

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 990 150**

51 Int. Cl.:

A61K 31/663 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61M 5/178 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2017 PCT/IB2017/057685**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2018 WO18104879**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2017 E 17825933 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024 EP 3551190**

54 Título: **Uso de clodronato de sodio para el tratamiento de la artrosis**

30 Prioridad:

06.12.2016 IT 201600123773

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2024

73 Titular/es:

**ABIOPEN PHARMA S.P.A. (100.0%)
Via Meucci 36 - Loc. Ospedaletto
56121 Pisa, IT**

72 Inventor/es:

**NEGGIANI, FABIO y
TRACCIATTI, SILVIA**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

Observaciones:

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

ES 2 990 150 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

Uso de clodronato de sodio para el tratamiento de la artrosis

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a una composición farmacéutica para uso por vía intraarticular para el tratamiento de la artrosis (OA, por sus siglas en inglés) comprendiendo clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrónico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

Campo técnico

[0002] La artritis o artrosis (OA) es una enfermedad crónica, progresiva que afecta particularmente a las articulaciones más propensas al estrés mecánico, tales como las caderas y las rodillas. Cuando se produce esta condición, toda la articulación se ve afectada por una serie de procesos degradativos y reparativos que, en última instancia, alteran la anatomía y la función de la propia articulación al afectar a todos los componentes articulares, tales como cartílago, hueso subcondral y tejidos sinoviales. La afección "artrítica" es, por tanto, el resultado de un conjunto de interrelaciones entre factores sistémicos (por ejemplo, edad avanzada, obesidad) y factores locales (por ejemplo, traumas, uso excesivo) modulados a su vez por numerosos factores predisponentes a los que pueden sumarse acontecimientos infecciosos e inflamatorios de diversas etiologías.

15

20

[0003] En esta complejidad de acontecimientos se ha intentado, con el tiempo, intervenir terapéuticamente abordando y contrarrestando los procesos causales individuales y recurriendo a una variedad de enfoques terapéuticos diferentes, orientados prácticamente al tratamiento de los episodios inflamatorios y del dolor provocado, principalmente usando analgésicos, antiinflamatorios locales o sistémicos, o inyecciones intraarticulares de diversos fármacos tales como, por ejemplo, bisfosfonatos, ácido hialurónico, antraquinonas, sulfato de condroitina. La patente EP0203649, propiedad del Istituto Gentili, describe, por ejemplo, composiciones para su uso en la artrosis, para administración por vía intraarticular (i.a.) comprendiendo bifosfonatos, preferentemente clodronato de sodio. En particular, el documento describe preparaciones acuosas que contienen bifosfonatos en bajas concentraciones, variando de 100^{-1} a 10^{-6} M, con un pH comprendido entre 4,5 y 7,5, convertidas en isotónicas mediante cloruro sódico u otros excipientes similares. En particular, el documento describe el problema técnico relacionado con la estabilidad de estas preparaciones, resuelto gracias a la adición de aminoácidos, preferentemente glicina o lisina.

25

30

[0004] Las preparaciones descritas se formulan en un disolvente acuoso, listo para usar, o en forma de liofilizado para ser reconstituido en el disolvente en el momento de su uso. En todos los ejemplos citados, que se refieren a formulaciones que comprenden clodronato de sodio en dosis de 1 mg o 0,5 mcg, la glicina se utiliza como un agente estabilizador de la solución. Según las enseñanzas proporcionadas por el documento EP0203649, la posibilidad de formular soluciones de clodronato de sodio farmacéuticamente estables, de hecho, acondicionadas mediante la adición de estabilizantes para impedir la precipitación del clodronato, que también está marcado a las bajas concentraciones utilizadas en las preparaciones descritas.

35

40

[0005] La publicación de Cocco *et al.* (J. Biol. Res., Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1999, N. 11-12 - Vol. LXXV - Idelson - Nápoles) describe un estudio realizado en 20 pacientes con artrosis de la rodilla, tratados con un ciclo de inyecciones IA de clodronato de sodio a una dosis de 0,9 mg, durante un periodo total de 21 días, administradas específicamente los días 1, 3, 7, 10, 14 y 21. El estudio demostró un marcado efecto positivo del tratamiento descrito sobre los síntomas de dolor, en particular con referencia al dolor espontáneo y al dolor en movimiento y, particularmente, en correspondencia con la inyección realizada el día 3.

45

[0006] El estudio concluye con la necesidad de realizar ensayos clínicos para determinar los beneficios reales del tratamiento en comparación con las terapias tradicionales.

50

[0007] Cabe destacar, sin embargo, que el tratamiento indicado debe considerarse altamente invasivo en términos de cumplimiento, teniendo en cuenta el dolor de las inyecciones que, según el esquema de dosificación, deben administrarse al paciente hasta 6 veces en sólo 3 semanas.

55

[0008] Rossini Maurizio, "Effects of intra-articular clodronate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial", *Rheumatology International Clinical and Experimental Investigations*, vol. 35, n.º 2, 2014, páginas 255-263 describe un estudio para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del clodronato intraarticular (IA), para el tratamiento semanal de la artrosis.

60

[0009] De hecho, tal cual se desprende de los documentos mencionados, incluso hoy en día, el principal objetivo terapéutico en el tratamiento de la OA es el tratamiento y reducción de los síntomas de dolor que siempre acompañan a esta patología, y que hacen que la calidad de vida de los pacientes afectados sea crítica, un objetivo que se espera alcanzar mediante enfoques terapéuticos lo menos invasivos posibles.

65

[0010] Por lo tanto, la investigación está dirigida constantemente a identificar nuevos fármacos, o nuevas dosis y/o

esquemas terapéuticos de fármacos conocidos, que presenten una eficacia específica en el tratamiento de la OA, y en particular en el tratamiento de los síntomas de dolor de la OA, garantizando al mismo tiempo un elevado cumplimiento por parte del paciente.

- 5 [0011] Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar una nueva alternativa terapéutica para el tratamiento de la OA, y en particular para el tratamiento de los síntomas de dolor de la OA, que sea al mismo tiempo eficaz, segura y con un cumplimiento satisfactorio para el paciente.

SUMARIO

10 [0012] Los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que una composición farmacéutica que comprende de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo, podría utilizarse en el tratamiento de la artrosis (OA) mediante administración intraarticular como forma farmacéutica unitaria una vez al mes.

15 [0013] Dicha composición en una forma farmacéutica unitaria permitió el tratamiento de los síntomas de dolor de la artrosis (OA).

20 [0014] Con la presente invención, los inventores han demostrado un nuevo tipo de enfoque terapéutico para el tratamiento de la OA, y en particular de los síntomas de dolor de la OA, gracias a la posibilidad y eficacia comprobadas de la administración intraarticular de formas farmacéuticas unitarias que comprenden de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales del mismo, que se administrará mensualmente.

25 [0015] En una forma de realización preferida de la composición farmacéutica para el uso de la invención, dicha composición administrada en una forma farmacéutica unitaria comprende preferentemente de 5 a 20 mg, más preferentemente de 8 a 20 mg, de clodronato de sodio o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales del mismo, y opcionalmente excipientes adecuados farmacológicamente aceptables.

30 [0016] En una forma de realización preferida adicional, dicha composición farmacéutica para su uso en una forma farmacéutica unitaria comprende de 30 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales del mismo, y excipientes adecuados. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento monodosis consistente en un recipiente seleccionado del grupo que consiste en un vial, un frasco, una carpule, o una jeringa precargada, y una composición contenida en dicho recipiente y comprendiendo de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales del mismo, y opcionalmente excipientes farmacológicamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la artrosis, en donde dicho medicamento se administra por vía intraarticular una vez al mes.

35 [0017] El medicamento monodosis para uso de la invención se administra intraarticularmente en una forma farmacéutica unitaria una vez al mes.

40 [0018] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende de 1 a 4, preferentemente de 1 a 2, aún más preferentemente 1 medicamento monodosis que consiste en un recipiente seleccionado del grupo que consiste en un vial, un frasco, una carpule, o jeringa precargada, y una composición contenida en dicho recipiente y que comprende una forma farmacéutica unitaria de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o dosis equivalentes del correspondiente ácido clodrócnico, u otras sales del mismo, y opcionalmente excipientes farmacológicamente aceptables adecuados para su uso en el tratamiento de la artrosis. El kit de la invención comprende, por tanto, medicamentos de un solo uso para su uso en el tratamiento de la artrosis para administración intraarticular una vez al mes.

