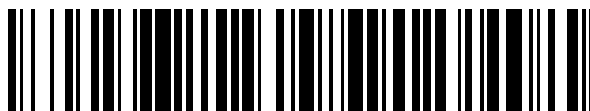


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 861**

51 Int. Cl.:
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08853047 .2**
96 Fecha de presentación: **10.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **222275**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN ANTAGONISTAS DE BRADIQUININA Y ÁCIDO HIALURÓNICO, Y USOS DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
23.11.2007 IT MI20072225

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2012

73 Titular/es:
**ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.
VIA WALTER TOBAGI, 8
20068 PESCHIERA BORROMEO, IT**

72 Inventor/es:
**MAGGI, Carlo, Alberto;
GIULIANI, Sandro y
QUARTARA, Laura**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 861 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen antagonistas de bradiquinina y ácido hialurónico, y usos de los mismos

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como ingredientes activos una mezcla de un polímero de ácido hialurónico con un antagonista del receptor B2 de bradiquinina. Se ha demostrado que dichas composiciones son especialmente eficaces en el tratamiento de enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como la osteoartritis utilizando inyecciones intraarticulares.

Estado de la técnica

10 La osteoartritis (OA), también conocida como enfermedad degenerativa articular, es un trastorno doloroso, progresivo y degenerativo de las articulaciones. Las principales características fisiopatológicas de la OA son la destrucción y la pérdida del cartílago articular, la hipertrofia, la inflamación de la membrana sinovial y la consiguiente inflamación de la articulación. Estos efectos producen síntomas tales como dolor, rigidez y pérdida de la función. La alta incidencia de OA en la población de edad avanzada, asociada con el aumento de la esperanza media de vida, indica que es probable que el número de pacientes afectados por este trastorno aumente considerablemente en el futuro cercano. Para los pacientes con OA, la reducción del dolor es muy importante para su calidad de vida.

15 Actualmente no existen medicamentos que detengan el progreso de esta enfermedad. Los tratamientos actuales están diseñados principalmente para reducir los síntomas de dolor y recuperar la función articular. El paracetamol y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se prescriben ampliamente para el tratamiento del dolor en la osteoartritis. Sin embargo, el uso a largo plazo de dichos fármacos puede estar acompañado de importantes efectos adversos, especialmente a nivel gastrointestinal (úlceras) y en términos de agregación plaquetaria. La inyección intraarticular de corticoides reduce la inflamación asociada y el dolor, pero su utilización es muy poco frecuente porque su efecto es de corta duración. Por consiguiente, existe una clara necesidad de nuevos agentes terapéuticos para reducir el dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis.

20 La bradiquinina (BK) es un miembro de las quininas, una familia de péptidos pequeños (8-11 aminoácidos) que derivan de precursores con alto peso molecular (quininógenos) tras el ataque de enzimas con actividad de peptidasa (calicreínas). La formación de quininas se activa en diversas circunstancias, que incluyen procesos inflamatorios, isquémicos e inmunitarios o infecciones bacterianas y virales.

25 Se han caracterizado farmacológicamente dos receptores de quininas: el receptor B1, que se expresa mínimamente en condiciones normales, pero cuya expresión es inducida por los estímulos anteriormente mencionados, y el receptor B2, que es expresado constitucionalmente por muchos tipos de células. La bradiquinina, a través de la estimulación del receptor B2, es uno de los mediadores más importantes de la inflamación y el dolor, y está involucrada en la liberación de mediadores proinflamatorios y responsables de la hiperalgesia.

Se ha demostrado que la bradiquinina (BK) participa en la fisiopatología de la OA en diversos niveles.

35 Desde hace tiempo se sabe que las quininas son liberadas en el líquido sinovial de los pacientes con OA. Por otra parte, en estos pacientes, se ha encontrado el receptor B2 en las células que recubren la cavidad sinovial, los fibroblastos y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

40 Muchos estudios con diversos modelos preclínicos indican que la BK, cuando se administra por vía intraarticular, induce la extravasación de plasma y la acumulación de neutrófilos en la membrana sinovial de la rata con más eficacia que otros mediadores de la inflamación tales como la sustancia P, la histamina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Por otra parte, la BK reduce el contenido de proteoglicanos en el cartílago de la articulación y genera la liberación de prostaglandinas en modelos murinos de OA.

