



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 698**

51 Int. Cl.:
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04798745 .8**
86 Fecha de presentación : **18.11.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1699468**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un complejo de hialuronato de zinc para el tratamiento de la esclerosis múltiple.**

30 Prioridad: **20.11.2003 HU 0303779**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es:
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT
Gyomroi ut 19-21
1103 Budapest, HU

72 Inventor/es: **Balogh, György, Tibor;**
Illés, János;
Boros, András;
Forrai, Gáborné y
Székely, Ákosné

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 286 698 T3

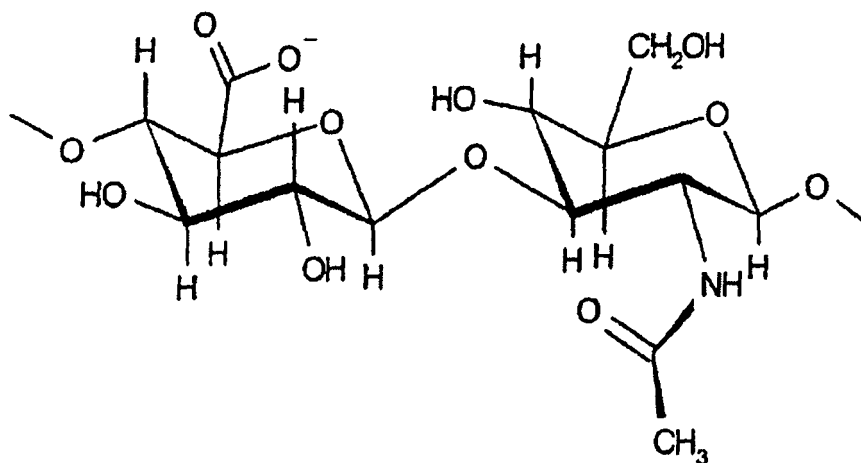
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición farmacéutica que comprende un complejo de hialuronato de zinc para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la esclerosis múltiple que comprende un complejo de hialuronato de zinc como ingrediente activo y un soporte y/o aditivo farmacéuticamente aceptable. El proceso para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas así como el uso terapéutico de las mismas para el tratamiento de la esclerosis múltiple se encuentran también dentro del alcance de la invención.

El hialuronano (HA) es un homopolímero del tipo glicosamino-glicano compuesto de unidades repetidas del disacárido formado por el ácido glucurónico y la N-acetil-glucosamina de fórmula (I).



(I)

En el HA los monosacáridos son $\beta(1\rightarrow3)$ unidos, mientras que las unidades del disacárido son $\beta(1\rightarrow4)$ unidos, formando así un polisacárido lineal con enlaces alternos $\beta(1\rightarrow3)$ y $\beta(1\rightarrow4)$.

El HA en los organismos vivos se presenta como una sal formada con un catión, normalmente sodio, y su peso molecular puede oscilar entre 10-20 kDa y varios miles de kDa. La presencia del grupo carboxilo en la parte de ácido glucurónico del HA y los grupos carbonilo y amino en el grupo N-acetilo de la glucosamina, así como los grupos hidroxilo que están presentes facilitan la formación de varios puentes de hidrógeno. Debido a estos enlaces intramoleculares de hidrógeno y a los puentes de hidrógeno formados a través de las interacciones entre el HA y el agua que está presente en los sistemas biológicos, el HA posee una estructura tridimensional complicada (C.L. Hew y col., Eur. J. Biochem. 203, 33-42. (1992); Q. Liu y col., J. Am. Chem. Soc 118, 12276-12286. (1996)). A consecuencia de su capacidad excepcional de unión al agua incluso las soluciones acuosas relativamente diluidas de HA muestran una viscosidad importante. En las soluciones acuosas, sus propiedades reológicas dependen mucho del tamaño de la molécula; por ejemplo en una solución acuosa al 1%, el HA de tamaño molecular de 1000 kDa tiene una viscosidad de 3000 mPa, mientras que el HA de tamaño molecular de 4000 kDa tiene una viscosidad de 400000 mPa en una concentración similar (H.B. Wik y O. Wik: Rheology of Hialuronan, The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hialuronan and its Derivatives (ed. T.C. Laurent) pp. 25-32. Portland Press, London, (1998)). En consecuencia, las características físicas más importantes del HA son la viscosidad y el tamaño molecular del mismo.

