

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 773**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010** **E 10007406 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 2289522**

54 Título: **Mezcla de ácido hialurónico para el tratamiento y prevención de úlcera péptica y úlcera duodenal**

30 Prioridad:

14.08.2009 TW 98127426

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

23.04.2020

73 Titular/es:

**HOLY STONE HEALTHCARE CO., LTD. (100.0%)
1FL., No. 56, Section 2 Huan Shan Road Neihu
District
Taipei City, TW**

72 Inventor/es:

WU, TSUNG-CHUNG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 755 773 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

Mezcla de ácido hialurónico para el tratamiento y prevención de úlcera péptica y úlcera duodenal

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 La presente invención proporciona una mezcla de ácido hialurónico para el tratamiento y prevención de la úlcera péptica y la úlcera duodenal. Más particularmente, la presente invención se refiere a una mezcla que comprende al menos dos o más de dos proporciones diferentes de pesos moleculares (Pm) de ácido hialurónico y ácido hialurónico con diferente reología para lograr un ácido hialurónico con las propiedades de adherencia, funciones de estructuración del tejido y tiempos de cicatrización apropiadas, con el fin de tratar y prevenir la úlcera péptica y la úlcera duodenal y las hemorragias, para lograr, de esta forma, el tratamiento inmediato rápidamente y prolongar el efecto.

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 El ácido hialurónico es también conocido como hialuronano, hialuronato y hialuronato sódico, y generalmente se le refiere como HA, el cual es un glucosaminoglucano natural que incluye la N-acetil-D-glucosamina alternativa y el resto del ácido D-glucurónico.

20 La macromolécula de ácido hialurónico en forma de sal sódica es generalmente la composición conocida que existe desde hace unos cincuenta años. Con referencia a Meyer y otros (J. Biol. Chem., vol. 107, pág. 629, (1934)), el ácido hialurónico contiene intrínsecamente la glucosamina de alta viscosidad alternativa con ácido β 1,3-glucurónico y β 1-glucosamina, y el Pm de la glucosamina de alta viscosidad está comprendida entre 50.000 Dalton (Da) y unos pocos millones de Dalton.

Los inventores presentes han encontrado que el ácido hialurónico en el tejido conectivo blando en el cuerpo de los mamíferos, y la piel, el humor vítreo del ojo, el fluido de las articulaciones, el cordón umbilical y el tejido del cartílago contiene el volumen mayor del ácido hialurónico.

25 El ácido hialurónico se encuentra ampliamente en los tejidos conectivos enteros, la célula epitelial y el tejido neurótico, y es el componente principal del fluido sinovial y se encuentra para incrementar la viscosidad del fluido. El ácido hialurónico es, igualmente, el componente principal de la piel y participa en la reparación del tejido. El ácido hialurónico es rico en matriz extracelular y es útil para la reología, movimiento y proliferación celular del tejido (referencia a Delpuch, B., Girard, N., Bertrand, P., Courel, M., -N., Chauzy, C., Delpuch, A., "Hyaluronan: fundamental principles and applications in cancer". J. Intern. Med., vol. 242, págs. 41-48, (1997), Rooney, P., Kumar, S., Ponting, J., Wang, M., 1995. "The role of hyaluronan in tumor neovascularization". Int. J. Cancer, vol. 60, págs.. 632-36, (1995), Entwistle J, Hall CL, Turley EA., "Receptors: regulators of signaling to the cytoskeleton". J. Cell Biochem., vol. 61, págs. 569-77, (1996)), y participa en la interacción del receptor sobre la superficie de algunas células; especialmente el receptor principal de CD44. La función reguladora del CD44 está ampliamente aceptada como una marca del linfocito activado (referencia a Teder, P., Vandivier, RW., Jiang, J., Cohn, L., Pure, E., Henson, PM., Noble PW. "Resolution of lung inflammation by CD44". Science vol. 296, pág. 155-158, (2002). Sheehan, KM., DeLott, LB., Day, SM., DeHeer, DH. "Hyalgan has a dose-dependent differential effect on macrophage proliferation and cell death". J. Orthop. Res., vol. 21, págs. 744-51, (2002)).

40 El ácido hialurónico tiene la capacidad de creación y relleno debido a la organización y modificación de la matriz extracelular, y es ampliamente aplicado en el relleno del tejido blando para restringir el envejecimiento de la piel causado por la edad y la luz, así como para regular el impedimento del metabolismo de lípidos sobre la cara, y para prevenir las cicatrices recurrentes o la formación de cicatrices.

Además, el ácido hialurónico puede aplicarse como el agente adyuvante para la operación de ojos, o para reducir el dolor durante el movimiento de la rodilla y articulaciones de los pacientes osteoartríticos.