Se ha demostrado que algunos antagonistas del receptor B2 de bradiquinina son eficaces en la inhibición de eventos inflamatorios e hiperalgesia en varios modelos animales de sinovitis.

45 Después de su liberación, la BK estimula y sensibiliza las fibras nerviosas sensoriales que inervan la cápsula articular.

50 La importancia clínica de la BK ha sido demostrada en un ensayo de fase II realizado en 58 pacientes con OA sintomática de la rodilla, en los que una sola administración intraarticular del antagonista del receptor B2 icatibant (90 µg/1 ml) redujo la intensidad de dolor en la rodilla en mayor grado que el placebo (55 pacientes). Sanofi-Aventis informó recientemente que en los pacientes con OA de la rodilla, la infiltración intraarticular de icatibant (3 inyecciones de 500 µg administradas con una semana de diferencia) induce una fuerte respuesta analgésica que tiene una duración de hasta 3 meses después del tratamiento, y este considerable efecto analgésico se obtiene sin efectos secundarios o con efectos secundarios insignificantes.

Se han descrito muchos antagonistas del receptor B2 de bradiquinina en la literatura.

El documento EP370453 describe algunos compuestos con una estructura peptídica que actúan como antagonistas de la bradiquinina, y dichos compuestos incluyen el que se define como icatibant. Icatibant también es el objeto de la patente EP1594520, en la que se da a conocer su uso en la profilaxis y el tratamiento de la osteoartritis.

5 El documento WO03103671 describe un grupo de antagonistas no peptídicos de bradiquinina muy potentes. Una selección de antagonistas particularmente potentes se informa en el documento WO2006040004, que incluye el compuesto MEN16132; también se ha demostrado que estos antagonistas son altamente eficaces en la profilaxis y el tratamiento de la osteoartritis, especialmente en los tratamientos intraarticulares de la rodilla.

10 El hialuronano (también conocido como ácido hialurónico o hialuronato) es un glicosaminoglicano no sulfatado que está ampliamente distribuido en los tejidos endotelial, conectivo, epitelial y nervioso. Es uno de los principales componentes de la matriz extracelular, y contribuye significativamente a la proliferación y migración celular. En promedio, una persona que pesa 70 kg tiene 15 g de ácido hialurónico en el cuerpo, de los cuales una tercera parte se intercambia (se degrada y se sintetiza) todos los días.

15 El hialuronano es uno de los principales componentes del líquido sinovial, y aumenta su viscosidad. Junto con la lubricina, es uno de los principales lubricantes de los componentes líquidos. El hialuronano es también un componente importante del cartílago de la articulación, donde está presente como el revestimiento de cada una de las células (condrocitos).

20 El hialuronano se ha utilizado desde hace tiempo para el tratamiento de la OA de la rodilla (Puhl W; Scharf P (1997) Ann Rheum Dis 56 (7): 637-640). Dicho tratamiento, conocido como viscosuplementación, consiste en una serie de inyecciones en la articulación de la rodilla, que están diseñadas para aumentar la viscosidad de los fluidos contenidos en la misma, lubricando y aportando soporte a la articulación, lo que por consiguiente produce un efecto analgésico. También se ha postulado que el hialuronano tiene un efecto favorable sobre la bioquímica de las células del cartílago. El primer producto de este tipo que se ha lanzado al mercado fue Hylan G-F 20 (Synvisc®), que ha sido comercializado por Genzyme desde 1998. La Agencia Europea del Medicamento (EMA), amplió la autorización de Hylan G-F 20 como tratamiento para el dolor de la OA de la cadera en 2002, y para el tobillo y el hombro en 2007. Otros productos en el mercado incluyen Ostenil® (TRB CHEMEDICA), Suplasyn® (MERCKLE RECORDATI) y GO-ON® (ROTTAPHARM).

