



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 018**

51 Int. Cl.:
A61K 31/728 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04761743 .6**
96 Fecha de presentación : **27.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1677806**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Procedimientos para el tratamiento de un esguince y una distensión agudos o debidos a una utilización excesiva utilizando ácido hialurónico.**

30 Prioridad: **09.10.2003 US 510684 P**

73 Titular/es: **Robert John Petrella**
87 Carriage Hill Drive
London, Ontario N5X 3W7, CA

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

72 Inventor/es: **Petrella, Robert John**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 317 018 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

Procedimientos para el tratamiento de un esguince y una distensión agudos o debidos a una utilización excesiva utilizando ácido hialurónico.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a las composiciones que comprenden ácido hialurónico para el tratamiento de los esguinces y de las distensiones en los animales y en el hombre.

Antecedentes de la invención

Cada año, millones de personas buscan tratamientos médicos para las lesiones agudas o por utilización excesiva de los ligamentos (esguinces), (o las lesiones) que afectan a las estructuras músculo-tendinosas (distensiones). Los esguinces pueden variar desde un primer grado (rotura ligera de los ligamentos), a un segundo grado (rotura más importante, con formación de coágulos sanguíneos y disfunción funcional moderada), o a un tercer grado (separación total del ligamento asociado con la pérdida funcional y la estabilidad mecánica). Los síntomas incluyen dolor, calor, eritema, hinchazón y pérdida funcional. Las terapias para el esguince se dirigen a disminuir la inflamación y el dolor. El tratamiento de los esguinces medios a moderados (primer y segundo grados) se lleva a cabo habitualmente en el (propio) hogar, con descanso, hielo, compresión y elevación (el tratamiento denominado DHCE, descanso con hielo-compresión-elevación), la utilización de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINE) que incluyen aspirina, ibuprofeno y naproxeno, o la inmovilización con diversos dispositivos que incluyen férulas o escayolas. Las lesiones más graves pueden requerir rigidez muscular antiálgica, entablillamiento o, incluso, estabilización quirúrgica. Las distensiones pueden provenir de una lesión traumática o de la utilización impropia o excesiva de una unidad músculo-tendinosa, que se caracteriza por dolor, hinchazón y dificultad para el movimiento cuando se utilizan los músculos afectados. El tratamiento incluye compresas frías o calientes, inmovilización, y/o la utilización de FAINE. Los esguinces o las distensiones pueden afectar cualquier estructura músculo-tendinosa o ligamentosa, e incluyen pero no se limitan a los ligamentos y tendones que se asocian con las siguientes estructuras y articulaciones: pies, aponeurosis plantar, tobillo, rodilla, estructura femoral-rotuliana, cadera, cintilla iliotibial, espalda, hombro, codo, muñeca, mano, maxilar y cuello.

El ácido hialurónico (en adelante, "AH"), también conocido como hialuronano, hialuronato o hialuronato sódico, es un glicosaminoglicano no sulfatado abundante que se encuentra en todos los tejidos articulares. El AH constituye un polisacárido lineal que se encuentra naturalmente y que se compone de unidades disacáridas de ácido D-glucurónico unidas β -1,4 a (β -1,3)-N-acetil-D-glucosamina. En su forma natural, AH existe como un polímero de alto peso molecular (aproximadamente 10^6 - 10^7 Da). En el líquido humano sinovial normal, el peso molecular de AH es del orden de aproximadamente $6-7 \times 10^6$ Da) y la concentración es de aproximadamente 2-4 mg/ml. El AH sintetizado por los sinoviocitos es responsable de las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial y juega un papel fundamental en el mantenimiento del estado trófico del cartílago. En las enfermedades articulares existe una reducción, tanto en el AH como en su peso molecular. Se descubrió que la inyección intraarticular de AH exógeno de alto peso molecular ($>5 \times 10^6$ Da) provocaba una mejora funcional en el hombre en la osteoartritis o en la artritis reumatoide (Maheu *et al.*, Int. J. Clin. Pract 56:804-813,2002; Matsuno *et al.*, Inflamm. Res.48:154-159,1999). Se necesitaron de tres a cinco inyecciones intraarticulares semanales para mejorar significativamente el dolor y el estado funcional de los pacientes con osteoartritis, perdurando el efecto, por lo menos, entre 6 meses y un año después de que cesara el tratamiento (Maheu *et al.*, Int. J. Clin. Pract. 56: 804-813,2002). Se creyó que la administración intraarticular de AH puede invertir la degradación de AH que se observa en la osteoartritis y restaurar la viscosidad del líquido sinovial (viscosuplementación). (Balazs y Denlinger, J. Rheumatol. 20:3-9,1993). Se encontró también que la administración intraarticular de AH podía ejercer una mejora funcional en el hombre con lesión aguda en la rodilla (Zattono *et al.*, Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 15:53-69, 1995). Aunque la administración intraarticular se ha propuesto en diversas situaciones, constituye un procedimiento complejo localizar la cavidad de la articulación durante un procedimiento articular. Una inyección inapropiada puede conducir a diversas complicaciones.

Las terapias médicas más conocidas para los esguinces y las distensiones, dirigidas a disminuir la inflamación y/o el dolor, no se han mostrado demasiado adecuadas.

Muchas de estas terapias poseen una eficacia limitada o presentan efectos secundarios significativos.

Existe una necesidad continuada de nuevos agentes y procedimientos para tratar los esguinces y las distensiones.

La patente US n° 5.079.236 se refiere a formulaciones de ácido hialurónico libres de pirógenos, estériles y puras, a sus procedimientos de preparación y procedimientos de utilización.