Como principal componente de la matriz extracelular, el HA está presente en todas las partes del cuerpo. Ciertos órganos y tejidos (tejidos conectivos, piel, fluido sinovial, humor vítreo, y pared de los vasos sanguíneos) contienen HA en una cantidad progresiva. Se ha pensado durante mucho tiempo que el papel biológico del HA derivaba de sus propiedades físicas. Por ejemplo, puede proporcionar una protección mecánica a las articulaciones en virtud de su naturaleza reológica. Debido a su capacidad excepcional de unión al agua, el HA puede controlar el equilibrio de agua a través de su presión osmótica y al ofrecer resistencia al flujo. El HA desempeña también un papel importante en el engrosamiento del intersticio y protege las células contra distintos impactos físicos. Unas investigaciones recientes mostraron que la interacción entre el HA y ciertas macromoléculas presentes en el cuerpo podría relacionarse con varios procesos fisiológicos. Los ejemplos de estas macromoléculas son los proteoglicanos (aggrecan, versican, brevican, etc.) que están situados en la matriz extracelular y cuya tarea principal consiste en ocupar el espacio entre las células y facilitar el transporte de material. Las macromoléculas que participan en las interacciones con HA pueden ser proteínas intracelulares transmembrana (CD44, RHAMM), así como proteínas receptoras presentes en el citoplasma (C1q, P-32, TSG-6, etc.). A través de las proteínas mencionadas anteriormente, el HA desempeña un papel importante en varios procesos de control que tienen lugar al nivel celular o corporal.

El tamaño molecular y la concentración de HA en una solución acuosa tienen -como es el caso con las propiedades físicas- una influencia considerable sobre el efecto biológico. Así, dependiendo del tamaño de la molécula, el HA puede ejercer un efecto positivo o negativo sobre el mismo proceso celular. Se observó un cambio similar del efecto cuando se alteró la concentración de la solución. El efecto óptimo deseado puede lograrse obviamente cuando se tienen en cuenta simultáneamente ambos parámetros (E.A. Balázs, *The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hialuronan and its Derivatives* (ed. T.C. Laurent) pp. 185-204. Portland Press, London (1998)).

Como el HA participa en los procesos fisiológicos mencionados anteriormente, puede utilizarse con éxito en varios campos de terapia (cicatrización de heridas, tratamiento de la inflamación crónica, cirugía oftálmica).

El rango dentro del cual el HA es aplicable en la terapia humana -más allá del que se menciona anteriormente- puede ampliarse modificando químicamente la estructura. Al respecto, se conocen dos tendencias principales. Según una de ellas, se establecen enlaces cruzados entre dos posiciones distantes de la molécula de HA mediante la utilización de un compuesto alifático (normalmente una dihidracida) para formar un hidrogel. Los enlaces cruzados provocan un incremento en la viscoelasticidad del HA químicamente modificado que resulta en una mayor resistencia a los efectos de degradación que tienen lugar en el cuerpo. Es una ventaja para los pacientes con artritis reumatoide tratada recuperar el fluido sinovial o para los que tienen adherencia postoperatoria. En otra estrategia importante, los agentes activos que son difíciles de absorber o que deben pasar específicamente al lugar del efecto están químicamente enlazados al HA (por ejemplo, taxol, pilocarpina, insulina). En estos casos, el HA respectivamente provoca una absorción mejorada de los agentes activos enlazados al HA y ayuda a la llegada específica de la materia al lugar diana.

Los complejos de HA formados por zinc y cobalto están descritos en la EP 413016 (Burger *et al.*, 1989), y de los dos se utiliza el Zinc-HA como agente activo en composiciones para el tratamiento de heridas. Otros estudios del agente activo mostraron que debido a la presencia de zinc se pueden ampliar las posibilidades para uso terapéutico, ya que el complejo de zinc tiene efectos nuevos o más expresados en comparación con la sal sódica de HA (J. Illés y col., *Acta Pharm. Hung.* 72, 15-24 (2002)). Entre otros, estos efectos son la actividad antioxidante aumentada del zinc-HA (Gy. T. Balogh y col., *Arch. Biochem. Biophys.* 410, 76-82. (2003)); el efecto inhibitorio sobre las enzimas dañinas del tejido (metalo-proteinasas de la matriz, particularmente la MMP-9) que son producidas en cantidad progresiva por las células invasoras, mientras que la sal sódica de HA no muestra este último efecto (WO 00/53194, Illés y col., 1999). El efecto gastroprotector (tratamiento de la úlcera péptica) del zinc-HA se revela en la solicitud de patente internacional publicada WO 98/48815, el efecto antimicrobiano del agente activo de zinc-HA viene descrito en la solicitud de patente internacional publicada WO 98/10773.