25 Un metaanálisis de 18 ensayos clínicos aleatorizados ha confirmado los beneficios clínicos de Hylan G-F 20 y de esta clase de viscosuplementos, concluyendo que los viscosuplementos son superiores a un placebo y que muchos de ellos son más eficaces que los esteroides en el tratamiento del dolor asociado con la OA de la rodilla (Positive Synvisc Data publicado por Cochrane Collaboration Source, comunicado de prensa del 5 de mayo de 2005, Genzyme Corp).

30 Estructuralmente, el hialuronano es un polímero que consiste en unidades repetidas de disacáridos de N-acetilglucosamina y glucuronato de sodio. El que se utiliza para el tratamiento de la OA se extrae por lo general de crestas de gallo, y se pueden aislar fracciones de diferentes pesos moleculares medios, que varían desde 0,5 hasta 10 millones de daltons. El efecto de viscosuplementación varía, dependiendo del peso molecular y de la densidad (Gomis y col., Arthritis & Rheumatism, 2004, 50: 314-326).

Se han propuesto numerosos procedimientos para el tratamiento de la osteoartritis, incluyendo el uso de antagonistas de BK o el ácido hialurónico.

40 El documento WO03063799 también propone el uso de composiciones farmacéuticas que contienen una pluralidad de agentes condroprotectores, incluyendo inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP) (la bradiquinina inhibe la producción de MMP), pero no se hace mención del uso de ácido hialurónico.

No obstante, existe una necesidad insatisfecha de tratamientos eficaces para enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como la osteoartritis.

Descripción de la invención

45 Ahora se ha encontrado, sorprendentemente, que las composiciones farmacéuticas que contienen como ingredientes activos:

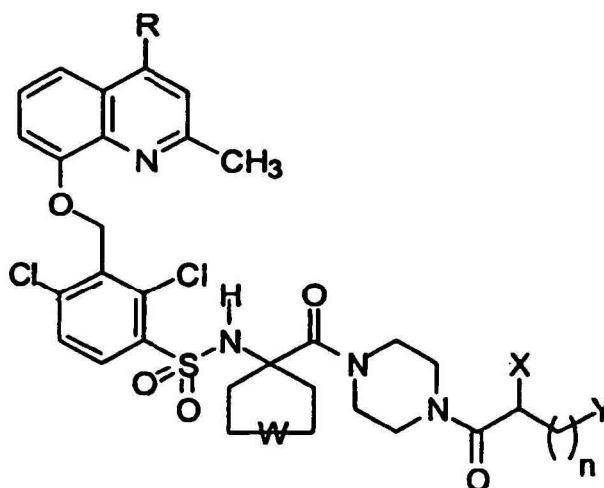
- a) ácido hialurónico
- b) un antagonista del receptor B2 de bradiquinina

50 muestran una eficacia sorprendente en el tratamiento de las enfermedades degenerativas de las articulaciones, tales como, pero no se limitan a, la osteoartritis.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un antagonista del receptor B2 de bradiquinina, siendo de preferencia los siguientes:

- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH (B10056),

- H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (B9430),
 - H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant),
 - 4-[2-[[[3-(3-Bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-il oximetil)-2,4-dicloro-fenil]-metil-carbamoil]-metil-carbamoil]-vinil]-N,N-dimetil-benzamida, (FR167344)
- 5
- 3-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-N-[[[2,4-dicloro-3-(2-metilquinolin-8-il oximetil)-fenil]-metil-carbamoil]-metil-acrilamida, (FR173657 o FK3657)
 - [3-(4-Carbamidoil-benzoilamino)-propil]-amida del ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-benceno sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico, (LF 160687, Anatibant)
- 10
- 4-(4-[1-[2,4-Dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolina-8-il oximetil)-benceno sulfonil]-pirrolidina-2-carbonil]-piperazina-1-carbonil)-benzamidina, (LF 160 335)
 - 2-[5-(4-Ciano-benzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolina-8-il oximetil)-fenil]-N-metil-acetamida, o uno de los compuestos que se describen en el documento WO2006/04004, que tienen la fórmula general (I)



(I)

- 15 en la que
- R es hidrógeno o metilo
 - W representa un enlace simple o un átomo de O
 - n = 3, 4
- 20
- X es hidrógeno o un grupo -NR₁R₂ amino en el que R₁ y R₂ pueden ser, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
 - Y es un amonio cuaternario (-NR₃R₄R₅)⁺A⁻ en el que R₃, R₄, R₅ pueden, ser independiente el uno del otro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo y A⁻ es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable;

sus sales, enantiómeros y mezclas enantioméricas farmacológicamente aceptables.