Nixon, A. J., Journal of the American Veterinary Medical Association, Vol 194, n° 12, 1989, página 1779, se refiere a la utilización del ácido hialurónico para trastornos de los tendones y las vainas de éstos en el caballo.

Rapp, H. J. *et al.*, n° NLM1641754 de Medline, se refiere al diagnóstico y terapia de la tendinitis, ejemplificada por el caballo atlético.

Zattoni *et al.*, Eur. J. Rheumatol. Inflamm. Vol 15, 1995, páginas 63-69, se refiere a la eficacia y capacidad de tolerancia del ácido hialurónico en la lesión aguda de la rodilla: un estudio clínico controlado.

El Department of health and human services, food and drug administration, Hyalgan FDA 950027, 28 de mayo de 1997, se refiere a Hyalgan.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones que comprenden ácido hialurónico para el tratamiento de los esguinces y/o de las distensiones en un animal o en humanos que necesiten dicho tratamiento. Las composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de ácido hialurónico para la administración alrededor del tejido blando que va a ser tratado. El tejido blando puede seleccionarse a partir de pero sin limitarse, al músculo, aponeurosis, tendones y ligamentos. En (algunos) aspectos, el procedimiento comprende un modo de administración seleccionado de entre el grupo constituido por la administración periarticular, periligamentosa, periaponeurótica y perimusculotendinosa.

Se ha demostrado ahora que el tratamiento de las lesiones del tejido blando como los esguinces y las distensiones, puede llevarse a cabo utilizando AH alrededor (es decir, "peri") del tejido blando lesionado. Esto contrasta con la administración intra-articular de AH, tal como se ha descrito anteriormente para otras indicaciones clínicas. En aspectos en los que el tejido es ligamentoso o músculo-tendinoso, la administración periarticular, periligamentosa, periaponeurótica o perimusculotendinosa de AH al tejido ligamentoso o músculo-tendinoso susceptible o lesionado, crea un armazón interno o soporte interno biocompatible (es decir, un dispositivo ortopédico interno o armazón), que proporciona estructura y estabilidad de forma y función al tejido lesionado, permitiendo por tanto que tenga lugar la curación del tejido lesionado. Este tipo de soporte proporciona protección en el lugar de la lesión, restringiendo ulteriores movimientos lesionales o no deseados en el lugar, y/o previniendo una ulterior producción de la lesión, mientras se deja que tenga lugar la cicatrización. El procedimiento de la invención es relativamente sencillo de preparar y administrar. El AH permanece estable a lo largo del tiempo y es efectivo a regímenes de dosis que están asociados con una toxicidad mínima.

Las composiciones de la invención para el tratamiento de un animal o de un hombre con un esguince o una distensión utilizando AH purificado con un peso molecular de entre aproximadamente 0,3 a 3000 kDa (cualquier valor comprendido en este intervalo), en una cantidad efectiva para tratar el esguince y/o la distensión en el animal o en el hombre.

En algunos aspectos, el AH puede proporcionarse como una composición que comprende un portador farmacéutico apropiado tal como apreciará el experto en la materia.

Según un aspecto de la presente invención, es una composición que comprende ácido hialurónico para el tratamiento del tejido blando lesionado, caracterizado por el esguince y/o la distensión de dicho tejido, comprendiendo la composición el AH para la administración a dicho tejido lesionado, en la que dicha administración es periarticular, periligamentosa, periaponeurótica o perimusculotendinosa.

Según otro aspecto de la presente invención, es la composición que comprende ácido hialurónico para la utilización periarticular, periligamentosa, periaponeurótica y/o perimusculotendinosa para el tratamiento del tejido blando del esguince y/o de la distensión. Los tejidos blandos pueden incluir pero no limitarse a los músculos, aponeurosis, tendones y ligamentos.

Según otro aspecto de la presente invención, es la composición que comprende ácido hialurónico para la utilización periarticular, periligamentosa, periaponeurótica y/o perimusculotendinosa para el tratamiento de síndromes de estrés medial de la tibia.

Según un aspecto de la presente invención, es una composición que comprende ácido hialurónico para tratar de modo efectivo el esguince ligamentoso o la distensión músculo-tendinosa, en un animal, incluyendo al hombre. En algunos aspectos, el AH es para la administración periarticular (periligamentosa, periaponeurótica y/o perimusculotendinosa).

Todavía otro aspecto de la presente invención, consiste en proporcionar una composición para tratar los esguinces o las distensiones músculo-tendinosas que sea mínimamente tóxica para el receptor.

Todavía otro aspecto de la presente invención consiste en proporcionar una composición para formar un dispositivo ortopédico interno que proporcione una estructura, estabilidad de forma y función, y que permita que tenga lugar la curación en estructuras que incluyan, pero no estén limitadas a ligamentos, tendones y músculos.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una composición para formar un armazón o un soporte interno (es decir, un dispositivo ortopédico interno o armazón) que proporcione una estructura, estabilidad de forma y función, y que permita que tenga lugar la curación del tejido del esguince y/o de la distensión después de la administración periarticular (periligamentosa, periaponeurótica y/o perimusculotendinosa) del AH.

Otro aspecto de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie el tratamiento concomitante de los esguinces y de las distensiones en un animal, incluyendo al hombre. En algunos aspectos, dicho tratamiento puede incluir pero no estar limitado a la utilización de FAINE (tal como pero no limitado a la aspirina, ibuprofeno y naproxeno), inhibidores de la ciclooxigenasa-2, corticosteroides y el procedimiento DHCE.

Otro aspecto todavía de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie la rehabilitación de los esguinces o de las distensiones.

Otro aspecto todavía de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie los tratamientos físicos de los esguinces o de las distensiones.

