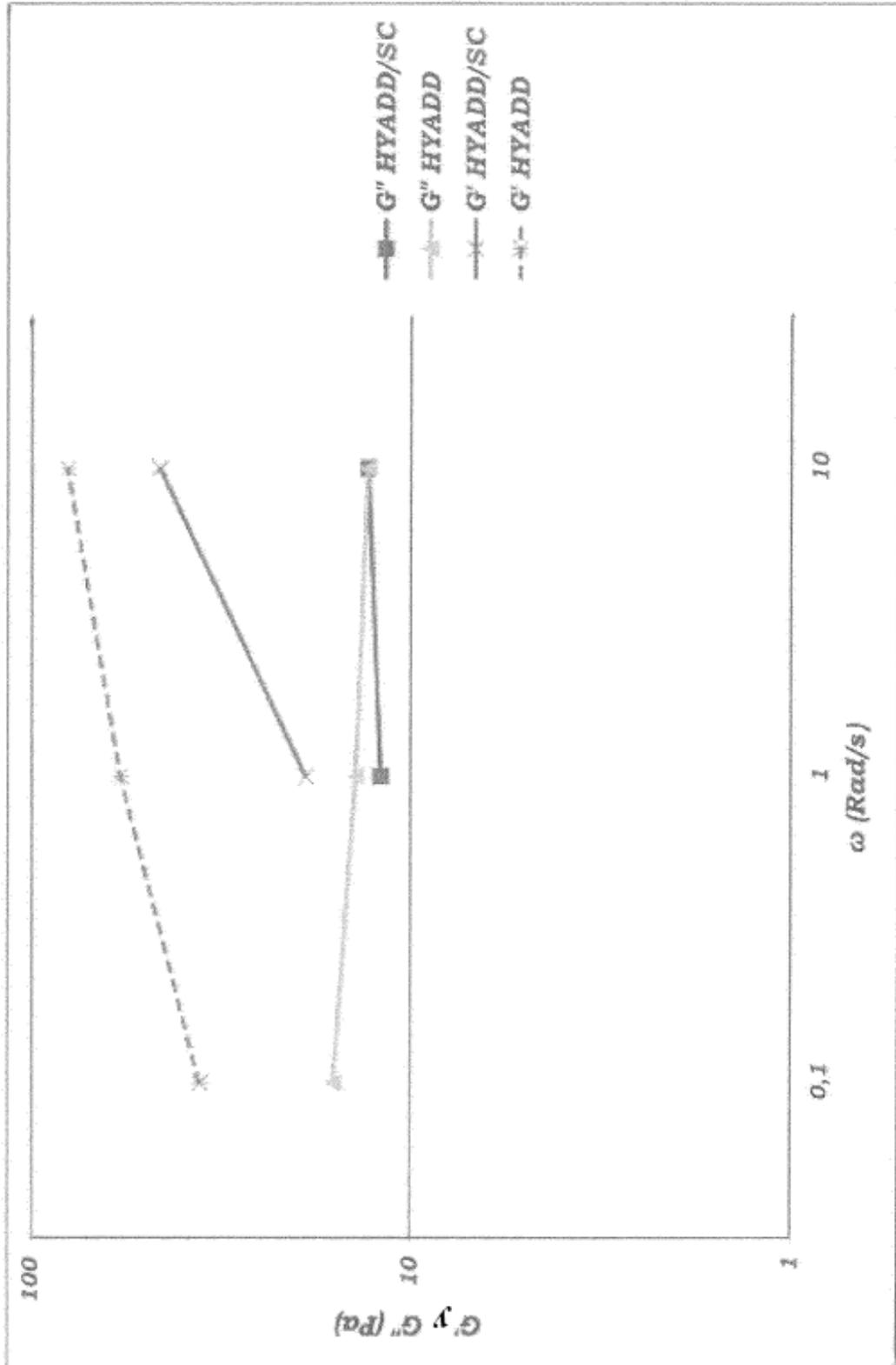


FIG.3