- 25 Para los fines de la presente invención, un ácido farmacéuticamente aceptable es un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, carbónico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfúrico, succínico, maleico, málico, malónico, cítrico, edético; en el que el anión lleva dos o más cargas negativas, A⁻ debe ser un valor fraccionario.

- 30 Entre los compuestos de fórmula general (I), el siguiente compuesto resulta particularmente de preferencia: (4-(S)-amino-5-(4-[4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetilquinolina-8-il oximetil)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carbonil]-piperazin-1-il)-5-oxo-pentil)-trimetil-amonio, en forma salificada con iones que derivan formalmente de un ácido

seleccionado de los ácidos clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfónico, succínico y edético; el cloruro diclorhidrato es el compuesto definido como MEN16132 (PM 871,5).

5 El ácido hialurónico usado tiene un peso molecular medio de entre 0,5 y 10 millones de daltons, y de preferencia entre 4 y 9 millones de daltons; resulta absolutamente de preferencia el ácido hialurónico con peso molecular medio de entre 5 y 8 millones daltons, tal como está o en las formas de sal de sodio o sal de potasio.

10 Las composiciones según la invención contienen una cantidad de antagonista de bradiquina por dosis de entre $5,7 \times 10^{-5}$ y $2,3 \times 10^{-2}$ mmoles (que, en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad aproximada de 0,05 a 20 mg), de preferencia entre $1,1 \times 10^{-4}$ y $1,1 \times 10^{-2}$ mmoles (que, en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad aproximada de 0,1 a 10 mg), y de más preferencia aún entre $2,9 \times 10^{-4}$ y $5,7 \times 10^{-3}$ mmoles (que, en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad aproximada de 0,25 a 5 mg).

Dichas composiciones también contienen ácido hialurónico en una cantidad de 1 a 100 mg, y de preferencia de 5 a 20 mg por dosis.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención también pueden contener uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Resultan de preferencia las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas para administración tópica, tales como disoluciones, cremas, geles o parches transdérmicos; en particular, formas adecuadas para inyección intraarticular o intrabursal, tales como disoluciones, y para aplicación transdérmica, tales como formas semisólidas como cremas o geles y parches transdérmicos. La forma farmacéutica también puede consistir en una forma en la que algunos o todos los componentes están en forma seca, posiblemente liofilizada, para ser reconstituida con una disolución acuosa u otro vehículo adecuado antes de su uso.

20

Dichas formulaciones pueden ser producidas por procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica utilizando excipientes tales como aglutinantes, disgregantes, cargas, estabilizantes, diluyentes y colorantes. También pueden incluir formas de liberación lenta o retardada fabricadas con polímeros adecuados conocidos en la tecnología farmacéutica.

25 Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como disolventes, conservantes tales como antioxidantes y/o agentes quelantes y antimicrobianos, reguladores de isotonicidad y sistemas de tampones resultan de preferencia para la preparación de formas líquidas adecuadas para uso inyectable.

El agua resulta de preferencia como disolvente, posiblemente con codisolventes tales como glicoles o polialcoholes como el etilenglicol.

30 También pueden utilizarse conservantes o agentes quelantes, siendo de preferencia el edetato de sodio y el metabisulfito de sodio, y antimicrobianos, siendo de preferencia el alcohol bencílico.

El cloruro de sodio o el manitol se utilizan particularmente de preferencia como reguladores de isotonicidad.