45 [0019] Los inventores han demostrado también que dichas composiciones para su uso en el tratamiento de la artrosis, que tienen una alta concentración de clodronato de sodio, resultan ser particularmente estables en solución acuosa, si son formuladas para obtener valores de osmolalidad comprendidos entre 380 y 420 mOsm/Kg, preferentemente entre 385 y 415 mOsm/Kg.

50 [0020] En otro aspecto, por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la artrosis en forma de solución acuosa que comprende de 5 a 40 mg/ml de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente del correspondiente ácido clodrócnico u otras sales del mismo, y excipientes adecuados, dicha composición teniendo valores de osmolalidad en el intervalo de 380 a 420 mOsm/Kg, preferentemente de 385 a 415 mOsm/Kg, en donde dicha composición está en una forma farmacéutica unitaria administrada intraarticularmente una vez al mes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

55 [0021] Las características y las ventajas de la presente invención se desprenderán de la siguiente descripción detallada, a partir de las formas de realización proporcionadas como ejemplos ilustrativos y no limitativos, y de las figuras adjuntas en donde:

- 5 - la Figura 1, que no es parte de la presente invención, muestra los resultados de eficacia obtenidos, expresados como el valor medio de la diferencia en el tamaño del edema presente en las dos rodillas de rata inflamadas, tras el tratamiento semanal con clodronato de sodio en las concentraciones de 2, 10, 20, 30 y 40 mg/ml, en los 8 grupos de observación;
- la Figura 2, que no es parte de la presente invención, muestra los resultados de eficacia obtenidos, expresados como el valor medio de la concentración de CTX-I (en pg/ml) en el suero, tras el tratamiento semanal con clodronato de sodio en las concentraciones de 2, 10, 20, 30 y 40 mg/ml, en los 7 grupos de observación;
- 10 - la Figura 3, que no es parte de la presente invención, muestra los resultados de eficacia obtenidos, expresados como el valor medio de la concentración de CTX-II (en pg/ml) en el suero, tras el tratamiento semanal con clodronato de sodio en las concentraciones de 2, 10, 20, 30 y 40 mg/ml, en los 7 grupos de observación;
- la Figura 4, que no es parte de la presente invención, muestra los resultados de eficacia obtenidos, expresados como el valor medio de la concentración de COMP (en ng/ml) en el suero, tras el tratamiento semanal con clodronato de sodio en las concentraciones de 2, 10, 20, 30 y 40 mg/ml, en los 7 grupos de observación;
- 15 - la Figura 5 muestra los resultados obtenidos, expresados como Índice de Mankin, en el experimento realizado en ratas con OA tras el tratamiento mensual con clodronato de sodio en la concentración de 8 y 12 mg/ml;
- la Figura 6 muestra los resultados obtenidos, expresados como el valor del área del cartílago, en la experimentación realizada en ratas con OA tras el tratamiento mensual con clodronato de sodio en la concentración de 8 y 12 mg/ml.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 **[0022]** Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la artrosis (OA), en donde dicha composición comprende de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y en donde dicha composición se administra intraarticularmente en una forma farmacéutica unitaria una vez al mes.

30 **[0023]** Para los fines de la presente invención, está previsto que el término "clodronato de sodio, o ácido clodrócnico, u otras sales del mismo" incluya todas sus formas polimórficas, tanto amorfas como cristalinas, y cocrystalinas, así como formas anhidras, hidratadas y solvatadas.

[0024] Preferentemente, la composición para su uso en el tratamiento de la artrosis (OA) de la invención está dirigida al tratamiento de los síntomas de dolor de la artrosis (OA).

35 **[0025]** En una forma de realización preferida de la composición farmacéutica para el uso de la invención, dicha composición, administrada en una forma farmacéutica unitaria, comprende preferentemente de 5 a 20 mg, más preferentemente de 8 a 20 mg, de clodronato de sodio o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales del mismo, y opcionalmente excipientes adecuados farmacológicamente aceptables.

40 **[0026]** En una forma de realización preferida adicional, dicha composición farmacéutica para el uso de la invención en una forma farmacéutica unitaria comprende de 30 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales del mismo. Preferentemente, dicho clodronato de sodio en todas las formas de realización está en forma de tetrahidrato. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración intraarticular son, por ejemplo, reguladores de pH, reguladores isotónicos, estabilizantes, agentes quelantes, agentes conservantes y antioxidantes.

50 **[0027]** Los reguladores de pH preferidos son el ácido cítrico, citrato de sodio, acetato de sodio, ácido bórico, borato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido fosfórico y sales de los mismos, aún más preferentemente ácido cítrico y citrato de sodio (tampón citrato), y bicarbonato de sodio. Entre los reguladores isotónicos, se prefieren cloruro de sodio o dextrosa.

[0028] Entre los estabilizadores, se prefieren manitol, dextrano, o mezclas de los mismos.

55 **[0029]** Entre los agentes quelantes, se prefieren EDTA o una sal del mismo, tal como EDTA sódico.

[0030] Entre los antioxidantes, se prefieren metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de sodio, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico y ascorbato de sodio.

60 **[0031]** Entre los agentes conservantes, se prefieren alcohol bencílico, metilparabeno y propilparabeno.

[0032] En una forma de realización preferida, dicha composición farmacéutica para uso comprende clodronato de sodio, bicarbonato de sodio y cloruro de sodio.

65 **[0033]** En una forma de realización preferida adicional, dicha composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria comprende de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o dosis equivalentes del ácido clodrócnico correspondiente, u otras sales del mismo, bicarbonato de sodio, tampón citrato y cloruro de sodio.

[0034] La composición para el uso de la invención se administra intraarticularmente en forma farmacéutica unitaria una vez al mes.

5 **[0035]** Preferentemente, la composición de la invención está en forma de solución acuosa en un volumen global de 1 a 3 ml, preferentemente en un volumen global de aproximadamente 1 ml. Aún más preferentemente, dicha composición en forma de solución acuosa tiene un valor de pH de 3,5 a 5,5, preferentemente de 4,0 a 5,0, aún más preferentemente de 4,3 a 4,7. Todas las composiciones farmacéuticas para los usos descritos anteriormente pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica en relación con la vía de administración específica.

10

[0036] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento de dosis única.

[0037] Para los fines de la presente invención, medicamento monodosis se refiere a un recipiente seleccionado del grupo que consiste en un vial, un frasco, una carpule y una jeringa precargada, que contiene una composición que comprende una forma farmacéutica unitaria de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrónico, u otras sales del mismo, y opcionalmente excipientes farmacológicamente aceptables, en donde dicho medicamento se administra por vía intraarticular una vez al mes.

15

[0038] El medicamento monodosis de la invención es para uso en el tratamiento de la artrosis (OA), se administra por vía intraarticular en una forma farmacéutica unitaria una vez al mes.

20

[0039] La composición del medicamento monodosis de la invención, y contenida en el recipiente, se presenta, preferentemente, en forma de una solución acuosa lista para su uso. Más preferentemente, dicha solución acuosa tiene un volumen de 1 a 3 ml, preferentemente igual a aproximadamente 1 ml.

25

[0040] Aún más preferentemente, dicha solución acuosa es una solución acuosa lista para su uso que comprende de 30 a 40 mg de clodronato de sodio en un volumen de 1 ml.

30

[0041] Dicho medicamento se administra mensualmente.

[0042] Ya que el medicamento puede comprender la composición para el uso de la invención, todos los aspectos preferidos de la composición se prefieren también para el medicamento de un solo uso.

[0043] Por lo tanto, la invención se refiere a un medicamento monodosis para uso en el tratamiento de la artrosis, en donde dicho medicamento se administra por vía intraarticular una vez al mes.

35

[0044] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende de 1 a 4, preferentemente de 1 a 2, aún más preferentemente 1, medicamentos monodosis para el uso de la invención.

[0045] El kit de la invención es para uso en el tratamiento de la artrosis (OA), para lo cual contendrá un número de 1 a 4 medicamentos de un solo uso para la administración intraarticular del mismo medicamento una vez al mes. El kit de la invención puede contener ventajosamente un prospecto ilustrativo para el uso del medicamento, y por tanto de la composición de la invención.