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central. La enfermedad se manifiesta primero entre las edades de 15 y 40 años, y la velocidad de aparición en las mujeres es del doble (Duquette y col., *Can. J. Neurol. Sci.* 19, 466-71. (1992)). La patología de la enfermedad es compleja y en varios aspectos poco clara. Aunque haya una clara evidencia de susceptibilidad y trastorno genéticos de los procesos inmunológicos, el papel de un factor ambiental (por ejemplo, ciertas infecciones virales) es dudoso (Stipindonk y col., *J. Neuroimmunol.* 105, 46-57. (2000)). Las formas clínicas de la enfermedad varían mucho, siendo en la mayoría de los casos sin embargo del tipo recurrente-remitente. La MS, enfermedad neurodegenerativa, que se manifiesta por trastornos de los órganos sensitivos y locomotores así como del sistema autónomo, se desarrolla lentamente, mina las capacidades mentales y afectivas y finalmente conduce a una grave incapacidad. La histopatología muestra primero focos de inflamación en el sistema nervioso central, luego aparecen la desmielinación y la disminución del axón (Ewing y col., *Immunol. Cell Biol.* 76, 47-54. (1998)). Los síntomas clínicos duraderos son inducidos por la degradación de la vaina de mielina y el deterioro del oligodendrocito que resulta en una pluralidad de lesiones nerviosas (Fu y col., *Brain* 121, 103-113. (1998)). Según el estado actual de conocimiento en medicina, la MS es una enfermedad incurable. En la práctica diaria, se utilizan sustancias inmunosupresoras no-específicas (corticosteroides, agentes citostáticos) o composiciones más específicas que modifican el curso de la enfermedad (β -interferones, acetato de glatirámico). La aplicabilidad de estos fármacos, sin embargo, está limitada por una eficacia baja y unos efectos secundarios graves.

Hasta ahora se han colocado en el mercado once medicamentos que pueden modificar el curso de la enfermedad y están en marcha unos ensayos clínicos con 24 composiciones. Las dos composiciones más avanzadas, es decir, la Copaxona (copolímero-1 o acetato de glatirámico) y la Rebif o Avonex (interferón β -1a), así como el interferón β -1b son provechosos solamente para una forma (la denominada benigna, o forma recurrente-remitente) de la enfermedad - otras formas de la enfermedad son las formas primaria y secundaria progresivas así como la MS maligna- (Ottens y col., *Comparison of drug treatments for multiple sclerosis*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. (1998); Parking y col., *Health Technol. Assess.* 2(4) (1998), y pueden reducir la frecuencia de las recaídas sólo de aproximadamente el 20-30% (Khan y col., *CNS Drugs* 16(8), 563-578. (2002)). Además, ambas composiciones poseen varios efectos secundarios indeseables. En el caso de las composiciones que contienen interferón β -1, pueden tener lugar síntomas parecidos a la gripe, reacciones de la piel y dolor local -como resultado de la administración subcutánea-, y también pueden aparecer trastornos del cuadro sanguíneo, aumento del nivel de las enzimas del hígado, así como trastornos de la personalidad (Eber y col., *Lancet* 352, 1498-1504, (1998); Jacobs y col., *Mult. Scler.* 1, 118-135. (1995)). En el caso del copolímero-1 los efectos secundarios más característicos, son de nuevo las reacciones de la piel y el dolor local - a consecuencia de la administración subcutánea, además pueden aparecer - rojez de la cara, presión en el tórax, palpitations y respiración dificultosa (Johnson y col., *Neurology* 45, 1268-1276, (1995); Bornstein y col., *N. Engl. J. Med.* 317, 408-414. (1987)). Aunque estos medicamentos produzcan más o menos la inflamación que aparece en el SNC (en la forma primaria de la enfermedad), no afectan a la progresión de la enfermedad (Clegg, *Health Technol. Assess.* 4(9) (2000)).