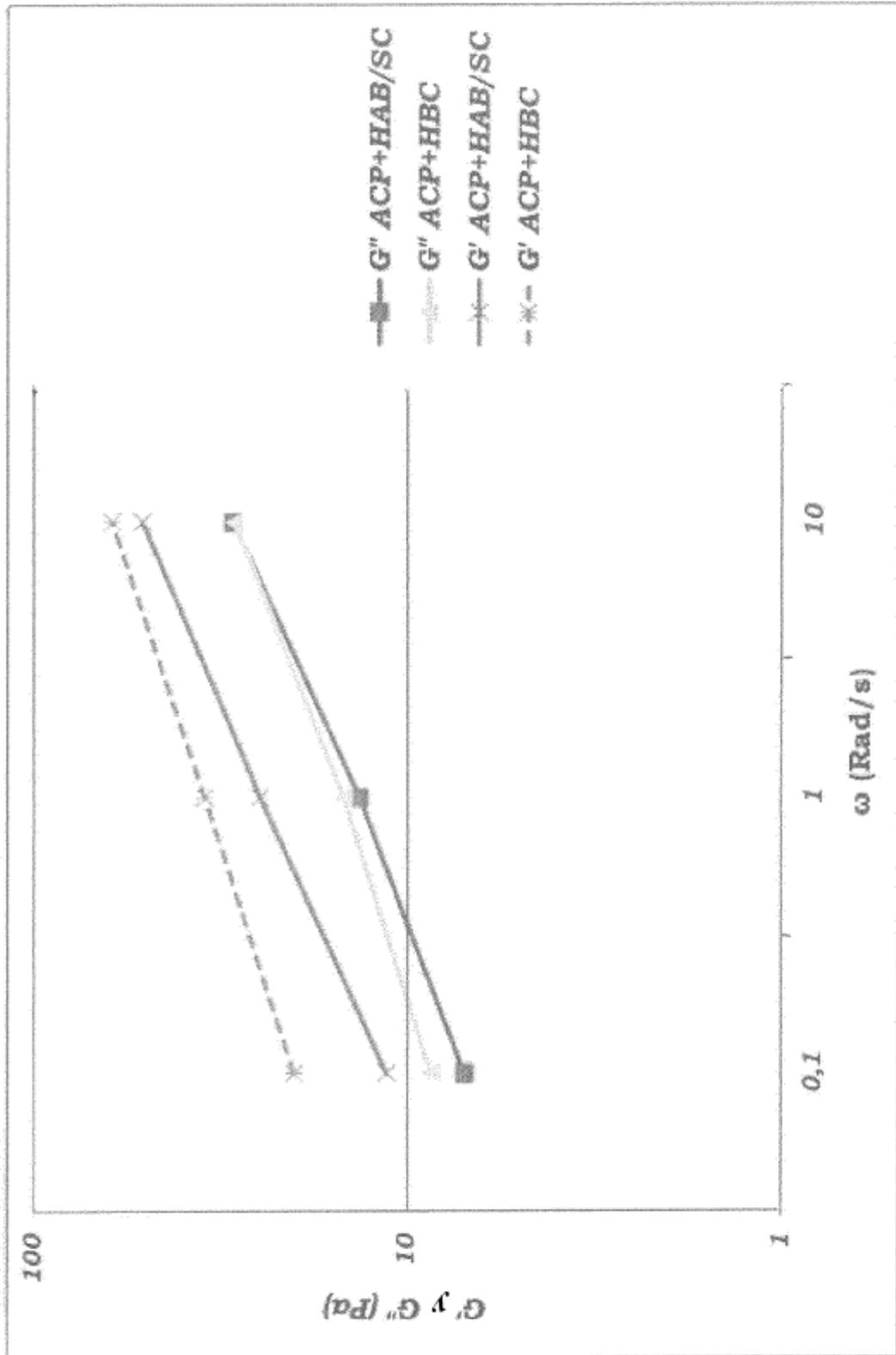


FIG.4