Otro aspecto todavía de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie el efecto curativo del calor o del frío en el tratamiento de los esguinces o de las distensiones.

Otro aspecto todavía de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie el efecto curativo de los ultrasonidos en el tratamiento de los esguinces o de las distensiones.

Otro aspecto todavía de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie el efecto curativo de la estimulación eléctrica en el tratamiento de los esguinces o de las distensiones.

Otro aspecto todavía de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie el efecto curativo de la compresión en el tratamiento de los esguinces o de las distensiones.

Otro aspecto todavía de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie el efecto curativo de la elevación en el tratamiento de los esguinces o de las distensiones.

Otro aspecto de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie el efecto curativo de la inmovilización en el tratamiento de los esguinces o de las distensiones, en el que la inmovilización incluye, pero no se limita a, un dispositivo ortopédico o a una férula.

Otro aspecto todavía de la presente invención consiste en proporcionar una composición que potencie el efecto curativo de la cirugía en el tratamiento de los esguinces o de las distensiones.

Estos y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención se pondrán claramente de manifiesto a partir de la descripción detallada siguiente de la forma de realización expuesta y las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención es una nueva composición para tratar el tejido blando lesionado tal como músculos, aponeurosis, tendones y ligamentos. Lesiones tales como esguinces, distensiones o síndromes de estrés medial de la tibia, se tratan, según la invención, administrando AH con un peso molecular de entre 0,3 y 3.000 kDa en una cantidad terapéuticamente efectiva, para aliviar la lesión. Ésta puede ser aguda o crónica. El AH forma un armazón que proporciona estructura, estabilidad de la forma y de la función, y permite que tenga lugar la curación de los esguinces y/o de las distensiones después de la administración. En algunos aspectos, la lesión puede ser el síndrome de estrés medial de la tibia, en el que el músculo tibial anterior se desgarrar del hueso. El AH puede utilizarse solo o como una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento de la invención puede utilizarse a la vez que con tratamientos conocidos para los esguinces y/o las distensiones utilizados habitualmente por el experto en la materia. Dichos tratamientos incluyen, pero no están limitados a la utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (FAINE), DHCEs, vendajes de yeso ya endurecidos, dispositivos ortopédicos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, corticosteroides, rehabilitación, terapias físicas, tratamientos con frío y/o calor, ultrasonidos, tratamientos eléctricos, cirugía y sus combinaciones.

El AH se administra en la parte externa (es decir, alrededor, “peri”) del tejido blando lesionado, pudiéndose administrar de esta forma periarticularmente, periligamentosamente, y/o perimusculotendinosamente. Los procedimientos para llevar a cabo las inyecciones periarticulares son conocidos por los expertos en la materia. Dichas inyecciones son generalmente subcutáneas y tienen como objetivo la proximidad de una articulación, especialmente próxima a las inserciones o de los orígenes de los tendones musculares y de los ligamentos (periligamentosos y/o perimusculotendinosos). Aunque no se desee verse implicado por las siguientes consideraciones, se cree que el AH se infiltra alrededor de y entre los tejidos, en sus superficies de contacto, haciendo, por lo tanto, que estos tejidos se constituyan en soporte de un armazón, y que actúen como un dispositivo ortopédico interno que ayude durante el proceso de curación.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “ácido hialurónico AH” incluye pero no se limita al hialuronano, hialuronato, sales del AH, homólogos, análogos, derivados, complejos, ésteres, fragmentos, y subunidades de AH que son efectivos para formar un dispositivo interno que proporcione estructura, estabilidad de forma y función, y que permita que se lleve a cabo la curación después de la administración periarticular y que potencie la actividad de otros agentes terapéuticos que se utilizan para los esguinces y las distensiones.

El AH que se debe utilizar en la presente invención puede encontrarse en diversas formas, con distintos pesos moleculares, tal como es entendido por el experto en la materia. En algún aspecto, el AH puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 30-750 kDa, de aproximadamente 50-750 kDa, de aproximadamente 500-750 kDa, de aproximadamente 30 a más de 750 kDa, o a más de aproximadamente 750 kDa. Estas formas de AH pueden estar libres de especies de AH inferiores a aproximadamente 30 kDa. Otras formas de AH que pueden utilizarse en la presente invención incluyen las que presentan un peso molecular promedio de aproximadamente 30-750 kDa, de aproximadamente 50-750 kDa, de aproximadamente 500-750 kDa, de aproximadamente 30 a más de 750 kDa, o a más de aproximadamente 750 kDa, incluyendo también AH de peso molecular inferior a aproximadamente 30 kDa. En una forma de realización, el AH que puede utilizarse en la presente invención posee un peso molecular promedio de aproximadamente 30-750 kDa, de aproximadamente 50-750 kDa, de aproximadamente 500-750 kDa, de aproximadamente 30 a más de 750 kDa, o a más de aproximadamente 750 kDa, incluyendo también especies de AH que tienen aproximadamente 24 kDa.

En un aspecto de la invención, la forma del AH que puede utilizarse en la presente invención posee un peso molecular promedio inferior a 50 kDa, o inferior a 30 kDa. En una forma de realización, el AH que puede utilizarse en la presente invención posee un peso molecular promedio de aproximadamente 24 kDa. En otra forma de realización, el AH puede utilizarse con un peso molecular promedio de entre aproximadamente 0,3 kDa y 30 kDa. En otra forma de realización, el AH puede utilizarse con un peso molecular promedio de entre aproximadamente 10 kDa y 30 kDa.