El único modelo adecuado y ampliamente utilizado disponible con el propósito de las investigaciones preclínicas de la esclerosis múltiple es la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (Mokhtarian y col., Nature 309, 356-358. (1984); Raine y col., Lab. Invest. 31, 369-380. (1974)), enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central transmitida por los linfocitos T CD4⁺. Aunque la complejidad clínica del modelo sea moderada en comparación con la enfermedad investigada, su uso es inevitable en una investigación dirigida a la MS. Las pruebas preclínicas del Copolímero-1 (Copaxona) y del interferón β -1 ya aprobadas para tratamiento humano, así como las de los nuevos medicamentos en desarrollo se llevaron/se llevan a cabo utilizando este modelo (Popovic y col., Ann. Neurol. 51, 215-223. (2001); Stanislaus y col., Neurosci. Lett. 333, 167-170. (2002)). Entre los distintos modelos de EAE, es el tipo recurrente-remitente crónico (CR EAE) que demostró ser el más adecuado tanto para someter a prueba la desmielinación, característica de la MS, como para estudiar los procesos inmunológicos. En cuanto al curso clínico de la enfermedad, la CR EAE es la más comparable a la MS (Wekerle y col., Ann. Neurol. 36, 47-50. (1994)). Es la razón por la cual se ha estudiado en nuestros experimentos la CR EAE provocada por la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG) en los ratones (Amor y col., J. Immunol. 153, 4349-4356. (1994)). A mediados de los años 60, el efecto de la sal sódica de hialuronano fue investigado por investigadores rumanos sobre el modelo EAE. Descubrieron que la sal de Na-HA administrada intramuscularmente no inhibía, sino que en ciertos casos asistía al desarrollo de la EAE en los conejos (Szabó y col., (1966) Patol. Fiziol. Eksp. Ter. 10(5), 41-44.; Miskolczy y col., (1965) Stud. Cercet. Neurol. 10(5), 493-497.).

Tampoco tuvieron éxito las investigaciones en el modelo EAE realizado con distintas sales de zinc administradas por vía intraperitoneal u oral (Schiffer y col., (1996) J. Trace Elem. Exp. Med. 9(1), 1-9.; Penkowa and Hidalgo (2000) Glia 32(3), 247-263.).

En la solicitud de patente internacional publicada WO 97/11710 se revelan pruebas en cuanto a la influencia sobre los procesos inmunológicos; dichas pruebas utilizan el hialuronato sódico, ácido hialurónico y un conjugado de los mismos con distintos pesos moleculares. En particular, la proliferación de células T en el ratón así como el efecto inhibitorio en un injerto con respecto a la reacción del huésped fueron demostrados, en la cual se utilizó un injerto del tejido del músculo cardíaco tomado de un donante de otra especie de ratones. Aunque se mencione en la especificación la posible utilización respectivamente de ácido hialurónico y hialuronato sódico, en la esclerosis múltiple, no existe ninguna evidencia experimental que apoye esta hipótesis. También sometimos a prueba un asociado formado entre el ácido hialurónico y el sodio (hialuronato sódico) para comprobar el planteamiento anterior pero no ejerció ninguna influencia sobre el modelo EAE, específico de la MS, tal como se muestra en el Cuadro 4 de esta solicitud.

Teniendo en cuenta por un lado que los medicamentos del arte anterior tenían efectos secundarios nocivos y que la sal de Na-HA era ineficaz, y por otro lado que el complejo de Zn-HA produjo resultados prometedores en distintos campos de terapia, nuestro objetivo consistió en someter a prueba el complejo de Zn-HA en cuanto a la MS utilizando el modelo animal EAE más comparable.

Hemos descubierto con sorpresa que aunque fueran ineficaces tanto el Na-HA como el Zn²⁺ solos, varias dosis de Zn-HA con distintos pesos moleculares inhibían la EAE inducida en los animales modelo. Este efecto en condiciones optimizadas era notable. En consecuencia, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple, que comprende un complejo de zinc-hialuronano, preferentemente un complejo de hialuronato de zinc con un peso molecular de 800-1200 kDa, como ingrediente activo y un soporte y/o aditivo farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización para la preparación de una composición farmacéutica de una mezcla que contiene un complejo de hialuronato de zinc como agente activo en una mezcla con un soporte y/o aditivo adecuadamente empleado en la medicina para obtener la composición. Dicha composición farmacéutica preferentemente es una solución, adecuadamente una solución para inyección o perfusión.

Otro objeto de la invención es la utilización de un complejo de hialuronato de zinc para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Dicho tratamiento puede llevarse a cabo, por ejemplo por vía de administración intravenosa mediante la utilización de un complejo de hialuronato de zinc que tiene un peso molecular de 800-1200 kDa.