45 Recientemente, el ácido hialurónico se aplica en el tratamiento clínico en la forma de sal sódica mayormente en el campo ocular, de piel, cirugía, tratamiento de arterias y cosmético. El ácido hialurónico con el ión metal alcalino, el ión metal alcalinotérreo (por ejemplo, el ión magnesio), el ión aluminio, el ión amonio, y la forma de sal de sustitución del ión amonio, puede ser el vehículo para ayudar a la absorción del fármaco (referencia a la Patente Belga 904.547). Entre las sales de metal pesado del ácido hialurónico, la sal de plata se usa como el miocida y la sal de oro se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide (referencia a la Patente Mundial WO 87/05517).

50 El efecto del tratamiento de las llagas de la cadera y del decúbito mediante la composición (complejo) del ácido hialurónico y el ión metal del cuarto grupo de la tabla periódica, por ejemplo el hialuronato de cinc y la sal de cobalto, ha sido probado mundialmente en el tratamiento en la Patente Húngara 203.372.

Bioniche, la compañía Canadiense, divulgó el procedimiento y la estructura relacionada para el uso del ácido hialurónico con una concentración eficaz para tratar la cistitis en la Patente de EE.UU. 5.888.986, en la que el Pm del

ácido hialurónico es mayor de 200.000 Da. Únicamente se ha aplicado el ácido hialurónico con el Pm indicado en la realización de la misma, por ejemplo, para usar el ácido hialurónico con el Pm de 650 kDa o 1.900 kDa para tratar la cistitis; sin embargo, la mono molécula del ácido hialurónico no puede usarse para ambos tratamiento inmediato y de efecto prolongado.

5 La Patente de EE.UU. 2005/0080037 (A1) de Robert Peter Petrella, un Canadiense, divulgó el uso del ácido hialurónico para el tratamiento de la fase aguda y posterior del esguince y la reacción del tejido blando, en la que el Pm del ácido hialurónico está comprendido únicamente entre 90 mil Da a 120 Da, y un único peso molecular del ácido hialurónico no puede lograr ambas pronta e inmediata cicatrización y efecto prolongado.

10 Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., una compañía húngara, ha presentado una Patente de EE.UU. 6.656.921 el 2 de Diciembre de 2003, con el título de "Use of zinc hyaluronate against peptic ulcer" para divulgar que el hialuronato de cinc con Pm entre 500 kDa y 1,200 kDa puede aplicarse para tratar la úlcera péptica.

15 Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T. ha presentado igualmente una Solicitud de Patente de Taiwan 087106525 el 28 de Abril de 1998, titulada "Pharmaceutical compositions against peptic ulcer" para divulgar el propósito de usar la composición de cinc del ácido hialurónico (hialuronato de cinc) en la preparación de una composición médica con actividad anti úlcera péptica y el procedimiento de tratamiento y prevención de la úlcera péptica. El Pm del ácido hialurónico de la misma está comprendido entre 790.000 Da y 1,2 millones Da. Aunque esta invención tiene las características de extenderse rápidamente para el tratamiento de la úlcera péptica, la degradación es demasiado rápida como para mantener el efecto del fármaco durante un periodo más largo de tiempo; por ello, no es conveniente para los pacientes en estancias clínicas.

20 La Patente WO 2004/092222 divulga composiciones que comprenden una mezcla de ácido hialurónico de bajo peso molecular y ácido hialurónico de alto peso molecular, y la formulación de la misma como un hidrogel inyectable.

Sumario de la invención

25 Un objeto e la presente invención es usar la actividad biológica de al menos dos o más de dos pesos moleculares promedios de ácidos hialurónicos en la forma de sal aceptable farmacéuticamente para tratar la úlcera péptica. Debido al ácido hialurónico de peso molecular promedio bajo (LMWHA) y al ácido hialurónico de peso molecular promedio alto (HMWHA) tienen un grado de adhesividad y de degradación diferente. De acuerdo con ello, en la presente invención, el ácido hialurónico con Pm promedio menor de 1,5 millones Da como LMWHA, y mayor de 1,5 millones Da como HMWHA, constituyen la mezcla con LMWHA y HMWHA; el LMWHA puede cubrir rápidamente la superficie inflamatoria para acortar el periodo de tratamiento de la úlcera péptica y del ácido hialurónico, y el HMWHA puede prolongar el grado de degradación con el fin de mantener un periodo eficaz más largo, logrando, de esta forma, llevar a cabo tanto un tratamiento más rápido como prolongado.