40

[0046] Debe entenderse que todos los aspectos identificados como preferidos y ventajosos para la composición deben considerarse igualmente preferidos y ventajosos también para el kit que comprende dicho medicamento de un solo uso, es decir, un vial, un frasco, una carpule, o jeringa precargada, y respectivos usos de los mismos.

45

[0047] En un aspecto adicional, la invención se refiere, por último, a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la artrosis en forma de solución acuosa que comprende de 5 a 40 mg/ml de clodronato de sodio, o cantidades equivalentes de ácido clodrónico u otras sales del mismo, y excipientes adecuados, que tiene un valor de osmolalidad en el intervalo de 380 a 420 mOsm/Kg, preferentemente de 385 a 415 mOsm/Kg, en donde dicha composición está en una forma farmacéutica unitaria administrada intraarticularmente una vez al mes.

50

[0048] Los valores de osmolalidad se determinaron según la USP, capítulo 275 bajo el título "Osmolality and Osmolarity".

55

[0049] Entre los excipientes que pueden utilizarse para regular la osmolalidad en el intervalo específico de valores indicado, pueden usarse sustancias comúnmente conocidas como reguladores de la osmolalidad, adecuadas en particular para preparaciones inyectables, tal como, por ejemplo, dextrosa, manitol y cloruro de sodio, preferentemente cloruro de sodio.

60

[0050] A continuación, se dan ejemplos de formas de realización de la presente invención a modo de ejemplo no limitativo.

65

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (no forma parte de la invención)

5 [0051] Este estudio tenía por objeto demostrar la eficacia en el tratamiento de la OA de la administración de dosis elevadas de clodronato de sodio, concretamente hasta valores de 40 mg/ml por cada administración única.

[0052] Como un modelo experimental de inducción de OA, se utilizó uno que implicaba la administración intraarticular de MIA (yodoacetato monosódico).

10 [0053] La inyección IA de MIA crea un modelo de inflamación aguda que permite estudiar la degradación del cartílago y el dolor articular.

15 [0054] Las ratas se anestesiaron con una mezcla gaseosa de isoflurano y oxígeno, y se mantuvieron en una posición supina. Una vez identificado el ligamento infrapatelar mediante el tacto, se realizó una única inyección intraarticular de yodoacetato monosódico (MIA) en la rodilla derecha, después de haber afeitado la piel de la zona, manteniendo la articulación ligeramente flexionada. La cantidad de MIA inyectada fue igual a 1 mg disuelto en 50 µl de solución salina, que tiene un pH de aproximadamente 4,5, según medido justo antes de la administración. En cambio, la articulación de la rodilla izquierda se inyectó con 50 µl de solución salina sola, lo que representó el control interno.

20 [0055] El tratamiento consistió en 4 administraciones semanales de clodronato de sodio, seguidas de una semana de seguimiento.

25 [0056] El estudio incluía 8 grupos de tratamiento, cada uno consistiendo en 10 ratas macho Sprague Dawley, concretamente cinco grupos de tratamiento consistiendo en ratas con OA, en los que se probaron las dosis de clodronato de 2, 10, 20, 30 y 40 mg/ml, correspondientes a 0,1, 0,5, 1, 1,5 y 2 mg/rata, y los tres grupos restantes representados por ratas con OA no tratadas, ratas de simulación operadas, pero no tratadas, y ratas que recibieron la administración solamente de placebo a pH 4,5.

30 [0057] Las soluciones inyectadas tenían la siguiente composición:

| Dosis | Cantidad pesada de clodronato de sodio (número de lote: 1209000044) | Dilución |
|----------|---|--|
| Placebo | / | <ul style="list-style-type: none"> • 4,5 ml de solución salina + 0,500 ml de bicarbonato de sodio al 1 % + 0,058 ml de HCl al 1 N |
| 2 mg/ml | 10 mg | <ul style="list-style-type: none"> • 3,980 ml de solución salina • 0,020 ml de bicarbonato de sodio al 1 % |
| 10 mg/ml | 12,5 mg | <ul style="list-style-type: none"> • 0,974 ml de solución salina • 0,026 ml de bicarbonato de sodio al 1 % |
| 20 mg/ml | 25 mg | <ul style="list-style-type: none"> • 0,950 ml de solución salina • 0,050 ml de bicarbonato de sodio al 1 % |
| 30 mg/ml | 37,5 mg | <ul style="list-style-type: none"> • 0,922 ml de solución salina • 0,078 ml de bicarbonato de sodio al 1 % |
| 40 mg/ml | 50 mg | <ul style="list-style-type: none"> • 0,895 ml de solución salina • 0,105 ml de bicarbonato de sodio al 1 % |

[0058] La cantidad de clodronato de sodio que debía pesarse se corrigió mediante un factor multiplicador de 1,25 vinculado a la hidratación de la molécula.

35 [0059] Durante el período de tratamiento, los animales fueron controlados periódicamente en relación con el aumento de la masa corporal, la ingesta de alimentos y el estado general de salud. Se realizaron análisis clínicos y hematológicos al final del estudio. Se investigaron la diferencia entre el tamaño del edema en las dos rodillas inflamadas para todos los grupos de observación, la concentración sérica final de CTX-I (telopéptido C del colágeno de tipo I), como marcador de la renovación ósea, y la concentración sérica final de CTX-II (telopéptido C del colágeno de tipo II), como marcador de la renovación del cartílago.

40

[0060] *Resultados - Evaluación de la diferencia de tamaño del edema entre las rodillas derecha e izquierda.*

[0061] La medición de la diferencia de tamaño del edema de rodilla derecha e izquierda (indicada con D y expresada

en mm) se realizó en ratas anestesiadas, utilizando un calibre digital (Digi-max slide caliper W/LCD readout Sigma Aldrich).

[0062] La Tabla 1 muestra los valores medios obtenidos para cada grupo de observación.

5

Tabla 1.

| Grupo de tratamiento | D, Valor medio (mm) ± EEM |
|--|---------------------------|
| OA (no tratado) | 0,64 ± 0,091 |
| Placebo OA | 0,65 ± 0,069 |
| Clodronato de sodio - 2 mg/ml, *p= 0,0117 | 0,37 ± 0,067 |
| Clodronato de sodio - 10 mg/ml, *p= 0,0004 | 0,28 ± 0,063 |
| Clodronato de sodio - 20 mg/ml, *p= 0,0002 | 0,27 ± 0,047 |
| Clodronato de sodio - 30 mg/ml, *p< 0,0001 | 0,11 ± 0,043 |
| Clodronato de sodio - 40 mg/ml, p= 0,0004 | 0,28 ± 0,033 |
| Simulación (no tratado), *p= 0,0013 | 0,31 ± 0,041 |

[0063] La Figura 1 muestra el gráfico de los valores de la Tabla 1.

10 **[0064]** Como se puede apreciar, se pudo comprobar una eficacia notable y estadísticamente significativa del principio activo en la reducción del edema, en todas las concentraciones probadas, en todos los grupos de observación sometidos a tratamiento con clodronato de sodio. Se observó, en particular, un resultado particularmente sorprendente, en la reducción del edema en el grupo tratado con soluciones que comprendían 30 mg/ml de clodronato de sodio. Por tanto, estos resultados demuestran la eficacia de una administración semanal de composiciones que comprenden desde 2 hasta 40 mg/ml de clodronato de sodio en el tratamiento de la OA.

15

[0065] El tratamiento semanal con clodronato de sodio a una concentración de 30 mg/ml fue particularmente eficaz.

Resultados - Evaluación del valor de concentración sérica final de CTX-I

20

[0066] Considerando que el CTX-I (telopéptido C del colágeno tipo I) es un marcador de la renovación ósea y sus niveles de concentración son proporcionales a la actividad osteoclástica, la medición del valor de la concentración sérica final de CTX-I es una medida de la eficacia del tratamiento. Por lo tanto, cuanto mayor es el valor de CTX-I, mayor es la actividad de degradación ósea en curso, lo que indica que la terapia fue menos eficaz, ya que, obviamente, no permitió reducir la actividad osteoclástica.

25

[0067] La Tabla 2 a continuación muestra los resultados, expresados como concentración de CTX-I en pg/ml, en los 7 grupos de tratamiento en comparación con el grupo de ratas con OA no tratadas.