En nuestros experimentos los complejos de Zn-HA con distintos pesos moleculares en distintas dosis fueron administrados por vía subcutánea (s.c.) al modelo EAE y los animales fueron sometidos a prueba en cuanto al efecto inhibitorio desde el día 5 hasta el día 22 después de haber inducido la EAE. A saber, los complejos de Zn-HA de cuatro pesos moleculares medios distintos (10, 50, 200 y 800-1200 kDa (marcándose en adelante el último con HMW)) en tres dosis diferentes (1, 10 y 50 mg/kg) fueron investigados para determinar con qué peso molecular y en qué dosis el Zn-HA muestra un efecto óptimo en el tipo seleccionado del modelo EAE. Se muestran a continuación los resultados en el Cuadro 1.

ES 2 286 698 T3

Cuadro 1

Complejos de Zn-HA con distintos PM	Resultados de la prueba en el caso de 3 dosis diferentes					
	1 mg/kg		10 mg/kg		50 mg/kg	
	% de inhibición	No. de pruebas	% de inhibición	No. de pruebas	% de inhibición	No. de pruebas
10 kDa de Zn-HA	4,2 + 12,5	3	32,8 ± 11,7	6	43,8 ± 23,9	3
50 kDa de Zn-HA	-12,7	2	34,8 ± 16,6	6	33,2	1
200 kDa de Zn-HA	-2,2 ± 53,2	3	25,2 ± 11,3	6	24,2 ± 21,9	3
HMW de Zn-HA	24,5	2	41,3 ± 7,1	9	32,9	1

Teniendo en cuenta tanto el alcance de la inhibición como la desviación del promedio, el complejo de HMW de Zn-HA a la dosis de 10 mg/kg fue el más eficaz ($41,3 \pm 7,1\%$ de inhibición).

Después, se ha investigado el posible efecto del HMW de Zn-HA (10 mg/kg en 200 μ l de solución salina fisiológica, subcutánea) sobre el tiempo de aparición de los síntomas clínicos.

Se llevaron a cabo una pruebas en grupos de ratones (n = 6-10 ratones/grupo) utilizando dos tipos de tratamiento. (i) profiláctico, en el cual la administración tiene lugar desde el día 5 hasta el día 22 después de la inoculación de MOG, o en un único caso desde el día 9-10 hasta el día 28 después de aquella (marcado con # en los Cuadros 2 y 3); y (ii) tratamiento terapéutico, en el cual la administración del Zn-HA tiene lugar desde el día 13 hasta el día 28 después de haber inducido la EAE (marcado con * en los Cuadros 2 y 3).

Para averiguar la eficacia se realizaron 9 pruebas independientes con los resultados mostrados en los Cuadros 2 y 3. Se dieron diariamente a los ratones 10 mg/kg de HMW de Zn-HA s.c. y se obtuvieron respectivamente los datos clínicos de los mismos desde el día 10 hasta el día 28 y desde el día 5 hasta el día 22, después de haber inducido la EAE. Los resultados se calcularon a partir de los datos clínicos medios diarios para producir los datos clínicos medios sumados (ASC).

Cuadro 2

No. Serie de experimento	n		Tiempo de aparición de la enfermedad a contar a partir del día de inoculación		Incidencia (%)		ASC (10-28)	
	Control	Tratado	Control	Tratado	Control	Tratado	Control	Tratado
1*	10	7	13	20	100,0	85,7	24,2	12,6
2	8	10	11	10	100,0	40,0	23,7	10,4
3#	10	8	11	13	70,0	75,0	21,8	14,9
4	7	7	13	13	85,7	71,4	26,6	18,3
							ASC (5-22)	
5	7	8	11	15	85,7	37,5	15,2	2,6
6	9	8	15	16	100,0	75,0	19,4	10,7
7	6	6	17	17	83,3	50,0	12,0	6,8
8	9	10	15	16	90,0	90,0	20,2	18,9
9	9	15	13	16	77,7	93,6	18,4	13,3

ES 2 286 698 T3

Cuadro 3

	Sustancia administrada		Inhibición (%)
	Soporte (n = 75) (Promedio ± desviación)	HMW de Zn-HA (n = 79) (Promedio ± desviación)	
ASC	20,2 ± 1,5	12,1 ± 1,7	41,3*
Tiempo de aparición de la enfermedad a contar a partir del día de inoculación	13,1 ± 0,5	14,9 ± 0,9	-
Incidencia (%)	88,0 ± 3,5	68,6 ± 7,0	22,1 [#]
n = número de animales que participan en el experimento			
Soporte: solución salina fisiológica			