El AH es altamente viscoso, electronegativo e hidrofílico. Los expertos en la materia conocen varios procedimientos para el aislamiento, purificación, fraccionamiento o modificación del AH. El AH, en sus muchas formas, está fácilmente disponible a partir de muchos vendedores o fabricantes tal como es entendido por alguno de los expertos en la técnica, tales como Bioniche Life Sciences Inc, Canada; Anika Therapeutics, USA; Chemedica, Suiza; Fidia, Italia; Genzyme (Biomatrix), USA; Hyalogic, USA; Hyalose, USA; Lifecore, USA; Seigakaku, Japón; Società Prodotti Antibiotici, Italia y Tedec Meiji, Japón. Las composiciones específicas de hialuronano están también disponibles por ejemplo, a partir de los siguientes suministradores: BioMatrix Inc, Ridgefield, N.J.(Synvisc. TM., una mezcla 90:10 de un fluido hialino y de un gel hialino); Fidia S.p.A., Abano Terme, Italia (HyalganTM, la salsódica de un ácido hialurónico derivado de la cresta del gallo (PESO MOLECULAR DE aproximadamente 500.000 a aproximadamente 700.000); Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japón, (ArtzTM, una solución al 1% de un ácido hialurónico derivado de la cresta del gallo) (PESO MOLECULAR DE APROXIMADAMENTE 700.000); Pharmacia AB, Estocolmo, Suecia, HealonTM, un ácido hialurónico de la cresta del gallo, PESO MOLECULAR DE 4×10^6); Genzyme Corporation, Cambridge, Mass. (SurgicoatTM, un ácido hialurónico recombinante); Pronova Biopolymer, Inc, Portsmouth, H.H. (Hyaluronic Acid FCH, un ácido hialurónico de alto peso molecular (por ejemplo, un PESO MOLECULAR DE aproximadamente $1,5-2,2 \times 10^6$) preparado a partir de cultivos de *Streptococcus zooepidemicus*; hialuronato sódico MV, aproximadamente un PESO MOLECULAR DE $1,0-1,6 \times 10^6$, e hialuronato sódico LV, aproximadamente un PESO MOLECULAR de $1,5-2,2 \times 10^6$); Calbiochem-Novabiochem AB, Lautelfingen, Suiza (sal sódica del ácido hialurónico (número del catálogo 385908 de la compañía, 1997), preparada a partir de *Streptococcus* sp); Intergen Company, Purchase, N.Y. (un ácido hialurónico derivado de la cresta del gallo, PESO MOLECULAR $>1 \times 10^6$; Diosynth Inc, Chicago, III; Amerchold Corp., Edison, N.J. y Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.Tokyo, Japón.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “estructura” se refiere a estructuras asociadas con articulaciones, que incluyen, pero no se limitan a ligamentos, aponeurosis, tendones y músculos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la palabra “respuesta” se refiere a mejoras en los esguinces y/o en las distensiones, mediante la formación de un armazón interno que proporciona una estructura, después de la administración periarticular.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “que potencia” se refiere a un grado de sinergia mayor que aditivo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “sinergia” se refiere a la acción coordinada de dos o más agentes.

La presente invención proporciona un procedimiento que comprende la administración de AH alrededor (“peri”) del tejido blando dañado. El AH puede proporcionarse solo o como una composición que comprende AH y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que la composición se administra periarticularmente, periligamentosamente, periaponeuróticamente y/o periperimusculotendinosamente a un animal, incluyendo al hombre, que presenten una lesión tal como un esguince, una distensión o un síndrome de estrés medial de la tibia, en una cantidad efectiva para formar un dispositivo ortopédico interno que proporcione una estructura y disminuya y/o elimine los síntomas asociados con la lesión. La administración de las composiciones de AH puede realizarse sola o conjuntamente con otras modalidades terapéuticas que se utilizan para el tratamiento de los esguinces y/o de las distensiones, para potenciar su efecto. Dichos agentes y procedimientos incluyen pero no se limitan a medicamentos antiinflamatorios, FAINE, corticosteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, procedimiento DHCE, tratamiento físico, rehabilitación, tratamiento mediante frío y/o calor, terapia ultrasónica, tratamiento eléctrico tal como el piezoeléctrico, y otras formas de tratamiento eléctrico transcutáneo que se utilice habitualmente para tratar lesiones musculoesqueléticas y de las articulaciones, elevación, compresión, inmovilización, dispositivos de inmovilización, dispositivos ortopédicos internos, escayolas, y cirugía.

La eficacia terapéutica de AH puede aumentar mediante procedimientos que incluyen, pero no se limitan a suplementos químicos del AH, formando complejos de éste con portadores biológicos o químicos, o acoplado el AH a ligandos o anticuerpos que se dirijan a tipos celulares o tisulares.

La administración de una cantidad efectiva de AH a un animal, incluyendo humanos, constituye un tratamiento que previene, trata o elimina una situación aguda o crónica de un tejido blando que incluye, pero no se limita a los esguinces, distensiones y síndromes de estrés medial de la tibia.

5 *Portadores farmacéuticamente aceptables*

El AH puede administrarse solo o en un portador farmacéutico que incluye, pero no se limita, a un portador líquido, a un portador sólido, o a ambos.