Los sistemas tamponadores de preferencia pueden ser el complejo de sales para el tampón de fosfato y citrato, de preferencia en la forma de sales de sodio o de potasio.

35 En la presente invención, en especial en la descripción de compuestos con una estructura peptídica, se han utilizado las siguientes abreviaturas para algunos aminoácidos no naturales: Nal = naftil-alanina; NmePhe = N-metilfenilalanina, Oic = ácido octahidroindol-2-carboxílico, Hyp = hidroxiprolina, Ig1 = ácido aminoindanocarboxílico, Cpg = ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, Tic = ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, F5F = pentafluorofenilalanina.

40 Los ejemplos típicos de formulaciones según la presente invención son:

1. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de entre 0,5 y 10 millones de daltons, 5-20 mg, MEN-16132 0,25-5 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), HCl 0,1 N c.s. para alcanzar pH 4,5, agua c.s. hasta 1 ml.

45 2. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de entre 0,5 y 10 millones de daltons, 5-20 mg, MEN-16132 0,25-5 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), HCl 0,1 N c.s. para alcanzar pH 6, agua c.s. hasta 1 ml.

3. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de entre 0,5 y 10 millones de daltons, 5-20 mg, MEN-16132 0,25-5 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), tampón fosfato (pH 6-8), agua c.s. hasta 1 ml.

50 4. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de entre 0,5 y 10 millones de daltons, 5-20 mg, MEN-16132 0,25-5 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), tampón citrato (pH 6-8), agua c.s. hasta 1 ml.

5. Preparación extemporánea obtenida por disolución de MEN-16132, 0,25-5 mg, en forma liofilizada, con una disolución de ácido hialurónico, sal de sodio (peso molecular medio de entre 0,5 y 10 millones de daltons, 5-20 mg), con tampón fosfato en disolución salina (NaCl al 0,9%), agua c.s. hasta 1 ml.

6. Ácido hialurónico, de sal de sodio, con un peso molecular medio de entre 0,5 y 10 millones de daltons, 5-20 mg, icatibant (peso molecular 1304,5) 0,37-6,5 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), tampón fosfato (pH 6-8), agua c.s. hasta 1 ml.

Las composiciones farmacéuticas según la invención son útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, traumáticas y degenerativas de las articulaciones tales como la osteoartritis y la osteoartritis post-traumática, la osteoartritis degenerativa (gonartritis, espondiloartritis); la espondilosis, la sinovitis, la tenosinovitis, la bursitis, las contusiones, los esguinces, las dislocaciones y subluxaciones, y en enfermedades de las articulaciones causadas por alteraciones del desarrollo, tales como la osteocondritis y la displasia.

La dosis puede variar según la edad y el estado general de salud del paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o el trastorno y la vía y el tipo de administración. En el caso de uso intraarticular en un paciente humano adulto, el uso de las composiciones farmacéuticas según la invención puede suponer una dosis semanal (en una sola administración) de antagonista de bradiquinina en cantidades de entre $2,9 \times 10^{-4}$ y $5,7 \times 10^{-3}$ mmoles (que, en el caso de MEN16132, corresponde aproximadamente a 0,25 a 5 mg) y entre 5 y 20 mg de ácido hialurónico.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle:

Ejemplo 1

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de 6 millones de daltons, 10 mg, MEN16132 0,5 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), HCl 0,1N c.s. hasta alcanzar pH 4,5, agua c.s. hasta 1 ml. La disolución se colocó en jeringas precargadas de 2,25 ml.

Ejemplo 2

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de 6 millones de daltons, 10 mg, MEN16132 0,5 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), que contenía tampón fosfato (Na_2HPO_4 0,16 mg, NaH_2PO_4 0,04 mg), agua c.s. hasta 1 ml. La disolución se colocó en jeringas precargadas de 2,25 ml.

Ejemplo 3

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de 6 millones de daltons, 10 mg, MEN16132 0,2 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), HCl 0,1N c.s. hasta alcanzar pH 4,5, agua c.s. hasta 1 ml. La disolución se colocó en jeringas precargadas de 2,25 ml.