Otro aspecto de la presente invención es que la mezcla de ácido hialurónico con ambos LMWHA y HMWHA puede usarse de manera conjunta con el coagulante, bloqueador H₂, el bloqueador de la bomba de iones hidrógeno potasio o el protector de la mucosa, como el adyuvante para incrementar el efecto terapéutico.

35 Otro objeto de la presente invención es que la mezcla de ácido hialurónico con ambos LMWHA y HMWHA puede ser el ingrediente principal, con el excipiente adecuado, para formular un comprimido, solución oral o solución para inyección.

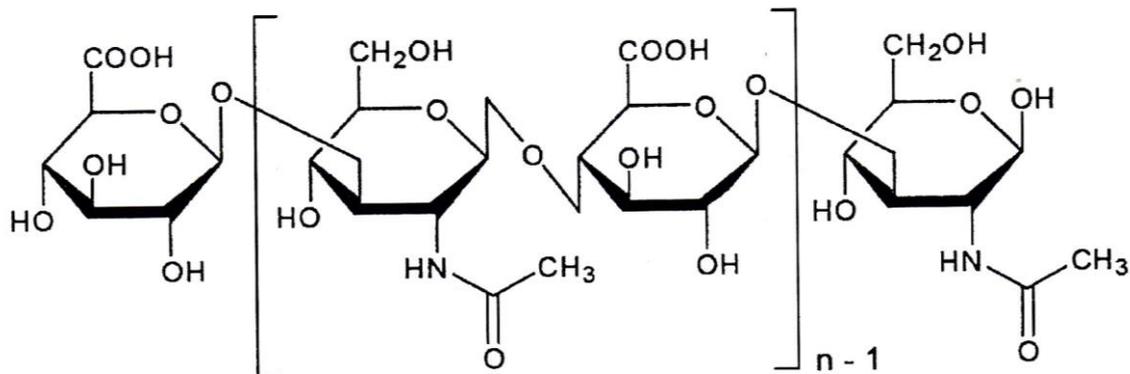
40 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una concentración preferida de la mezcla de ácido hialurónico con ambos LMWHA y HMWHA o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en un intervalo de entre 0,5 mg/ml a 10 mg/ml, siendo una concentración más preferible en la forma de solución en un intervalo de desde 0,05% hasta 1% (p/v).

Descripción detallada de la invención

45 La mezcla de ácido hialurónico de la presente invención usada para tratar y prevenir la úlcera péptica y la úlcera duodenal comprende al menos dos o más de dos pesos moleculares promedios de ácidos hialurónicos con ácido hialurónico de peso molecular promedio bajo (LMWHA) y el ácido hialurónico de peso molecular promedio alto (HMWHA) mezclados. El Pm diferente tiene reología, funciones de estructuración y degradación del tejido diferentes en la solución, por ello, la mezcla de ácido hialurónico puede equilibrar el efecto y la degradación del HA con el fin de tratar y prevenir la úlcera péptica y la úlcera duodenal y la hemorragia, así como tener un efecto inmediato y rápido y un efecto de tratamiento más largo.

50 Al Pm promedio menor de 1,5 millones Da se le designa como LMWHA y el intervalo de LMWHA preferido está comprendido entre 0,5 millones a 1,5 millones Da; y al Pm promedio mayor de 1,5 millones Da se le designa como HMWHA, y el intervalo de HMWHA preferido está comprendido entre 1,5 millones a 3,5 millones Da. La formulación con el LMWHA y el HMWHA puede cubrir inmediatamente la porción inflamatoria con el LMWHA para tratar la úlcera péptica y la úlcera duodenal, y con el HMWHA sostener la degradación para ampliar el efecto, logrando, de esta forma, un tratamiento inmediato y un efecto sostenido.

La estructura química general del hialuronano puede ilustrarse como sigue.



Hialuronano

5 Otra realización preferida de la presente invención es proporcionar una mezcla 1:1 del LMWHA y el HMWHA en la forma de sal del ácido hialurónico, y ajustar la relación de la mezcla entre 20:80 y 80:20 dependiendo del fin clínico. La mezcla de ácido hialurónico con una relación más alta de LMWHA puede ser más rápida en el tratamiento. Por el contrario, con una relación más alta de HMWHA puede tener un efecto de degradación prolongado mejor.

10 Otra realización preferida de la presente invención es proporcionar una mezcla de ácido hialurónico que incluye el LMWHA y el HMWHA que puede usarse además de manera conjunta con un coagulante, antiácido, bloqueador H₂, bloqueador de la bomba de ión hidrógeno potasio o el protector de la mucosa péptica como el adyuvante para potenciar el efecto terapéutico.

15 Otra realización preferida de la presente invención es proporcionar una mezcla de ácido hialurónico que incluye ambos LMWHA y HMWHA que puede ser un ingrediente principal con el excipiente apropiado, para ser formulada como forma de dosificación sólida oral, solución o suspensión oral o solución para inyección.