10 Los portadores líquidos son portadores acuosos, portadores no acuosos, o ambos, e incluyen pero no se limitan a: suspensiones acuosas, dimetilsulfóxido, etanol, emulsiones de aceite, emulsiones agua-en-aceite-en agua, emulsiones sitio-específicas, emulsiones de gran duración, emulsiones pegajosas, microemulsiones y nanoemulsiones. Los portadores sólidos son portadores biológicos, portadores químicos o ambos, e incluyen pero no se limitan a partículas, micropartículas, nanopartículas, microesferas, nanoesferas, extractos de paredes celulares bacterianas y polímeros
15 sintéticos o naturales, biodegradables o no biodegradables. Los procedimientos que se utilizan para que el AH forme complejos con un portador sólido, incluyen pero no se limitan a la adsorción directa en la superficie del portador sólido, el acoplamiento covalente a la superficie del portador sólido, directamente o mediante una fracción de unión, y el acoplamiento covalente o electrostático al polímero que se utiliza para obtener el portador sólido. Opcionalmente, el AH puede estabilizarse añadiendo polímeros no iónicos o iónicos tales como los monooleatos de polioxietilensorbitano (TWEENS).
20

Los portadores acuosos preferidos comprenden de manera no limitativa agua, tampones salinos y farmacéuticamente aceptables, tales como tampones de fosfato. Los portadores no acuosos preferidos incluyen, pero no se limitan a aceite mineral o a un aceite neutro que incluye pero no se limita a un diglicérido, un triglicérido, un fosfolípido, un
25 lípido, un aceite y sus mezclas, en los que el aceite contiene una mezcla apropiada de ácidos grasos poliinsaturados y saturados. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a aceite de soja, aceite de canola, aceite de palma, aceite de oliva y migliol, en los que los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Opcionalmente, pueden incluirse excipientes a pesar del portador farmacéuticamente aceptable que se utilice para presentar la secuencia a las células que responden. Estos excipientes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tampones, y bacteriostáticos, pudiendo incluir agentes de suspensión y agentes engrosantes.
30

Terapia combinacional

El AH puede administrarse solo, o en combinación con otras modalidades terapéuticas que incluyen pero no se limitan a medicamentos antiinflamatorios, FAINE, corticosteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, procedimiento DHCE, tratamiento físico, rehabilitación, tratamiento mediante frío y/o calor, terapia ultrasónica, tratamiento eléctrico, elevación, compresión, inmovilización, dispositivos de inmovilización, dispositivos ortopédicos, escayolas y cirugía. Estos agentes terapéuticos tales como los medicamentos antiinflamatorios, FAINE, corticosteroides e inhibidores de la ciclooxigenasa-2, se administran utilizando dosificaciones y vías conocidas por los expertos en la materia.
35 Por ejemplo, los medicamentos antiinflamatorios, FAINE, corticosteroides, e inhibidores de la ciclooxigenasa-2, pueden administrarse oralmente. Los corticosteroides pueden también administrarse intravenosamente, tópicamente, en una articulación o a través de otras vías conocidas por el experto en la materia de la administración de corticosteroides.
40

45 De acuerdo con la presente invención, la vía de administración del AH incluye, pero no se limita a la inyección periarticular, periligamentosa, periaponeurótica o perimusculotendinosa. Cualquier dispositivo apropiado tal como una jeringuilla, puede utilizarse para administrar el AH o la composición de AH tal como el experto en la materia conoce.

En algunos aspectos, la cantidad que se administra de AH por dosis es desde aproximadamente 0,001 a 1000 mg, más específicamente desde aproximadamente 0,1 a 100 mg, desde aproximadamente 1 a 10 mg, y desde aproximadamente 0,1 a 5 mg. El volumen por dosis puede ser de aproximadamente 0,01 a 5,0 ml por dosis, y en algunos aspectos desde aproximadamente 0,1 a 2,0 ml por dosis, de aproximadamente 0,5 a 1,0 ml por dosis, o de 0,01 a 1,0 ml por dosis. La concentración de AH que se proporciona en la composición puede ser del orden de aproximadamente 5 a 100 mg/ml de la solución, en algunos aspectos de 5 a 50 mg/ml de la solución y de cualquier orden (entre estos valores).
50 La administración tiene lugar habitualmente en la proximidad del esguince, distensión y de síndromes de estrés medial de la tibia.
55

La administración de AH o de AH más otras modalidades terapéuticas, la cantidad por dosis, el esquema de dosificación y el procedimiento de administración, deberá decidirse por el médico, utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la materia, y dependerá del tipo de patología, de su gravedad, de su localización y de otros factores clínicos tales como el tamaño, peso y condiciones físicas del receptor. Como tal, el AH puede administrarse, dirigidas por el médico, una, dos o varias veces, en las cantidades y concentraciones en las que éste las prescriba. El AH o el AH más otros agentes terapéuticos o procedimientos, puede administrarse o aplicarse en un tratamiento de una sola dosis, en tratamientos de dosis múltiples, o ser infundido continuamente según un esquema y durante un período de tiempo apropiado para la patología que deba de tratarse, la situación del receptor y la vía de administración. Además, los agentes terapéuticos o procedimientos pueden administrarse o aplicarse antes, en el mismo momento, o después de la administración del AH.
60
65

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo y no limitativo de la presente invención. Por el contrario, debe apreciarse que puede recurrirse a varias otras formas de realización, y los expertos en la materia apreciarán las modificaciones, y sus equivalentes, a partir de la descripción en la presente memoria, pueden sugerirse a los expertos en la materia, sin apartarse del espíritu de la invención y/o del alcance de las reivindicaciones que se adjuntan.

Ejemplo 1

Preparación del AH

El AH puede presentar un peso molecular promedio de 30-750 kDa, 50-750 kDa, 500-750 kDa, de 30 a más de 750 kDa, o a más de 750 kDa. Estas formas de AH pueden estar libres de especies de AH inferiores a 30 kDa. Otras formas de AH que pueden utilizarse en la presente invención incluyen las que presentan un peso molecular promedio de 30-750 kDa, 50-750 kDa, 500-750 kDa, de 30 a más de 750 kDa, o de más de 750 kDa, incluyendo también AH de peso molecular inferior a 30 kDa, incluyendo especies de AH de 0,3 kDa a 30 kDa, 10 kDa a 30 kDa o de aproximadamente 24 kDa. En una forma de realización, el AH que puede utilizarse en la presente invención posee un peso molecular promedio de 30-750 kDa, 50-750 kDa, 500-750 kDa, de 30 a más de 750 kDa, o a más de 750 kDa, incluyendo también especies de AH que tienen aproximadamente 24 kDa.