Ejemplo 4

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de 6 millones de daltons, 10 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), que contenía tampón fosfato (Na_2HPO_4 0,16 mg, NaH_2PO_4 0,04 mg), agua c.s. hasta 1 ml. Se disolvió MEN16132, en forma liofilizada, con la disolución descrita anteriormente.

Ejemplo 5

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular medio de 6 millones de daltons, 10 mg, icatibant 0,5 mg, en disolución salina (NaCl al 0,9%), que contenía tampón fosfato (Na_2HPO_4 0,16 mg, NaH_2PO_4 0,04 mg), agua c.s. hasta 1 ml. La disolución se colocó en jeringas precargadas de 2,25 ml.

Actividad biológica

Se midió la actividad del MEN16132, el icatibant y del ácido hialurónico en un modelo experimental de osteoartritis inducida por inyección intraarticular de monoyodoacetato de sodio (MIA), que inhibe la glucólisis en los condrocitos, causando de esta manera daño y muerte a esas células con la consiguiente degeneración de la superficie de la articulación, de una manera muy similar a la osteoartritis humana.

Se inyectó el MIA (1 mg/25 μ l) en el espacio intraarticular de la rodilla derecha de la rata, mientras que se administraron 25 μ l de disolución salina a la rodilla izquierda como control interno.

La administración de MIA causa dolor, dificultad para caminar e incapacidad para soportar peso en la pata correspondiente a la rodilla tratada; por consiguiente el peso del cuerpo recae principalmente en la pata izquierda, en una medida directamente proporcional al dolor percibido. Este efecto persiste durante varias semanas. El desequilibrio del peso sobre las dos patas que soportan el peso del animal, evaluado de una forma no invasiva con la prueba de incapacidad, mide el dolor resultante del daño en las articulaciones (osteoartritis) inducido por MIA.

El propósito de esta prueba fue evaluar el efecto protector de los antagonistas del receptor B2 de la bradiquinina frente a la osteoartritis experimental, y establecer el efecto de la administración conjunta con ácido hialurónico.

Siete días después del tratamiento con MIA, se inyectaron los compuestos en estudio y se repitió la prueba varias veces para medir el efecto analgésico y su duración.

- 5 MEN16132 e icatibant, con la dosis de 3 µg/25 µl por vía intraarticular, redujeron el dolor causado por la osteoartritis en un 55% y en un 40% respectivamente; el efecto inhibitor máximo se observó tres días después de la administración de los compuestos. No se observó ningún aumento significativo en el efecto inhibitor con la dosis de 10 µg/25 µl por vía intraarticular. El efecto antinociceptivo se prolongó durante más de una semana con ambos compuestos.
- 10 La administración de ácido hialurónico (peso molecular 6 millones de daltons, 50 µg/25 µl por vía intraarticular) produjo un efecto antinociceptivo modesto, que redujo la respuesta de dolor en un 16%.
- 15 La administración conjunta de MEN16132 o icatibant con ácido hialurónico aumentó considerablemente la respuesta antinociceptiva en las ratas en las que se había inducido osteoartritis con MIA. MEN16132 o icatibant (3 µg/25 µl por vía intraarticular) y ácido hialurónico (50 µg/25 µl) redujeron el dolor, medido como el desequilibrio del peso corporal entre la pata tratada y la pata no tratada, en un 72% y un 65% respectivamente. Sobre la base de la observación directa de su actividad motora, el comportamiento motor de las ratas tratadas con MEN16132 o icatibant y ácido hialurónico no difirió del de los controles que no padecían osteoartritis. El efecto de los dos antagonistas del receptor B2 tras una única administración en asociación con ácido hialurónico también duró más tiempo, en algunos casos durante más de dos semanas.
- 20 Se llevaron a cabo pruebas morfológicas e histológicas para obtener más confirmación de la eficacia sorprendente de la asociación con el ácido hialurónico para reducir los síntomas y el daño causado por la osteoartritis. Catorce días después del tratamiento con la asociación de MEN16132 o icatibant y ácido hialurónico se observó una reducción sustancial (superior al 50%) en el daño presente en la superficie de la articulación de la rodilla, caracterizado por una pérdida reducida de condrocitos, de la matriz de glicosaminoglicanos y de la exposición del
- 25 hueso subarticular, con resultados muy superiores a los obtenidos tras la administración de únicamente antagonistas B2 o ácido hialurónico.
- 30 Por otra parte, la asociación resulta particularmente interesante desde el punto de vista de la aplicación, ya que los antagonistas del receptor B2 de quininas logran el efecto antinociceptivo lentamente pero con larga duración, mientras que el ácido hialurónico de alto peso molecular (6 millones de daltons) o una sal del mismo produce el máximo efecto a las pocas horas de su administración. La asociación dada a conocer en la presente invención es, por consiguiente, rápidamente eficaz y de larga duración debido al efecto complementario y potenciado de las dos clases de compuestos.