Los Cuadros 2 y 3 muestran que mediante la administración de HMW de Zn-HA a una dosificación de 10 mg/kg s.c., se ha conseguido una inhibición notable en la gravedad de los síntomas clínicos de la EAE inducida (41,3 ± 7,1% de inhibición y 12,1 del valor ASC fueron obtenidos a p<0,004 por la prueba U de Mann-Whitney) y la incidencia de los síntomas clínicos también ha sido reducida en un 22% (un 68,6% para el complejo y un 88% para el control, a p<0,012 de acuerdo con la prueba t). Por otro lado, la regulación del tratamiento (bien sea profiláctico o terapéutico) no provoca un cambio considerable en el efecto de Zn-HA ejercido sobre la EAE.

En los experimentos anteriores hemos descubierto que -contrariamente al HMW de Zn-HA- el cloruro de zinc que contiene Zn^{2+} en una cantidad equivalente a 10 mg/kg de HMW de Zn-HA (es decir, 0,8 mg/kg de Zn^{2+}) no mostraba un efecto notable sobre el modelo EAE; tampoco lo hacía la sal de Na-HA, tal como se menciona en la parte preliminar de la presente solicitud (para los resultados véase el Cuadro 4 a continuación).

Cuadro 4

	Soporte (n = 7)	HMW de Na-HA (n = 14)	Soporte (n = 7)	ZnCl ₂ (n = 14)	Soporte (n = 75)	HMW de Zn-Ha (n = 79)
ASC (tratamiento desde el día 5 hasta el día 22)	15,7 ± 3,7	14,2 ± 1,9	13,1 ± 3,3	14,2 ± 3,3	20,2 ± 1,5	12,1 ± 1,7
n = número de animales que participan en el experimento						
soporte: solución salina fisiológica						

Una composición farmacéutica que contiene el complejo de Zn-HA como agente activo de acuerdo con la presente invención puede ser administrado según cualquier vía tradicional, por ejemplo por vía oral, parenteral, a través de la membrana mucosa oral, por vía sublingual, a través de la membrana mucosa nasal, por vía rectal, transdérmica, intravenosa (perfusión) o intramuscular. La composición farmacéutica con el propósito de una administración oral puede encontrarse en forma líquida o sólida, por ejemplo en forma de un jarabe, suspensión, emulsión, tableta, cápsula y pastilla. Las composiciones líquidas, como las suspensiones o disolventes, contienen el complejo de Zn-HA como ingrediente activo en un soporte líquido adecuado, por ejemplo en un disolvente acuoso, como el agua, etanol o glicerol, o en un disolvente no-acuoso, como el polietilén-glicol o un aceite, o una mezcla de los mismos. La composición puede contener también un agente de suspensión, agentes conservantes, aromatizantes o colorantes. Cuando se prepara la composición farmacéutica en forma de una tableta, se puede utilizar cualquier soporte adecuado apropiadamente empleado para la preparación de composiciones sólidas. Los ejemplos de estos soportes son el estearato de magnesio, almidón, lactosa, sucrosa, celulosa.

ES 2 286 698 T3

Las composiciones sólidas en forma de cápsula pueden prepararse de una manera conocida de por sí. Por ejemplo, una píldora que contiene el ingrediente activo junto con los soportes conocidos puede rellenar una cápsula de gelatina dura; o una dispersión o suspensión del agente activo junto con cualquier soporte adecuadamente empleado en medicina (por ejemplo, goma arábiga, celulosa, silicatos o aceites) pueden ser encapsulados en gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas son soluciones o suspensiones que contienen el complejo de Zn-HA y un soporte acuoso estéril o un aceite aceptable para uso parenteral, como el polietilén-glicol, polivinil-pirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Según otro modelo, la solución obtenida es liofilizada y de nuevo disuelta en un disolvente adecuado directamente antes de su uso.