Otra forma del AH que puede utilizarse en la presente invención posee un peso molecular promedio inferior a 50 kDa, o inferior a 30 kDa. En una forma de realización, el AH que puede utilizarse en la presente invención posee un peso molecular promedio de aproximadamente 24 kDa. En otra forma de realización, el AH puede utilizarse con un peso molecular promedio de entre aproximadamente 0,3 kDa y 30 kDa. En otra forma de realización, el AH puede utilizarse con un peso molecular promedio de entre aproximadamente 10 kDa y 30 kDa.

Los viales de AH se conservan convenientemente a temperatura ambiente de (10-30°C).

Ejemplo 2

Eficacia del AH sobre los esguinces del tobillo, después de administración periarticular

El estudio se llevó a cabo según la buena práctica clínica y el cumplimiento terapéutico con la Conferencia Internacional sobre Harmonización y Declaración de Helsinki. En el primer día (dentro de las 48 horas a partir de la lesión), se examinaron los pacientes para evaluar si cumplían con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los de exclusión, después de firmar la autorización de los padres. Los criterios de inclusión eran: 18 años o más, esguince del tobillo de primer o segundo grado en el plazo de 48 horas de administración de los medicamentos del estudio, informe de dolor de moderado (45-60 mm) a severo (>60 mm) a peso pleno, que llevó a la Evaluación del Dolor del Tobillo en el Paciente, utilizando una Escala Análoga Visual (VAS). Esta escala resulta disponible durante el seguimiento clínico. Los pacientes con esguince bilateral del tobillo, lesión ipsilateral de la rodilla, o distensión de tercer grado, o distensión previa del tobillo en un período de 6 meses, se excluyeron. También se excluyeron pacientes que habían utilizado recientemente medicamentos antiinflamatorios, relajantes musculares o ciertos tipos de medicaciones psicotrópicas que podrían confundir los resultados. Además, pacientes sensibles o alérgicos a FAINE o sulfonamidas, así como pacientes con una historia de enfermedades hepáticas, renales o GI severas, también fueron excluidos. Se excluyeron asimismo los pacientes con otras enfermedades reumáticas o con un historial de abusos medicamentosos o alcohólicos.

Después de ingresar en el estudio, los pacientes recibieron inyecciones periarticulares de AH (estudio 1) o un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 o un NSAID (estudio 2). En el día 1 y en el día 4 (+/-1 día) se llevó a cabo la administración periarticular de AH con un peso molecular promedio de 500-750 kDa, utilizando una aguja de calibre 25-27 y una jeringa de 3 cc. Se inyectaron de 8 a 10 mg de AH (0,8 a 1,0 ml de AH), sin anestésico (estudio 1). Durante 7 días se llevaron a cabo tratamientos orales con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, celecoxib 200 mg BID, o con un NSAID, naproxeno 500 mg BID (estudio 2).

Se llevaron a cabo evaluaciones clínicas en los niveles basales, y entonces antes del tratamiento en el día 4 y en el día 8 (fin del estudio). Las medidas de eficacia fueron las siguientes: 1) la Evaluación del Dolor del Tobillo VAS del Paciente (100 mm en la escala análoga visual) sobre el sostén de peso; 2) la Evaluación Global del Paciente (grado 1 a 5; (de muy pobre a muy buena); 3) la Evaluación de la Satisfacción del Paciente (una escala de 10 puntos); y 4) la Evaluación de la Satisfacción del Médico (una escala de 10 puntos).

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2. En la Tabla 1, 7 pacientes recibieron AH. En la Tabla 2, 199 pacientes recibieron celecoxib y 198 pacientes recibieron naproxeno.

TABLA 1

Promedio de la Evaluación de la VAS (escala análoga visual) del dolor del tobillo del Paciente sobre el sostén de peso, porcentaje de pacientes con aumento en la Evaluación Global de los Pacientes (mejorada en uno o más grados), Promedio de la Evaluación de la Satisfacción del Paciente (una escala de 10 puntos) y promedio de la Evaluación de la Satisfacción del Médico (una escala de 10 puntos) para los pacientes que recibieron AH en el día 1 y en el día 4.								
Tratamiento	Promedio VAS sobre sostén de peso (100 mm)		Porcentaje de Pacientes con Aumento en la Evaluación Global		Promedio de satisfacción de evaluación del paciente (escala 10)		Promedio de satisfacción de evaluación del médico (escala 10)	
	En día 4	En día 8	En día 4	En día 8	En día 4	En día 8	En día 4	En día 8
Periarticular AH	52.0	15.1	100%	100%	4.6	9.0	7.7	9.9

TABLA 2

Promedio de la Evaluación de la VAS (escala análoga visual) del dolor del tobillo del Paciente sobre el sostén de peso, porcentaje de pacientes con aumento en la Evaluación Global de los Pacientes (mejorada en uno o más grados), Promedio de la Evaluación de la Satisfacción del Paciente (una escala de 10 puntos) y promedio de la Evaluación de la Satisfacción del Médico (una escala de 10 puntos) para los pacientes que recibieron celecoxib o naproxeno en el día 1 y en el día 4.								
Tratamiento	Promedio VAS sobre sostén de peso (100 mm)		Porcentaje de Pacientes con Aumento en la Evaluación Global		Promedio de la Evaluación de la Satisfacción del Paciente (escala 10)		Promedio de satisfacción de evaluación del médico (escala 10)	
	En día 4	En día 8	En día 4	En día 8	En día 4	En día 8	En día 4	En día 8
Celecoxib	31.9	15.0	71%	89%	n.d.	8.8	n.d.	8.7
Naproxeno	29.0	15.3	72%	90%	n.d.	8.7	n.d.	8.6

La Tabla 1 muestra la eficacia de la administración periarticular de AH a los pacientes con esguinces de tobillo. La eficacia de la administración periarticular de AH fue comparable a la eficacia obtenida con celecoxib, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, y naproxeno, un NSAID (Tabla 2).