REIVINDICACIONES

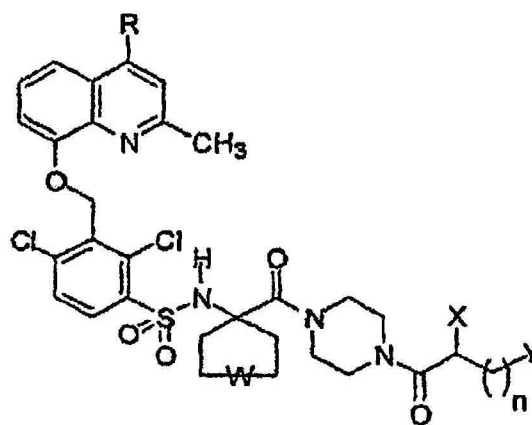
1.- Composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingredientes activos, una mezcla de:

- a) ácido hialurónico o sales del mismo seleccionadas de sales de sodio o de potasio
- b) un antagonista del receptor B2 de bradiquinina

5 junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en las que:

el ácido hialurónico está en forma de polímero con un PM medio de entre 0,5 y 10 millones de daltons, y el antagonista de bradiquinina se selecciona de:

- antagonistas del receptor B2, seleccionados del grupo de:
 - H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH
 - 10 ■ H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH
 - H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant)
 - 4-[2-[[[3-(3-Bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-il oximetil)-2,4-dicloro-fenil]-metil-carbamoil]-metil)-carbamoil]-vinil]-N,N-dimetil-benzamida,
 - 15 ■ 3-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-N-[[[2,4-dicloro-3-(2-metilquinolin-8-il oximetil)-fenil]-metil-carbamoil]-metil)-acrilamida,
 - [3-(4-Carbamidoil-benzoilamino)-propil]-amida del ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-benceno sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico, (Anatibant)
 - 4-(4-[1-[2,4-Dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolina-8-il oximetil)-benceno sulfonil]-pirrolidina-2-carbonil]-piperazina-1-carbonil)-benzamidina,
 - 20 ■ 2-[5-(4-Ciano-benzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolina-8-il oximetil)-fenil]-N-metil-acetamida,
- antagonistas del receptor B2, que tienen la fórmula general (I)



(I)

en la que

- 25 - R es hidrógeno o metilo
- W representa un enlace simple o un átomo de O
- n = 3, 4

- X es hidrógeno o un grupo -NR₁R₂ amino en el que R₁ y R₂ pueden ser, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,

- Y es un amonio cuaternario (-NR₃R₄R₅)+A- en el que R₃, R₄, R₅ pueden, ser independiente el uno del otro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo y A- es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable;

5

sus sales, enantiómeros y mezclas enantioméricas farmacológicamente aceptables.

2.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en la reivindicación 1, en las que el antagonista de bradiquinina es un antagonista del receptor B₂ de bradiquinina seleccionado de:

- icatibant, o

10

- un compuesto de fórmula general (I)

3.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en la reivindicación 1, en las que el antagonista de bradiquinina es el compuesto de fórmula general (I): (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetilquinolina-8-il oximetil)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carbonil}-piperazin-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amonio, en forma salificada con iones que derivan formalmente de un ácido seleccionado de los ácidos clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfónico, succínico y edético.

