

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 186**

51 Int. Cl.:

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2015** **PCT/IB2015/057929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016** **WO16059594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2015** **E 15797421 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** **EP 3206694**

54 Título: **Uso de ácido neridróico o de su sal para el tratamiento de la osteoartritis**

30 Prioridad:

15.10.2014 IT MI20141794

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

15.04.2021

73 Titular/es:

ABIOGEN PHARMA SPA (100.0%)

Via Meucci 36

56121 Ospedaletto (PISA), IT

72 Inventor/es:

MASSIMO, VARENNA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 819 186 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de ácido neridróico o de su sal para el tratamiento de la osteoartritis

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso de ácido neridróico o una sal del mismo en el tratamiento de la osteoartritis. En particular, se ha demostrado que el ácido neridróico o una sal del mismo puede reducir significativamente los síntomas de la osteoartritis, como el dolor y las discapacidades físicas, así como las lesiones subcondrales de la médula ósea que subyacen a la aparición de tales síntomas.

Técnica antecedente

- 10 La osteoartritis (OA) es, junto con la hipertensión, la enfermedad con mayor prevalencia en el mundo en la población mayor de cincuenta años y es la causa más común de discapacidad crónica. Dada la importancia epidemiológica de dicha enfermedad, hasta la fecha no existen estrategias terapéuticas efectivas reconocidas capaces de modificar el curso de la enfermedad, frenando/deteniendo la progresión anatómica del daño articular.

Por tanto, los objetivos terapéuticos que pueden perseguirse en la actualidad solo están dirigidos a reducir los síntomas dolorosos y los déficits funcionales asociados a los mismos.

- 15 A pesar de las diversas guías y documentos de consenso publicados hasta el momento (Nelson AE et al. Sem Arthritis Rheum, 2014), las estrategias óptimas en el manejo clínico de los síntomas del dolor en pacientes que padecen artritis aún no son unánimes. Esto se debe a diferentes aspectos confusos: en primer lugar, por las características típicas del dolor artrítico, generalmente flotando en el tiempo con posible recrudecimiento doloroso intenso de semanas/meses capaz de afectar de forma permanente el grado de discapacidad del paciente; en segundo lugar, por la gran cantidad de abordajes terapéuticos propuestos, ya sean basados en terapias físicas (no farmacológicas), farmacológicas (intraarticulares y sistémicas) o quirúrgicas.

- 20 En la actualidad, el abordaje no farmacológico, entendido como estrategia de salvamento articular (limitación funcional y reducción del peso corporal en articulaciones de apoyo) y que puede implicar el uso de herramientas específicas (anclajes, férulas, bastones Canadienses) y el abordaje quinesioterapéutico (manteniendo tono muscular/trofismo y movilidad articular mediante ejercicios específicos de rehabilitación) resulta ser la estrategia terapéutica más unánime, a pesar de las claras limitaciones de un modesto impacto en los síntomas del dolor. De igual forma, otras terapias físicas instrumentales como la aplicación local de radiación u ondas ecográficas no tiene una utilidad unánime y sobre todo, es poco eficaz a nivel de zonas articulares frecuentemente afectadas por artritis, como las grandes articulaciones del miembro inferior (cadera y rodilla).

- 30 El abordaje quirúrgico tiene como único objetivo una estrategia preventiva (corrección de defectos anatómicos que provocan una carga alterada) o radical, como la sustitución de prótesis articulares, cuando sea posible, de articulaciones gravemente dañadas anatómicamente.

- 35 La estrategia farmacológica es la estrategia más utilizada y habitual en el tratamiento del dolor de la artritis. En estos términos, la necesidad de una terapia crónica o en todo caso prolongada, la vejez del paciente y por tanto la presencia frecuente de otras enfermedades y tratamientos relevantes, representan los obstáculos que el médico clínico debe afrontar de forma sistemática. El enfoque más conservador se refiere al uso de analgésicos menores como el paracetamol, que generalmente muestra un perfil de riesgo-beneficio justo cuando se usa en las dosis generalmente prescritas para tratar los síntomas del dolor crónico, es decir, un dolor leve que experimenta diariamente el paciente, mientras que es modestamente efectivo en el tratamiento del dolor artrítico de intensidad media/alta. Por el contrario,
- 40 los analgésicos principales (opioides), es decir, con un efecto analgésico más fuerte, son difíciles de usar debido a la alta tasa de eventos adversos observados en pacientes de edad avanzada.