Ejemplo 3

Eficacia del AH que tiene un peso molecular promedio de 500-750 kDa en el síndrome de la cintilla ilio-tibial después de la administración periarticular (perimusculo-tendinosa)

El experimento se llevó a cabo en 8 adultos jóvenes y de mediana edad que presentaban síntomas del síndrome de la cintilla ilio-tibial (ITB), con dolor unilateral y rigidez en el extremo proximal de la cintilla, durante por lo menos, 3 meses (del orden de 3-9 meses) con estudios negativos de patología articular de la cadera (radiografías). A los pacientes se les administró 2,5 cc 10 mg/ml AH con un PESO MOLECULAR del orden de 500-6800 kDa a la presentación, y en los días 7 y 14, una inyección posinicial. Las inyecciones administraron AH utilizando un agujero de calibre 25 y una jeringuilla de 3 cc. sin anestésico. Se llevaron a cabo evaluaciones clínicas antes del tratamiento, en los días 1, 7 y 14 (+/-2 días). Las medidas de eficacia incluían: 1) evaluación del dolor del paciente en el sostén de peso utilizando 100 mm VAS; 2) evaluación del efecto global del paciente (escala de categorías de 1 a 5); 3) satisfacción del paciente con un procedimiento de inyección que utilice un VAS de 10 puntos; 4) flexibilidad de ITB utilizando un ensayo de Ober modificado (positivo o negativo). Los resultados se muestran en la Tabla 3. Ocho pacientes recibieron AH y se les sometió a evaluaciones de seguimiento. (Se observaron una reducción en el dolor, un aumento en la evaluación del efecto global del paciente y una satisfacción y mejoría en los resultados del ensayo de Ober en el día 14.

TABLA 3

Promedio de la Evaluación de la VAS del dolor de ITB (escala análoga visual de 100 mm) del Paciente sobre el sostén de peso, Porcentaje de Pacientes con Aumento en la Evaluación Global del efecto del Paciente (mejorada en uno o más grados), Promedio de la Evaluación de la Satisfacción del Paciente (una escala de 10 puntos) y porcentaje del cambio a negativo en los resultados del ensayo de Obers, para los pacientes que recibieron AH en el día 1 y en el día 14.								
Tratamiento	Promedio VAS sobre sostén de peso (100 mm)		Porcentaje de Pacientes con Aumento en la Evaluación Global		Promedio de la Evaluación de la Satisfacción del Paciente (escala 10)		% de ensayo de Obers (cambio de positivo a negativo)	
	En día 1	En día 14	En día 1	En día 14	En día 1	En día 14	En día 1	En día 14
PeriITB AH	61.0	21.3	0%	80%	0	8.7	0	100%

Ejemplo 4

Administración de AH para el tratamiento de (lesiones relacionadas con) férulas en la espinilla

Cuatro pacientes que se presentaron con dolor bilateral anterior de las espinillas, fueron diagnosticados con síndromes de estrés medial de la tibia. Cada uno de ellos se sometió a evaluación basal del dolor sosteniendo peso con ambas piernas y con cada pierna separadamente (permanencia en pie con una sola pierna). El dolor se clasificó utilizando una VAS de 100 mm. Se les rogó a los pacientes que identificaran el área de dolor más intenso por encima de los 5 cm. Se inyectó entonces a los pacientes periaponeuróticamente en la región identificada sólo en una pierna. El tratamiento de la pierna se seleccionó al azar. Los pacientes no recibieron ninguna otra terapia a la vez. Los pacientes recibieron 3,0 ml de AH (Ha tal como se describió en el ejemplo 3), a través de una aguja de calibre 27 bajo condiciones de campo estériles. Los pacientes se volvieron a someter a una evaluación VAS y a reinyección en el sitio identificado en los días 4 y 8. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Todos los pacientes toleraron el procedimiento y cumplieron con las evaluaciones y las series de inyecciones. El VAS de base fue similar en ambas piernas y en una. En el seguimiento llevado a cabo el día 8, el VAS disminuyó más en la pierna tratada que en la no tratada y en ambas piernas.

TABLA 4

	Valor basal	Día 4	Día 8
Ambas piernas (cm)	74,3	71,9	67,7
Tratamiento de una pierna (cm)	76,8	58,6	40,1
Pierna de control (cm)	77,9	68,2	74,7

Ejemplo 5

Formación de un “dispositivo ortopédico interno” después de la administración periarticular del AH