20 De acuerdo con la presente invención, en la formulación oral (por ejemplo, cápsula), la mezcla de ácido hialurónico anterior es el ingrediente activo mezclado con excipiente (por ejemplo, almidón o carboxi metil celulosa (CMC)) para formar una cápsula, disolviéndose o dispersándose la mezcla de HA en el estómago y formar una membrana protectora en la región de la úlcera péptica, con el fin de acelerar la cicatrización de la región inflamatoria y, además, lograr un efecto sostenido.

25 Para formulación oral (por ejemplo, solución oral), la mezcla de ácido hialurónico anterior es el ingrediente activo mezclado con el excipiente (por ejemplo, formulación en solución salina tamponada con fosfato (solución PBS) o suspensión) para formar la solución oral, la mezcla inventada se dispersa rápidamente en el estómago y forma una membrana protectora en la región de la úlcera péptica con el fin de acelerar la cicatrización de la región inflamatoria e igualmente lograr un efecto sostenido.

30 Para formulación de inyección endoscópica (por ejemplo, solución para inyección), la mezcla de ácido hialurónico anterior es el ingrediente activo mezclado con el excipiente (por ejemplo, formulación en solución salina tamponada con fosfato (solución PBS) o suspensión) para formar la solución para inyección, la mezcla de ácido hialurónico puede inyectarse a través del endoscopio directamente dentro de la porción inflamatoria para formar una membrana protectora en la región de la úlcera péptica con el fin de acelerar la cicatrización de la región inflamatoria e igualmente lograr un efecto sostenido para acortar el tratamiento.

35 La concentración preferida de la relación de mezcla de ácido hialurónico del LMWHA y el HMWHA o la sal aceptable farmacéuticamente del mismo, está dentro de un intervalo de desde 0,5 mg/ml hasta 10 mg/ml, pero la concentración preferida en formulación líquida está dentro de un intervalo de desde 0,05% a 1% (p/v). La sal aceptable farmacéuticamente de la mezcla de ácido hialurónico es el hialuronato de sodio y el hialuronato de cinc.

40 De acuerdo con la descripción anterior, al menos dos o más sales aceptables farmacéuticamente del ácido hialurónico pueden usarse para formar una mezcla de ácido hialurónico con Pm diferente, para formar rápidamente un recubrimiento en la superficie inflamatoria y un efecto prolongado mediante la prolongación de la degradación y, de esta forma, lograr un tratamiento más rápido y un efecto sostenido para acortar el tiempo de tratamiento.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una mezcla de ácido hialurónico para uso en el tratamiento de la úlcera péptica y la úlcera duodenal, que comprende al menos dos ácido hialurónicos con un peso molecular promedio bajo (LMWHA) y un peso molecular promedio alto (HMWHA) respectivamente, en la que el peso molecular (Pm) promedio de dicho LMWHA es menor de 1,5 millones Da, y el Pm promedio de dicho HMWHA es mayor de 1,5 millones Da, y la relación de mezclado de dicho LMWHA y de dicho HMWHA está dentro de un intervalo de desde 20:80 a 80:20, y en la que dicha mezcla de ácido hialurónico incluye un excipiente para formular una forma de dosificación sólida oral, una solución oral o inyección; y en la que la vía de administración es oral o mediante inyección endoscópica.
- 10 **2.** Una mezcla de ácido hialurónico para uso en el tratamiento de la úlcera péptica y la úlcera duodenal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha relación de mezclado de dicho LMWHA y HMWHA es 1:1.
- 3.** Una mezcla de ácido hialurónico para uso en el tratamiento de la úlcera péptica y la úlcera duodenal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha mezcla de ácido hialurónico está en un intervalo de concentración de 0,5 mg/ml a 10 mg/ml.
- 15 **4.** Una mezcla de ácido hialurónico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha mezcla hialurónica está formulada como un comprimido, una solución oral o una solución inyectable endoscópica.
- 5.** Una mezcla de ácido hialurónico para uso en el tratamiento de la úlcera péptica y la úlcera duodenal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha mezcla de ácido hialurónico se usa de manera conjunta con un coagulante, antiácido, bloqueador H₂, bloqueador de la bomba de ión hidrógeno potasio o protector de la mucosa, como un adyuvante para potenciar el efecto del fármaco.
- 20 **6.** Una mezcla de ácido hialurónico para uso en el tratamiento de la úlcera péptica y la úlcera duodenal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho ácido hialurónico puede tratar y prevenir la úlcera péptica o la úlcera duodenal y la hemorragia.