30

Tabla 2.

| | Valor de CTX-I (pg/ml) | EEM |
|---|------------------------|-------|
| OA (no tratado) | 5,08 | 0,043 |
| Placebo | 4,98 | 0,045 |
| Clodronato de sodio - 2 mg/ml | 4,77 | 0,044 |
| Clodronato de sodio - 10 mg/ml | 4,87 | 0,055 |
| Clodronato de sodio - 20 mg/ml | 4,6 | 0,103 |
| Clodronato de sodio - 30 mg/ml, *p< 0,0001 | 4,36 | 0,133 |
| Clodronato de sodio - 40 mg/ml, *p < 0,0001 | 4,16 | 0,075 |

[0068] La Figura 2 muestra el gráfico de los valores de la Tabla 2.

[0069] Tal cual es evidente, se pudo comprobar una notable eficacia del principio activo en la reducción de los niveles séricos de CTX-I, en todas las concentraciones probadas, en todos los grupos de observación sometidos a tratamiento con clodronato de sodio. Entre otras cosas, fue muy significativo también desde el punto de vista estadístico.

35

[0070] Otra observación notable es el hecho de que cabe suponer una tendencia de la eficacia dependiente de la dosis, al menos por encima de 10 mg/ml, obteniéndose los mejores rendimientos en el caso de la administración de soluciones que comprenden 30 o 40 mg/ml de clodronato de sodio.

5 [0071] Por lo tanto, estos resultados demuestran la eficacia de una administración semanal de composiciones que comprenden de 10 a 40 mg/ml, y preferentemente está en el intervalo de 30 a 40 mg/ml, de clodronato de sodio en el tratamiento de la OA.

10 *Resultados - Evaluación del valor de concentración sérica final de CTX-II*

[0072] Considerando que el CTX-II (telopéptido C del colágeno tipo II) es un marcador de la renovación del cartílago y sus niveles de concentración son proporcionales a la actividad osteoclástica, la medición del valor de la concentración sérica final de CTX-II es una medida de la eficacia del tratamiento. Por lo tanto, cuanto mayor es el valor de CTX-II, mayor es la actividad de degradación ósea en curso, lo que indica que la terapia fue menos eficaz, ya que, obviamente, no permitió reducir la actividad osteoclástica.

15 [0073] La Tabla 3 a continuación muestra los resultados, expresados como concentración de CTX-II en pg/ml, en los 7 grupos de tratamiento en comparación con el grupo de ratas con OA no tratadas en el final del estudio.

20

Tabla 3.

| | Valor de CTX-II (pg/ml) | EEM |
|---------------------------------|-------------------------|-------|
| OA (no tratado) | 6,66 | 0,092 |
| Placebo | 7,01 | 0,091 |
| Clodronato (2 mg/ml) | 6,84 | 0,106 |
| Clodronato (10 mg/ml) | 6,48 | 0,108 |
| Clodronato (20 mg/ml) *p=0,0005 | 5,93 | 0,086 |
| Clodronato (30 mg/ml) *p<0,0001 | 5,67 | 0,074 |
| Clodronato (40 mg/ml) *p=0,0017 | 5,73 | 0,083 |

[0074] La Figura 3 muestra el gráfico de los valores de la Tabla 3.

25 [0075] Tal cual es evidente, se pudo comprobar una notable eficacia del principio activo en la reducción de los niveles séricos de CTX-II, en todas las concentraciones probadas, en todos los grupos de observación sometidos al tratamiento con clodronato de sodio. Entre otras cosas, los resultados obtenidos con todas las soluciones que tenían una concentración superior a 10 mg/ml resultaron ser altamente significativos también desde un punto de vista estadístico. Otra observación notable es el hecho de que también los resultados obtenidos de esta prueba con respecto

30 al parámetro de observación permiten suponer una tendencia de la eficacia dependiente de la dosis, ya partiendo de la solución que tiene 2 mg/ml de clodronato de sodio, con los mejores rendimientos obtenidos, también en este caso, con la administración de soluciones que comprenden 30 o 40 mg/ml de clodronato de sodio. Por lo tanto, estos resultados confirman la eficacia de una administración semanal de composiciones que comprenden de 10 a 40 mg/ml, y preferentemente está en el intervalo de 30 a 40 mg/ml, de clodronato de sodio en el tratamiento de la OA.

35 *Resultados - Evaluación del valor de concentración sérica final de COMP*

[0076] Considerando que la presencia de concentraciones elevadas de COMP en el suero es un indicio de la progresión de la enfermedad artrósica, la medición de la concentración sérica final de COMP (Proteína de la Matriz Oligomérica del Cartílago) es una medida de la eficacia del tratamiento.

40 [0077] De hecho, La COMP parece desempeñar un papel fundamental en la formación y estructura del cartílago articular, ya que tiene una función reguladora en el ensamblaje de las fibras de colágeno de tipo II y, junto con otras proteínas de la matriz, estabiliza la red de fibras de colágeno. En el curso de la artrosis, se encontró una mayor cantidad de esta proteína en la sangre, por lo tanto, una mayor concentración de COMP en el suero corresponde a un estadio

45 más avanzado de degeneración de la artrosis.

[0078] La Tabla 4 a continuación muestra los resultados, expresados como concentración de COMP en ng/ml, en los 7 grupos de tratamiento en comparación con el grupo de ratas con OA no tratadas.

50

Tabla 4.

| | Valor de COMP (ng/ml) | EEM |
|---------------------------------|-----------------------|-------|
| OA (no tratado) | 6,63 | 0,428 |
| Placebo | 7,29 | 0,64 |
| Clodronato (2 mg/ml) | 5,46 | 0,589 |
| Clodronato (10 mg/ml) | 5,52 | 0,549 |
| Clodronato (20 mg/ml) | 5,24 | 0,538 |
| Clodronato (30 mg/ml) | 4,9 | 0,579 |
| Clodronato (40 mg/ml) *p=0,0027 | 3,52 | 0,496 |

[0079] La Figura 4 muestra el gráfico de los valores de la Tabla 4.

5 **[0080]** Tal cual es evidente, se pudo comprobar una notable eficacia del principio activo en la reducción de los niveles séricos de COMP, en todas las concentraciones probadas, en todos los grupos de observación sometidos a tratamiento con clodronato de sodio.

10 **[0081]** En particular, el experimento alcanzó significación estadística en correspondencia con el tratamiento con soluciones comprendiendo clodronato de sodio a una concentración de 40 mg/ml, que resultó ser particularmente eficaz para reducir el parámetro de observación.

15 **[0082]** De nuevo, los valores obtenidos también en esta prueba muestran una tendencia de eficacia dependiente de la dosis para soluciones que comprenden concentraciones de al menos 10 mg/ml de clodronato de sodio, con los mejores rendimientos obtenidos también en este caso con la administración de soluciones que comprenden 30 o 40 mg/ml de clodronato de sodio, y particularmente en el caso de la solución que comprende 40 mg/ml.

20 **[0083]** Por lo tanto, estos resultados confirman también la eficacia de una administración semanal de composiciones que comprenden de 10 a 40 mg/ml de clodronato de sodio, y preferentemente en el intervalo de 30 a 40 mg/ml, en el tratamiento de la OA.

Ejemplo 2

25 **[0084]** En este estudio, se evaluó la eficacia de un tratamiento realizado mediante la administración mensual intraarticular de clodronato de sodio en ratas macho "Sprague Dawley" afectadas por OA. El tratamiento consistió en 4 dosis mensuales de clodronato de sodio, seguidas de un mes de seguimiento.

30 **[0085]** En el modelo experimental, la OA se indujo en ratas mediante la resección quirúrgica bilateral del ligamento cruzado anterior en ambas extremidades posteriores.

[0086] Un volumen de 50 µl de solución de tratamiento, que tiene un pH de aproximadamente 4,5, según medido justo antes de la administración, se inyectó en la cavidad intraarticular de cada rodilla.

35 **[0087]** El estudio incluía 5 grupos de tratamiento, cada uno de ellos compuesto por 10 ratas macho, concretamente dos grupos de tratamiento compuesto por ratas con OA, en los que se probaron dosis de clodronato de 8 y 12 mg/ml, correspondientes a 0,4 y 0,6 mg/rata, y los tres grupos restantes representados por ratas OA no tratadas, ratas de simulación operadas, pero no tratadas, y ratas que recibieron solamente placebo.