Las composiciones para su administración a través de la membrana mucosa nasal son formuladas de una manera conocida de por sí para producir un aerosol, gotas, geles o polvos. La composición para aerosol contiene el ingrediente activo en forma disuelta o finamente dispersa en un disolvente acuoso o no-acuoso farmacéuticamente aceptable que rellena luego un recipiente en condiciones estériles. Dicho recipiente puede ser un cassette o un recipiente provisto de una boquilla y puede contener una única dosis o múltiples dosis. Las composiciones para su administración a través de la membrana mucosa oral o para absorción sublingual pueden encontrarse en forma de tableta, píldora o pastilla. Dichas composiciones contienen el ingrediente activo en una mezcla con un soporte, como el azúcar, goma arábiga, goma tragacanto, gelatina, glicerol o similares.

Las composiciones para uso rectal se preparan de una manera conocida de por sí en forma de supositorios que, aparte del ingrediente activo, contienen también un soporte, normalmente manteca de cacao. Las composiciones para uso tópico son por ejemplo, ungüentos, geles y emplastos.

Con el propósito de las investigaciones, se disolvió el agente activo Zn-HA en una solución salina fisiológica y se utilizó en un rango de concentración de 0,1 a 5 mg/ml.

Además, se puede utilizar cualquier solución acuosa que contenga el ingrediente activo Zn-HA en una concentración fisiológicamente compatible a un pH mantenido por un tampón en un valor fisiológicamente compatible. Se pueden utilizar también otros disolventes no-acuosos que sean fisiológicamente aceptables y en los cuales el ingrediente activo sea adecuadamente soluble. Los ejemplos de estos disolventes son el etanol, glicol de propileno, aceites animales y vegetales y similares, así como las mezclas acuosas de los mismos. Estas soluciones pueden contener el Zn-HA en un rango de concentración del 0,01-100% en peso.

Los aditivos que no tienen una influencia directa sobre la potencia del ingrediente activo son también aplicables; los ejemplos de estos aditivos son las soluciones tampón, conservantes y aditivos que ayudan a la absorción. Los ejemplos de conservantes solubles en agua son el bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, cloruro de benzalconio, cloro-butanol, timerosal, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol fenil-etílico y similares. La concentración de dichos aditivos en la solución acuosa puede ser del 0,001-5% en peso. Los ejemplos de agentes tampón solubles en agua son el carbonato sódico, borato sódico, fosfato sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico y similares. La concentración máxima de estos aditivos en la solución acuosa puede ser del 5% en peso en comparación con la del ingrediente activo.

Ejemplo 1

En los estudios resumidos en los Cuadros 1 a 4, cada ratón utilizado como modelo de EAE recibió 200 μ l en una inyección s.c. cada uno; la inyección contenía el ingrediente activo o el soporte (solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%). Para obtener las dosis dadas en términos de mg/kg de peso corporal, se prepararon las soluciones anteriormente mencionadas con distintas concentraciones como sigue:

Para la dosis de 1 mg/kg:

Una composición en solución que contiene 0,1 g de ingrediente activo (complejo de Zn-HA, Na-HA o Zn-Cl₂) por cada solución de 1000 ml; por ejemplo:

0,1 g del complejo de Zn-HA, y
solución de cloruro sódico al 0,9% en agua destilada hasta 1000 ml.

Para la dosis de 10 mg/kg:

Una composición en solución que contiene 1,0 g de ingrediente activo (complejo de Zn-HA, Na-HA o Zn-Cl₂) por cada solución de 1000 ml; por ejemplo:

1,0 g del complejo de Zn-HA, y
solución de cloruro sódico al 0,9% en agua destilada hasta 1000 ml.

ES 2 286 698 T3

Para la dosis de 50 mg/kg:

Una composición en solución que contiene 5,0 g de ingrediente activo (complejo de Zn-HA, Na-HA o Zn-Cl₂) por cada solución de 1000 ml; por ejemplo:

5

5,0 g del complejo de Zn-HA, y

solución de cloruro sódico al 0,9% en agua destilada hasta 1000 ml.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización del complejo de hialuronato de zinc para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

2. Utilización del complejo de hialuronato de zinc según la Reivindicación 1, **caracterizada** porque el complejo de hialuronato de zinc tiene un peso molecular de 800-1200 kDa.

10 3. Utilización del complejo de hialuronato de zinc según la Reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el medicamento fabricado se encuentra en forma de una solución.

15 4. Utilización del complejo de hialuronato de zinc según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el medicamento fabricado se encuentra en forma de inyección, para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa.

5. Utilización del complejo de hialuronato de zinc según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el medicamento fabricado se encuentra en forma de una perfusión.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65