La conjugación de [¹¹C] a AH se realizó tal como se describe por Westerberg *et al*, Nucl. Med. Biol. 22:251-256, 1995. Se utilizaron separadamente para la conjugación el AH de 24 kDa, de 500-750 kDa, de 500-750 kDa conteniendo AH de menos de 30 kDa, de AH mayor que aproximadamente 750 kDa, y de AH mayor que aproximadamente 750 kDa conteniendo AH de menos de 30 kDa. Doce individuos con un esguince de tobillo se reclutaron para el experimento. Los individuos se dividieron en 3 grupos. El grupo 1 recibió [¹¹C]-AH periarticular de 24 kDa; el grupo 2 recibió [¹¹C]-AH periarticular de 500-750 kDa. El grupo 3 recibió [¹¹C]-AH periarticular de 500-750 kDa conteniendo una cantidad substancial de [¹¹C]-AH de menos de 30 kDa. El grupo 4 recibió [¹¹C]-AH periarticular de más de 750 kDa aproximadamente. El grupo 5 recibió [¹¹C]-AH periarticular de más de 750 kDa aproximadamente que contenía una cantidad substancial de [¹¹C]-AH de menos de 30 kDa. Los volúmenes de inyección del AH fueron de 0,8 a 1,0 ml aproximadamente. Para la evaluación de la estructura y de la cuantificación del [¹¹C]-AH se utilizó la Tomografía de Emisión de Positrones (PET). Los resultados muestran la formación de un “dispositivo ortopédico interno” después de la administración intra-articular de [¹¹C]-AH de 24 kDa, [¹¹C]-AH de 500-750 kDa, [¹¹C]-AH de 500-750 kDa conteniendo una cantidad substancial de [¹¹C]-AH de menos de 30 kDa, [¹¹C]-AH de más de 750 kDa aproximadamente, [¹¹C]-AH de más de 750 kDa que contenía una cantidad substancial de [¹¹C]-AH de menos de 30 kDa.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende ácido hialurónico (AH) para el tratamiento del tejido blando lesionado de manera
5 agua o crónica en un animal o humano, en la que la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva
de AH para la administración periarticular, periligamentosa, perimusculotendinosa y/o periaponeurótica alrededor de
dicho tejido blando lesionado, de manera que el AH crea un almacén interno o soporte interno biocompatible que
proporciona estructura y estabilidad al tejido blanco lesionado.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho tejido blando lesionado se selecciona de entre el grupo
10 constituido por músculo, aponeurosis, tendón y ligamento.
3. Composición según la reivindicación 2, en la que dicho AH se proporciona como una composición junto con un
portador farmacéuticamente aceptable.
4. Composición según la reivindicación 3, en la que el AH presenta un peso molecular inferior a aproximadamente
15 30 kDa.
5. Composición según la reivindicación 3, en la que el AH presenta un peso molecular entre aproximadamente 10
20 y 3.000 kDa.
6. Composición según la reivindicación 3, en la que el AH presenta un peso molecular entre aproximadamente 500
y 750 kDa.
7. Composición según la reivindicación 3, en la que el AH presenta un peso molecular entre aproximadamente 10
25 y 750 kDa.
8. Composición según la reivindicación 3, en la que el AH presenta un peso molecular superior a aproximadamente
750 kDa.
9. Composición según la reivindicación 3, en la que dicho AH está provisto de una combinación de pesos molecu-
30 lares.
10. Composición según la reivindicación 9, en la que el AH comprende un peso molecular entre aproximadamente
35 500-750 kDa e inferior a aproximadamente 30 kDa.
11. Composición según la reivindicación 9, en la que el AH comprende un peso molecular superior a aproximada-
mente 750 kDa e inferior a aproximadamente 30 kDa.
12. Composición según la reivindicación 3, en la que dicho AH es para la administración en una cantidad de
40 aproximadamente 0,001 a 1.000 mg por dosis.
13. Composición según la reivindicación 12, en la que dicho AH es para la administración en una cantidad de
aproximadamente 0,1 a 100 mg por dosis.
14. Composición según la reivindicación 13, en la que dicho AH es para la administración en una cantidad de
45 aproximadamente 1 a 10 mg por dosis.
15. Composición según la reivindicación 3, en la que dicho AH se proporciona en una dosis de un volumen de
50 aproximadamente 0,01 a 5,0 ml.
16. Composición según la reivindicación 15, en la que dicho AH se proporciona en una dosis de volumen de
aproximadamente 0,01 a 2,0 ml.
17. Composición según la reivindicación 16, en la que dicho AH se proporciona en una dosis de volumen de
55 aproximadamente 0,5 a 1,0 ml..
18. Composición según la reivindicación 17, en la que dicho AH se proporciona en una dosis de volumen de
aproximadamente 0,01 a 1,0 ml.
19. Composición según la reivindicación 3, en la que dicho AH se proporciona en una cantidad de aproximada-
60 mente 5 a 100 mg/ml.
20. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que dicha composición es para la adminis-
65 tración de una o varias veces.
21. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho tejido blando lesionado es el resultado de un
esguince, de una distensión o de un síndrome de estrés medial de la tibia.

ES 2 317 018 T3

22. Composición según la reivindicación 21, en la que dicho tejido blando lesionado es el resultado de un esguince.

23. Composición según la reivindicación 21, en la que dicho tejido blando lesionado es el resultado de una distensión.

24. Composición según la reivindicación 21, en la que dicho tejido blando lesionado es el resultado de un síndrome de estrés medial de la tibia.

25. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que dicha composición es para su utilización conjuntamente con uno o más de entre FAINE, corticosteroide, inhibidor de la ciclooxigenasa-2, tratamiento DHCE, rehabilitación, tratamiento físico, tratamiento eléctrico, calor, frío, ultrasonidos, compresión, elevación, inmovilización, dispositivo ortopédico, o escayola.

26. Utilización de una composición que comprende ácido hialurónico en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del tejido blando lesionado de manera aguda o crónica, en un animal o humano, en la que dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de AH para la administración periarticular, periligamentosa, perimusculotendinosa, y/o periaponeurótica, alrededor de dicho tejido blando lesionado, de manera que el AH crea un almacén interno o soporte interno biocompatible que proporciona estructura y estabilidad al tejido blando lesionado.