- 45 El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se ve afectado por los límites de tolerancia relacionados con la necesidad de uso continuado en pacientes de edad avanzada, es decir, el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales de los AINE tradicionales y de eventos adversos cardiovasculares con respecto a los AINE de próxima generación (por ejemplo Coxib).

- 50 Asimismo, a la fecha la administración intraarticular de fármacos no cuenta con un consenso amplio y unánime, tanto en lo que respecta al uso de derivados de la cortisona, por su potencial condrolesivo cuando se administran a dosis elevadas o con alta frecuencia, como en lo que respecta al uso de hialuronato, que no parece ser capaz de proporcionar un beneficio sustancial en el tratamiento de síntomas dolorosos, particularmente en el tratamiento de *exacerbaciones* dolorosas agudas.

Por último, también se investigó un posible papel terapéutico de los bisfosfonatos (abreviadamente "BP").

Se han publicado varios estudios sobre el tema, que en realidad solo cubren evaluaciones retrospectivas de los posibles efectos sobre la osteoartritis, basándose exclusivamente en los datos registrados para ciertos BP administrados en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Los BP son una clase de fármacos que se utilizan

amplia y específicamente en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y otros trastornos esqueléticos caracterizados por un metabolismo óseo alterado.

Entre los diversos estudios prospectivos realizados para evaluar dicho posible papel terapéutico de algunos BP en la progresión anatómica de la osteoartritis, destacan los estudios sobre risedronato aminobisfosfonato realizados por Bingham CO (Arthritis Rheum 54, 2006, 3494-3507) y Spector TD et al. (Arthritis Research Ther 2005, 7: R625-33), pero no proporcionaron resultados positivos en este sentido. De hecho, según los autores de dichos estudios, no fue posible encontrar diferencia, en términos de eficacia del tratamiento en los síntomas del dolor, entre el grupo de pacientes tratados con los BP y el grupo de pacientes tratados con placebo, con ninguna de las dosis probadas (5, 15, 35 y 50 mg).

- 10 En particular, Spector TD et al. señalan que los datos clínicos preliminares obtenidos sobre el efecto del risedronato un año después del tratamiento no se replicaron y confirmaron en el estudio posterior ampliado a dos años de tratamiento.

- 15 Por tanto, incluso la posibilidad de un uso terapéutico de los BP, y en particular de los aminobisfosfonatos, en el tratamiento de la OA, y particularmente de los síntomas de dolor y discapacidades físicas de los pacientes que padecen OA, no parece ser una estrategia viable. Por tanto, es un objeto de la presente invención encontrar un remedio efectivo capaz de actuar sobre las condiciones de un paciente artrítico con el fin de mejorar los síntomas del mismo, como el dolor y la discapacidad.

Resumen de la invención

- 20 Dicho objeto se ha conseguido utilizando ácido neridróico o una sal del mismo en el tratamiento de la osteoartritis como se indica en la reivindicación 1.

En particular, se ha demostrado que el ácido neridróico o una sal del mismo puede reducir significativamente los síntomas de la osteoartritis, como el dolor y las discapacidades, así como las lesiones subcondrales de la médula ósea que subyacen a la aparición de tales síntomas.

- 25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administrar por vía intravenosa, que comprende dicho ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis, y a vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración intravenosa.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un vial o botella para administración intravenosa que comprende ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

- 30 En un aspecto incluso más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administrar por vía intramuscular, que comprende dicho ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis, y a vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración intramuscular.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un vial o botella para administración intramuscular que comprende ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

Breve descripción de los dibujos

- 35 Las características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, de los ejemplos de trabajo proporcionados con fines ilustrativos y de las Figuras adjuntas en las que:

- La Figura 1 muestra la distribución de pacientes reclutados para el estudio del Ejemplo 1;
- La Figura 2 muestra la tendencia del parámetro VAS durante los 60 días siguientes al inicio del tratamiento de los pacientes según el estudio del Ejemplo 1.

- 40 Descripción detallada de la invención

Por tanto, la invención se refiere al ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis (abreviadamente, "OA").

- 45 En particular, como también será evidente a partir de los ejemplos que se dan a continuación, se ha demostrado que el ácido neridróico o una sal del mismo puede reducir significativamente los síntomas de la osteoartritis, como el dolor y las discapacidades físicas, así como el tamaño de las lesiones subcondrales de la médula ósea.