40 **[0088]** Las soluciones inyectadas tenían la siguiente composición:

- Dosis de 0 mg/ml de clodronato de sodio (placebo): 5,720 ml de solución salina + 0,280 ml de bicarbonato de sodio al 0,5 % + 18 µl de HCl a 1 N;
- Dosis de 8 mg/ml: 60 mg de clodronato de sodio disueltos en 5,760 ml de solución salina + 0,240 ml de bicarbonato de sodio al 0,5 %;
- 45 - Dosis de 12 mg/ml: 90 mg de clodronato de sodio disueltos en 5,640 ml de solución salina + 0,360 ml de bicarbonato de sodio al 0,5 %.

50 **[0089]** Durante el período de tratamiento, los animales fueron controlados periódicamente en relación con el aumento de la masa corporal, la ingesta de alimentos y el estado general de salud. Se realizaron análisis clínicos y hematológicos en el final del estudio. La calidad del cartílago se investigó mediante estudios histológicos según la metodología de Mankin, atribuyendo al cartílago observado valores que varían de 0 (cartílago normal) a 15 (cartílago gravemente dañado), así como evaluando el área del cartílago mediante mediciones histomorfométricas.

Resultados - Evaluación histopatológica

5 **[0090]** Los exámenes histológicos se realizaron en cortes de 5-7 µm de secciones frontales de la rodilla derecha, impregnadas en parafina, según el sistema de puntuación de Mankin modificado (Gerwin et al., Osteoarthritis and Cartilage 18 (2010) S24-S34; Kraus VB, et al. Osteoarthritis and Cartilage 18 (Suppl 3) (2010) S24-S34), teñidas con hematoxilina-eosina (H&E), Tricómico de Masson-Goldner (para la arquitectura celular) y con Tinción Verde Rápida de Safranina O (para la estructura del cartílago).

10 **[0091]** Según esta escala de evaluación, cuyos valores siempre están comprendidos entre 0 (cartílago normal) y 15 (cartílago gravemente dañado), los valores más bajos de este índice corresponden a un estado de mayor salud del cartílago.

15 **[0092]** La Tabla 5 muestra, para cada grupo de observación, los valores medios del índice de Mankin, evaluados según el procedimiento, asignando una puntuación a cada uno de los cinco parámetros de observación (es decir, estructura del cartílago articular, contenido de proteoglicanos, celularidad, integridad de la línea de calcificación (*tidemark*), y características adicionales, relacionadas con la presencia o ausencia de osteofitos y a su tamaño):

Tabla 5.

| Tratamiento | Valor medio ± EEM del Índice de Mankin |
|------------------------------|--|
| OA (no tratado) | 5,1 ± 0,623 |
| Placebo OA | 5,2 ± 0,327 |
| Clodronato de sodio 8 mg/ml | 4,9 ± 0,458 |
| Clodronato de sodio 12 mg/ml | 2,6 ± 0,618 |
| Simulación (no tratado) | 1,2 ± 0,389 |

20 **[0093]** La Figura 5 muestra el gráfico de los valores de la Tabla 5.

25 **[0094]** Tal cual es evidente, ambos grupos sometidos a tratamiento con clodronato de sodio presentaron un valor inferior del índice de Mankin, demostrando así el efecto positivo sobre el cartílago debido a la acción del clodronato. Este efecto resultó ser particularmente marcado con una dosis de 12 mg/ml.

30 **[0095]** Por tanto, estos resultados confirman la eficacia de una administración mensual de composiciones de clodronato, en dosis iguales a por lo menos 8 mg/ml. También se ha comprobado que la eficacia aumenta con el incremento de la concentración de clodronato de sodio utilizada.

Resultados - Evaluación histomorfométrica del área del cartílago

35 **[0096]** Las mediciones histomorfométricas cuantitativas del área del cartílago se realizaron utilizando el software Image-Pro Plus 4.1 para Windows (Media Cybernetics, Maryland, EE. UU.). Las imágenes se examinaron con un microscopio Zeiss Axioskop (2,5X, luz=5) y una cámara JVC Color (TK-1280 E).

[0097] Los resultados obtenidos para cada grupo de observación se muestran en la Tabla 6 a continuación:

Tabla 6.

| Tratamiento | Área del cartílago Valor medio ± EEM |
|------------------------------|--------------------------------------|
| OA (no tratado) | 415 ± 171,0 |
| Placebo OA | 422 ± 136,3 |
| Clodronato de sodio 8 mg/ml | 486 ± 157,7 |
| Clodronato de sodio 12 mg/ml | 435 ± 125,9 |
| Simulación (no tratado) | 426 ± 55,2 |

40 **[0098]** La Figura 6 muestra el gráfico de los valores de la Tabla 6.

45 **[0099]** Tal cual es evidente, ambos grupos sometidos al tratamiento con clodronato de sodio presentaron un valor superior del área del cartílago, demostrando así el efecto positivo sobre el cartílago debido a la acción del clodronato. Este efecto resultó ser particularmente marcado con una dosis de 8 mg/ml.

[0100] Estos resultados confirman también la eficacia de una administración mensual de composiciones de clodronato, en dosis iguales al menos a 8 mg/ml.

5 Ejemplo 3

[0101] En este estudio se evaluó la farmacocinética del ¹⁴C-clodronato y la localización del compuesto marcado en la articulación de la rodilla tras una única inyección intraarticular de 0,1 mg de ¹⁴C-clodronato, administrado como solución acuosa en una concentración de 2 mg/ml, en modelos de rata simulados y de artrosis. Los parámetros farmacocinéticos del ¹⁴C-clodronato se determinaron midiendo la radiactividad de muestras de sangre recogidas en diferentes puntos temporales desde el momento de la inyección.

[0102] La localización del compuesto marcado en la articulación de la rodilla se determinó mediante radiografías de la pierna. El ajuste de las concentraciones de radiactividad, expresado en µCi/g, se realizó utilizando curvas patrón.

[0103] Este estudio demostró que, en el modelo de rata con artrosis, después de sólo 30 minutos de la inyección, la radiactividad ya estaba localizada principalmente sólo en el cartílago articular, con una concentración de aproximadamente 40 µCi/g en comparación con concentraciones, incluso inferiores a 1 µCi/g, encontradas tanto en la cavidad sinovial como en el hueso femoral y tibial. Además, a las pocas horas de la inyección, la concentración de ¹⁴C-clodronato en la sangre ya era muy modesta, prácticamente insignificante.

[0104] La radiactividad, concentrada por tanto casi exclusivamente en el cartílago, también mostró una disminución muy lenta a lo largo del tiempo; a partir de las 72 horas los valores tendieron a estabilizarse, y 168 horas después de la inyección (es decir, 7 días después de la inyección), fue posible encontrar un valor medio de radiactividad todavía igual a aproximadamente 25 µCi/g, es decir, todavía igual a más del 62 % del valor encontrado media hora después de la inyección.

La Tabla 7 muestra los valores de radiactividad medidos en el cartílago femoral y tibial de ratas con artrosis, expresados en µCi/g, en diferentes puntos temporales desde el momento de la inyección intraarticular de ¹⁴C-clodronato.

| | t=30 minutos | t=6 horas | t=24 horas | t=72 horas | t=168 horas |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Cartílago articular femoral | 42,649 ± 3,763 | 36,163 ± 4,315 | 34,712 ± 1,861 | 25,561 ± 0,984 | 28,020 ± 0,491 |
| Cartílago articular tibial | 36,935 ± 2,517 | 27,299 ± 3,897 | 27,840 ± 1,259 | 22,331 ± 3,953 | 21,165 ± 1,708 |

[0105] Los resultados de este estudio cinético confirmaron así la gran afinidad del clodronato por el cartílago, lo que dio lugar a tiempos de permanencia *in situ* bastante largos, incluso una semana después de la inyección, con concentraciones persistentemente elevadas de clodronato en el cartílago articular tanto femoral como tibial, confirmando así la justificación de una frecuencia de administración del fármaco de acuerdo con la reivindicación 1.

[0106] Además, alrededor de dos semanas después de la inyección, los datos en la Tabla 7, que pueden aproximarse matemáticamente mediante una curva exponencial de primer orden, señalaría una concentración de ¹⁴C-clodronato tanto en el cartílago femoral como en el tibial, expresada en µCi/g, siempre alrededor de un 40 % superior al valor medido en t=30 minutos, y en concreto, en relación con el cartílago articular femoral, dicha concentración residual de ¹⁴C-clodronato, expresada en µCi/g, sería igual a aproximadamente 18,92, es decir, igual a aproximadamente el 44,36 % del valor medido en t=30 minutos.