15

4.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en la reivindicación 3, en las que el compuesto (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetilquinolina-8-il oximetil)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carbonil}-piperazin-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amonio está en la forma de cloruro diclorhidrato (MEN16132).

20

5.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en las reivindicaciones 1 a 4, en las que la cantidad de ácido hialurónico por dosis es de 1 a 100 mg.

6.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en la reivindicación 5, en las que la cantidad de ácido hialurónico por dosis es de 5 a 20 mg.

7.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en las reivindicaciones 1 a 6, en las que el PM medio del ácido hialurónico varía entre 4 y 9 millones de daltons.

25

8.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en la reivindicación 7, en las que el PM medio del ácido hialurónico varía entre 5 y 8 millones de daltons.

9.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en las reivindicaciones 1 a 4, en las que cantidad de antagonista del receptor de bradiquinina es de entre $5,7 \times 10^{-5}$ y $2,3 \times 10^{-2}$ mmoles por dosis que, en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad de 0,05 a 20 mg por dosis.

30

10.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en la reivindicación 9, en las que cantidad de antagonista del receptor de bradiquinina es de entre $1,1 \times 10^{-4}$ y $1,1 \times 10^{-2}$ mmoles por dosis que, en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad de 0,1 a 10 mg por dosis.

35

11.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en la reivindicación 10, en las que cantidad de antagonista del receptor de bradiquinina es de entre $2,9 \times 10^{-4}$ y $5,7 \times 10^{-3}$ mmoles por dosis que, en el caso de MEN16132, corresponde aproximadamente a una cantidad de 0,25 a 5 mg por dosis.

12.- Composición farmacéutica según se reivindica en las reivindicaciones 1 a 11, en la forma de una disolución inyectable por vía intraarticular o intrabursal, o una forma transdérmica seleccionada de una crema, un gel o un parche.

40

13.- Composición farmacéutica según se reivindican en la reivindicación 12, en la que el antagonista de bradiquinina está en una forma sólida seleccionada de forma cristalina, amorfa o liofilizada, para disolver antes de su uso en una disolución que contiene ácido hialurónico para constituir la disolución inyectable por vía intraarticular o intrabursal.

14.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en las reivindicaciones 1 a 13, que también contienen un tampón seleccionado de fosfato o citrato.

45

15.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en las reivindicaciones 1 a 14, que también contienen cloruro de sodio como regulador de la isotonicidad.

16.- Composiciones farmacéuticas según se reivindican en las reivindicaciones 1 a 15, que también contienen edetato de sodio como conservante y agente quelante.

50

17.- El uso de ácido hialurónico en asociación con un antagonista del receptor B₂ de bradiquinina para la preparación de composiciones farmacéuticas según se reivindican en la reivindicación 1, para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, traumáticas y degenerativas de las articulaciones tales

como la osteoartritis y la osteoartritis post-traumática, la osteoartritis degenerativa (gonartritis, espondiloartritis), la espondilosis, la sinovitis, la tenosinovitis, la bursitis, las contusiones, los esguinces, las dislocaciones y subluxaciones, y en enfermedades de las articulaciones causadas por alteraciones del desarrollo, tales como la osteocondritis y la displasia.

- 5 18.- El uso, según se reivindica en la reivindicación 17, del antagonista de B2 de bradiquinina MEN16132 en asociación con ácido hialurónico para la preparación de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, traumáticas y degenerativas de las articulaciones tales como la osteoartritis y la osteoartritis post-traumática, la osteoartritis degenerativa (gonartritis, espondiloartritis), la espondilosis, la sinovitis, la tenosinovitis, la bursitis, las contusiones, los esguinces, las dislocaciones y subluxaciones, y en enfermedades de las articulaciones causadas por alteraciones del desarrollo, tales como la osteocondritis y la displasia.
- 10

19.- El uso, según se reivindica en la reivindicación 18, del antagonista de B2 de bradiquinina MEN16132 en asociación con ácido hialurónico para preparar composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de la osteoartritis y la osteoartritis post-traumática.