[0107] Sorprendentemente, a aproximadamente 1 mes después de la inyección, el valor residual de la concentración de ¹⁴C-clodronato en el cartílago seguiría siendo significativamente alto para ambos lugares de observación. En el caso concreto del cartílago articular femoral, dicho valor residual de la concentración de ¹⁴C-clodronato, expresado en µCi/g, seguiría siendo igual a aproximadamente 8,78 µCi/g, es decir, aún igual a aproximadamente el 24,27 % del valor medido en t=30 minutos, por lo que sigue siendo un valor residual muy importante.

[0108] Por lo tanto, estos datos proporcionan una prueba más de la posibilidad de utilizar el fármaco incluso con una frecuencia mensual.

[0109] Es evidente que el uso de composiciones en forma de forma farmacéutica unitaria de clodronato sódico, ácido clodrónico u otras sales de los mismos, y excipientes adecuados, administrados mensualmente por vía intraarticular, debe considerarse particularmente ventajoso, debido a su mayor aceptación por parte del paciente, dado el dolor intrínseco de tales inyecciones.

Ejemplo 4

[0110] Con el objetivo de determinar también las dosis máximas de clodronato administrables en una única inyección

intraarticular, se investigó en este estudio la tolerabilidad local de las inyecciones intraarticulares de clodronato de sodio, tras su administración repetida en la rodilla derecha de ratas macho y hembra Sprague Dawley.

5 **[0111]** Se sometieron grupos compuestos por 5 ratas macho y 5 ratas hembra cada uno a la administración intraarticular de soluciones acuosas que comprendían 4, 14 y 40 mg/ml de clodronato de sodio (correspondientes a dosis de 0,2, 0,7 y 2 mg/rata).

10 **[0112]** Cada animal recibió un total de 12 inyecciones intraarticulares de clodronato o placebo, administradas en 3 inyecciones por semana (los lunes, miércoles y viernes) durante 4 semanas consecutivas. Para el grupo de dosis alta y el grupo de control, también se facilitaron los grupos de control relativos con la misma numerosidad que los grupos principales.

15 **[0113]** Durante el período de tratamiento, los animales fueron controlados periódicamente en relación con el aumento de la masa corporal, la ingesta de alimentos y el estado general de salud.

[0114] Al final del estudio, no se registró mortalidad ni cambios conductuales o clínicos relacionados con el tratamiento con clodronato de sodio. El peso corporal y el consumo de alimentos fueron normales en todos los animales.

20 **[0115]** Al final del estudio, se realizaron análisis hematológicos, análisis químico-clínicos, análisis de orina y necropsias.

[0116] No se detectaron anomalías en el examen necrópsico, y los análisis hematológicos con el recuento diferencial de los leucocitos y los análisis de orina no mostraron alteraciones debidas al tratamiento.

25 **[0117]** En los machos sometidos a la dosis más alta, el clodronato de sodio sólo produjo un cuadro de sufrimiento hepático inicial caracterizado por un aumento significativo de los valores de ALP y ALT en suero, y en las hembras del mismo grupo un ligero sufrimiento renal con un aumento de la concentración sérica de electrolitos.

30 **[0118]** Por lo tanto, basándose en los resultados de este estudio, fue posible concluir razonablemente que la administración intraarticular repetida fue bien tolerada por las ratas, y que la dosis de 40 mg/ml era la Dosis Máxima Tolerada (DMT), la dosis intermedia de 14 mg/ml podría considerarse en su lugar la dosis de Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés).

35 **[0119]** El estudio confirmó así la posibilidad de administrar composiciones que comprenden hasta 40 mg/ml de clodronato de sodio en una sola dosis.

40 **[0120]** Gracias a los estudios realizados y descritos anteriormente, los inventores han descubierto, así, sorprendentemente que las formas farmacéuticas unitarias elevadas de clodronato de sodio, preferentemente entre 5 y 40 mg, resultaron ser particularmente eficaces para curar o tratar la OA, cuando se administran por vía intraarticular mensualmente.

[0121] Para los fines de la presente invención, dichas composiciones se administran, por lo tanto, mensualmente.

45 Ejemplo 5

[0122] Ciertas composiciones de la invención se prepararon en forma farmacéutica unitaria, en forma de una solución acuosa, para la administración mensual, que comprende clodronato de sodio en forma de tetrahidrato, cuyas composiciones cuali-cuantitativas y valores de pH, osmolalidad y densidad, se muestran en la Tabla 8 a continuación.

50

Tabla 8.

| Componente | Cantidad por forma farmacéutica unitaria (mg) | | | | |
|-----------------------------|--|------------|------------|------------|------------|
| | Clodronato de sodio (en forma de tetrahidrato) | 5,00 | 10,00 | 20,00 | 30,00 |
| 6,25 | | 12,50 | 25,00 | 37,50 | 50,00 |
| Excipientes | Cantidad por forma farmacéutica unitaria (mg) | | | | |
| Cloruro de sodio | 9,4 | 10,03 | 7,428 | 4,732 | 2,598 |
| Hidrogenocarbonato de sodio | 0,125 | 0,25 | 0,4 | 0,6 | 1 |
| Agua para inyección | hasta 1 ml | hasta 1 ml | hasta 1 ml | hasta 1 ml | hasta 1 ml |
| Parámetros | | | | | |

(continuación)

| Componente | Cantidad por forma farmacéutica unitaria (mg) | | | | |
|-----------------------|---|-------|-------|-------|-------|
| pH | 4,6 | 4,5 | 4,4 | 4,4 | 4,5 |
| Osmolalidad (mOsm/kg) | 395 | 400 | 388 | 408 | 413 |
| Densidad (g/ml) | 1,014 | 1,016 | 1,021 | 1,027 | 1,032 |

5 **[0123]** Tal cual se desprende de la tabla, todas las composiciones preparadas tenían valores de osmolalidad particularmente elevados. Las osmolalidades se determinaron con el osmómetro GONOTEC, modelo OSMOMAT 3000-D, número de serie 3000150264 de acuerdo con la USP, capítulo 785 bajo el título "Osmolality and Osmolarity".

10 **[0124]** Dichas formulaciones se sometieron a un estudio de estabilidad de acuerdo con las Guías ICH, en las tres condiciones específicas siguientes: 25 °C±2 °C/60 % HR±5 %HR (condiciones a largo plazo), 30 °C±2 °C/65 %HR±5 %HR (condiciones intermedias) y 40 °C±2 °C/75 %HR±5 %HR (condiciones aceleradas).

15 **[0125]** Después de 3 meses de acondicionamiento, se evaluaron los siguientes parámetros: el aspecto, color y claridad de la solución, pH, cantidad de materia particulada, concentración de clodronato de sodio, y concentración de cualquier fosfato y otros productos de degradación.

20 **[0126]** Se verificó que todos los parámetros medidos cumplían las especificaciones, incluso en condiciones de prueba aceleradas.

25 **[0127]** Por lo tanto, el estudio de estabilidad ha confirmado sorprendentemente la posibilidad de formular soluciones acuosas estables con una concentración elevada de clodronato de sodio, concretamente en concentraciones comprendidas entre 5 y 40 mg/ml, cuando dichas soluciones acuosas tienen valores de osmolalidad comprendidos entre 380 y 420 mOsm/Kg.

30 **[0128]** Las composiciones de la invención, en forma farmacéutica unitaria, comprendiendo clodronato de sodio en un intervalo de 5 a 40 mg/ml, y caracterizadas por una osmolalidad en el intervalo de 380 a 420 mOsm/kg, preferentemente, en el intervalo de 385 a 415 mOsm/kg, han demostrado ser estables y, por lo tanto, particularmente ventajosas para los fines de la invención.

35 **[0129]** Por lo tanto, los inventores han demostrado con la presente invención que un nuevo tipo de enfoque terapéutico para curar y tratar la OA, y en particular los síntomas de dolor de la OA, está actualmente disponible, gracias a la posibilidad y eficacia comprobadas de la administración por vía intraarticular de formas farmacéuticas unitarias que varían de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrónico u otras sales del mismo, y excipientes apropiados para ser administrados mensualmente.

40 **[0130]** Los inventores han demostrado también que dichas composiciones que tienen una alta concentración de clodronato de sodio son particularmente estables en solución acuosa, si son formuladas para obtener valores de osmolalidad comprendidos entre 380 y 420 mOsm/Kg, preferentemente entre 385 y 415 mOsm/Kg.

[0131] De acuerdo con la presente invención, es por lo tanto posible fabricar viales, frascos, carpules y jeringas monodosis precargadas con dichas composiciones, también en forma de una solución acuosa.

[0132] Dichos viales, frascos, carpules y jeringas monodosis precargadas, que contienen formas farmacéuticas unitarias del fármaco, pueden administrarse mensualmente por vía intraarticular, a los pacientes afectados por OA, en particular para el tratamiento de los síntomas del dolor. Preferentemente, dichos viales, frascos, carpules o jeringas precargadas pueden comercializarse en forma de kit comprendiéndolas en número de 1, 2 o 4.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición para su uso en el tratamiento de la artrosis (OA), en donde dicha composición comprende de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y en donde dicha composición está en una forma farmacéutica unitaria administrada intraarticularmente una vez al mes.
- 10 **2.** La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho tratamiento es el tratamiento de los síntomas de dolor de la artrosis (OA).
- 3.** La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha composición comprende de 5 a 20 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 **4.** La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha composición comprende de 8 a 20 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20 **5.** La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha composición comprende de 30 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 6.** La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho clodronato de sodio está en forma tetrahidratada.
- 25 **7.** La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha composición en forma farmacéutica unitaria está en forma de una solución acuosa.
- 8.** La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha composición en forma de una solución acuosa tiene un volumen de 1 a 3 ml, preferentemente igual a 1 ml.
- 30 **9.** La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde dicha composición en forma de una solución acuosa tiene un valor de pH de 3,5 a 5,5, preferentemente de 4,0 a 5,0, más preferentemente de 4,3 a 4,7.
- 35 **10.** Un medicamento monodosis que consiste en un recipiente seleccionado del grupo que consiste en un vial, un frasco, una carpule, y una jeringa precargada, y una composición contenida en dicho recipiente y comprendiendo de 5 a 40 mg de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la artrosis, en donde dicho medicamento se administra por vía intraarticular una vez al mes.
- 40 **11.** El medicamento monodosis para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición del medicamento monodosis está en forma de solución acuosa lista para su uso.
- 12.** El medicamento monodosis para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la solución acuosa tiene un volumen de 1 a 3 ml, preferentemente igual a 1 ml.
- 45 **13.** El medicamento monodosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la composición del medicamento monodosis está en forma de una solución acuosa lista para su uso que comprende de 30 a 40 mg de clodronato de sodio en un volumen de 1 ml.
- 50 **14.** Un kit comprendiendo de 1 a 4, preferentemente de 1 a 2, más preferentemente 1 medicamento monodosis para su uso en el tratamiento de la artrosis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.
- 15.** Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la artrosis en forma de una solución acuosa que comprende de 5 a 40 mg/ml de clodronato de sodio, o una cantidad equivalente de ácido clodrócnico, u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y excipientes adecuados, que tiene un valor de osmolalidad en el intervalo de 380 a 420 mOsm/Kg, preferentemente de 385 a 415 mOsm/Kg, en donde dicha composición está en una forma farmacéutica unitaria administrada intraarticularmente una vez al mes.
- 55 **16.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el excipiente adecuado es cloruro de sodio.
- 60

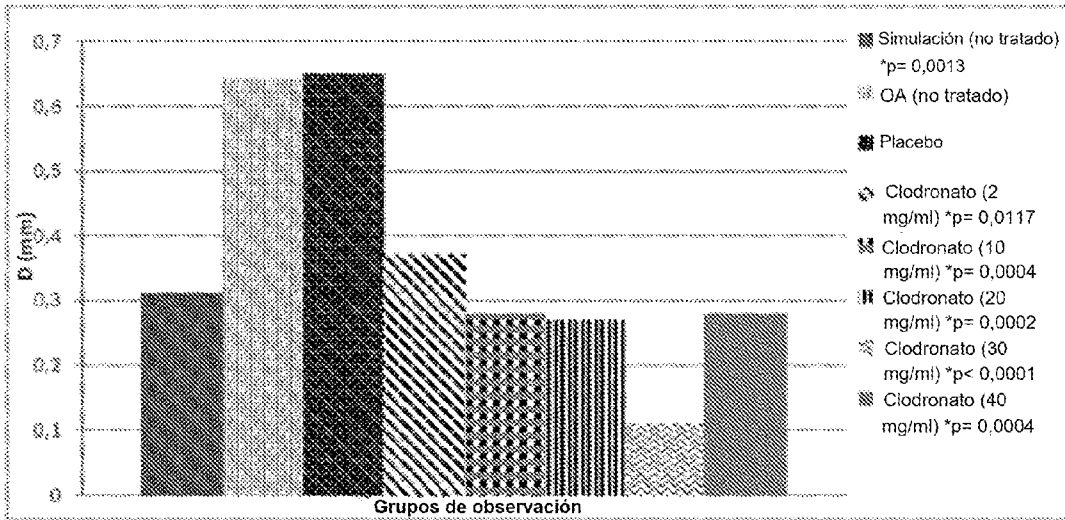


Figura 1

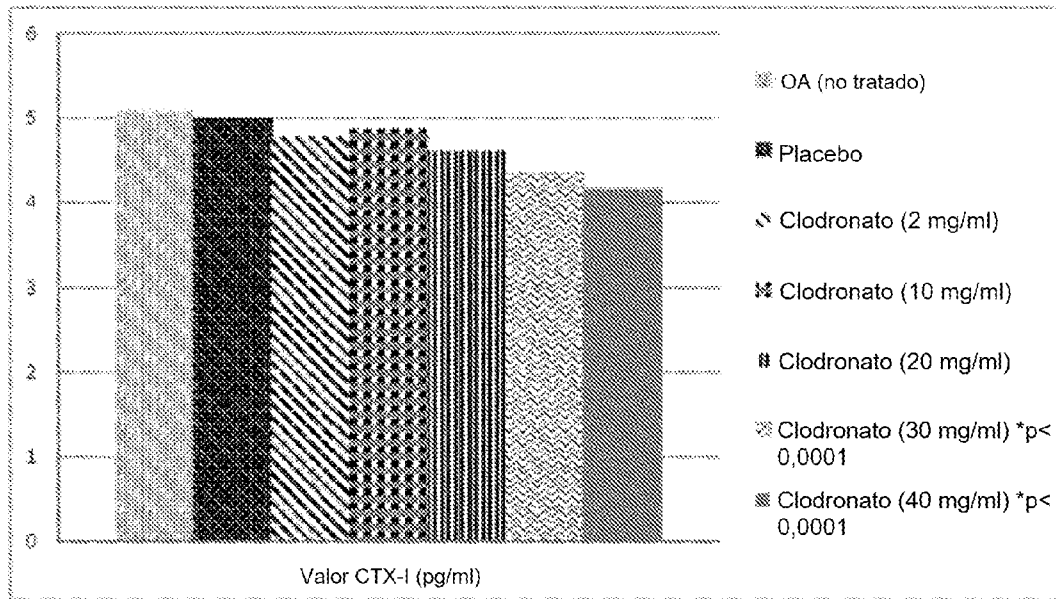


Figura 2

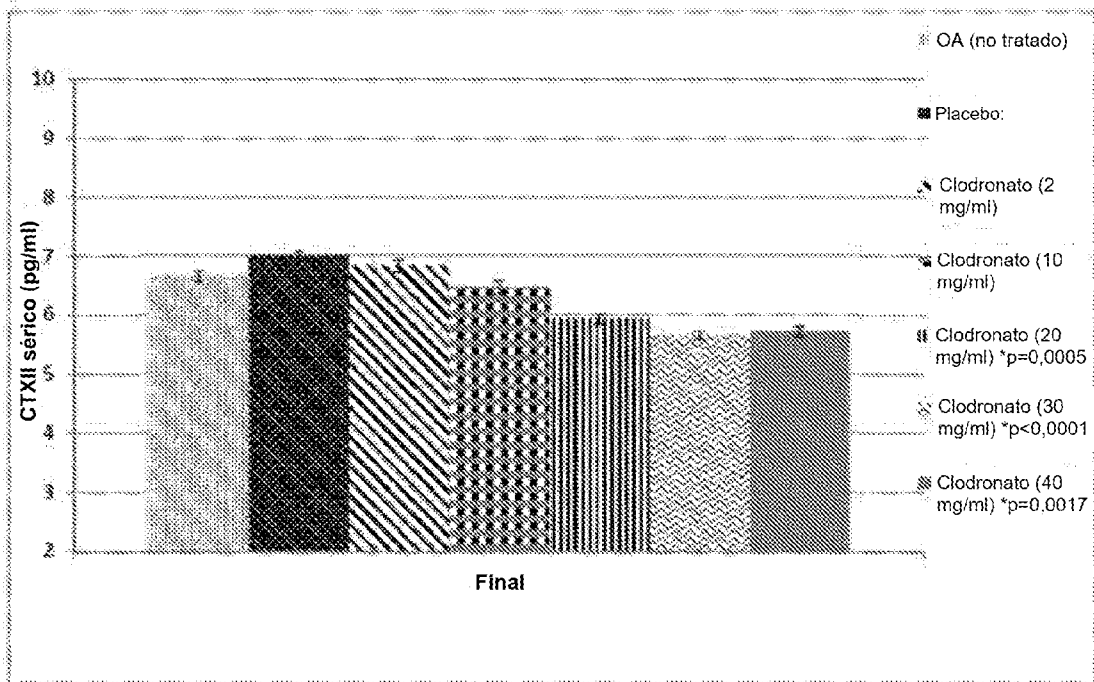


Figura 3

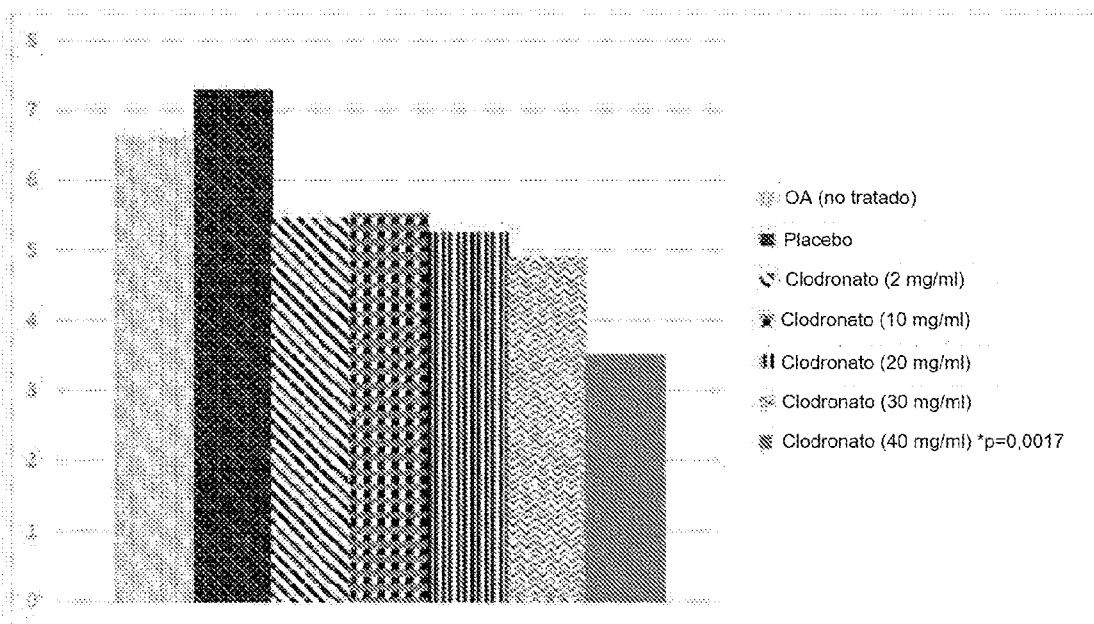


Figura 4

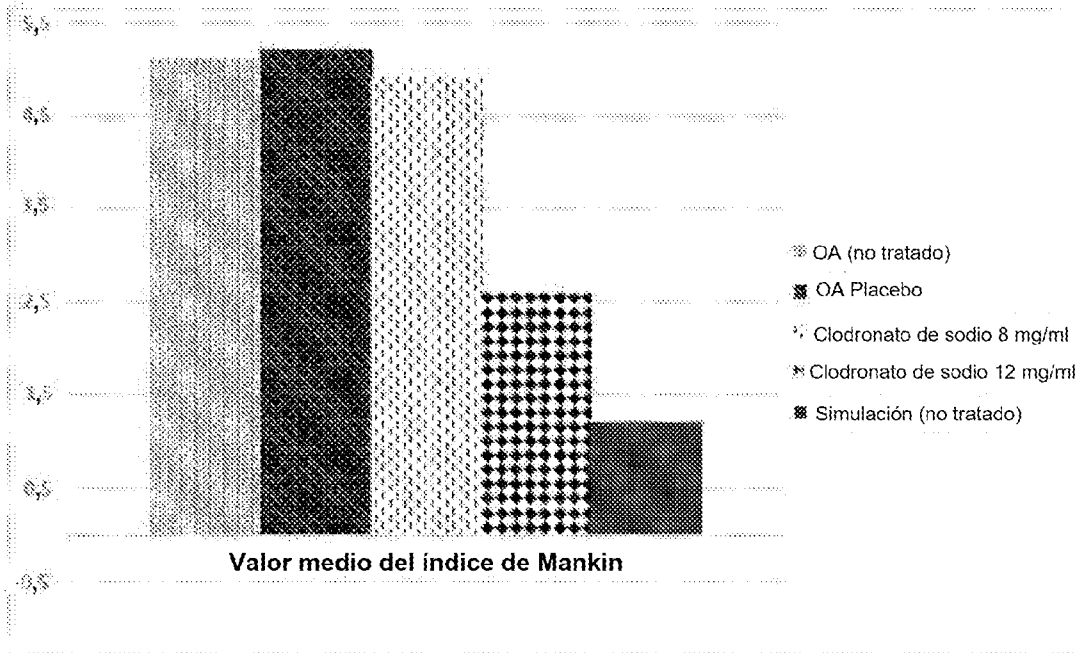


Figura 5

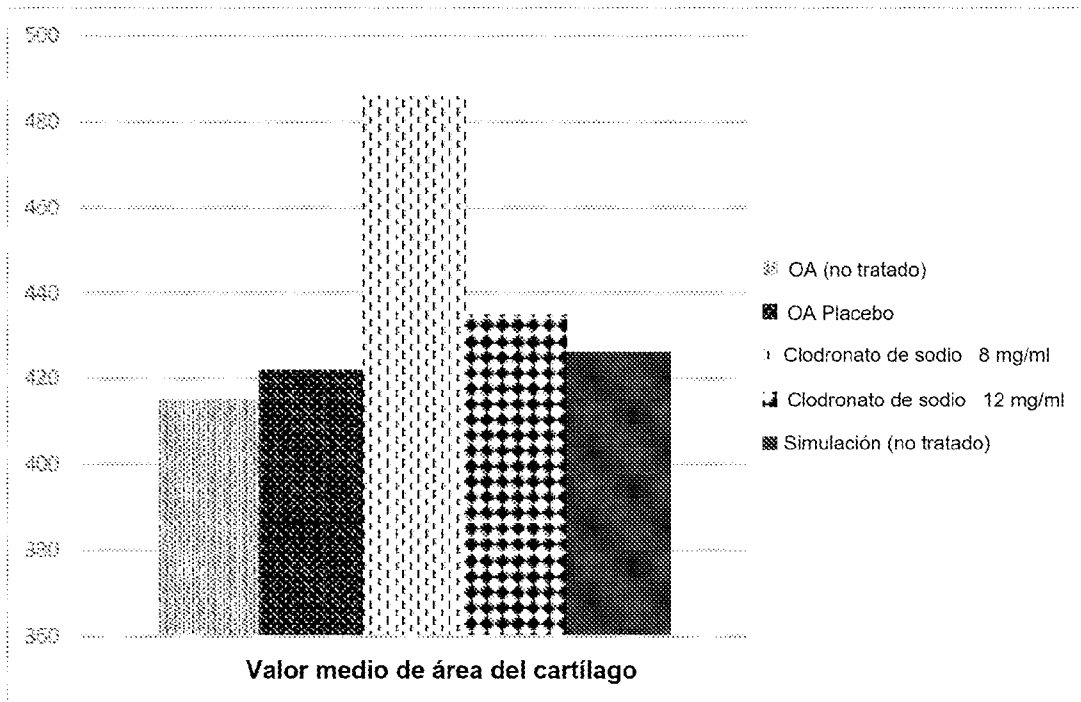


Figura 6