Por lo tanto, se encontró sorprendentemente que el ácido neridróico o una sal del mismo ha demostrado ser capaz de tratar con éxito la osteoartritis aliviando los síntomas leves, moderados o graves atribuibles a la misma, en particular los síntomas moderados o graves.

- 50 Se ha demostrado que el ácido neridróico o una sal del mismo puede tratar con éxito los síntomas de dolor leve, moderado o severo en pacientes que padecen osteoartritis, particularmente OA de la cadera, rodilla o mano, especialmente OA de la rodilla.

Además, se encontró sorprendentemente que el ácido neridróico o una sal del mismo ha demostrado ser capaz de tratar con éxito la osteoartritis aliviando la rigidez de las articulaciones y mejorando la movilidad y la funcionalidad física.

- 5 En particular, se ha demostrado que el ácido neridróico o una sal del mismo puede tratar con éxito la rigidez de las articulaciones mejorando la movilidad y la funcionalidad física en pacientes que padecen OA de la cadera, rodilla o mano, especialmente OA de la rodilla.

- 10 Como quedará claro a partir de los ejemplos que se dan a continuación, se ha demostrado que el ácido neridróico o una sal del mismo reduce significativamente la intensidad del dolor en pacientes con OA, así como la rigidez de las articulaciones, y mejora ventajosamente la movilidad y la funcionalidad física incluso después de más de 50 días desde el final del tratamiento.

Además, se ha demostrado que el ácido neridróico o una sal del mismo pueden tratar el dolor en pacientes con OA durante la *exacerbación* dolorosa aguda.

De hecho, se encontró sorprendentemente que el ácido neridróico o una sal del mismo ha demostrado ser capaz de reducir el tamaño y la extensión de las lesiones de la médula ósea asociadas con los síntomas del dolor de la artritis.

- 15 Los ejemplos que se dan a continuación muestran que el ácido neridróico o una sal del mismo puede mejorar con éxito el patrón de lesiones subcondrales de la médula ósea detectables por resonancia magnética nuclear (RMN).

Para los fines de la presente invención, se entiende que el término "ácido neridróico o una sal del mismo" incluye todas las formas polimórficas, tanto amorfas como cristalinas, así como cocrystalinas y anhidras, hidratadas y solvatos.

- 20 Preferiblemente, dicho ácido neridróico está en forma de sal. Dicha sal de ácido neridróico es una sal de neridronato alcalina o alcalinotérrica, tal como neridronato de sodio o neridronato de potasio, sal de amonio cuaternario de neridronato o una mezcla de los mismos.

En una realización preferida, dicha sal de ácido neridróico es neridronato de sodio.

El ácido neridróico o una sal del mismo se administrará preferiblemente a una dosis de 10 a 500 mg.

- 25 Dicho ácido neridróico o una sal del mismo se puede administrar por vía oral, intramuscular, intravenosa, intraarticular, transdérmica, subcutánea o tópica.

Preferiblemente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse por vía intravenosa. El ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse por vía intravenosa, preferiblemente en una dosis de 25 a 400 mg. Más preferiblemente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse al menos 2 veces, con al menos 1 día entre una administración y una posterior.

- 30 Para los propósitos de la presente invención, el término "día" significa un período de 24 ± 2 horas. Por lo tanto, dicho ácido neridróico o una sal del mismo se puede usar de acuerdo con regímenes de dosificación que comprenden administraciones diarias, administraciones en días alternos, o administraciones al menos cada dos o tres días y más.

- 35 Preferiblemente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 50-200 mg, al menos 2 veces durante un período de 5-15 días, con al menos 1 día entre una administración y una posterior.

En realizaciones preferidas, dicho ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 50-200 mg, al menos 3 veces durante un período de 5-15 días, con al menos 2 días entre una administración y una posterior.

- 40 En otras realizaciones preferidas, dicho ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 70-150 mg, 4 veces durante un período de 8-12 días, con 2 días entre una administración y una posterior.

Alternativamente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 70-150 mg, 4 veces durante un período de 8-12 días, con 3 días entre una administración y una posterior.

- 45 En las realizaciones más preferidas, dicho ácido neridróico o una sal del mismo se debe administrar por vía intravenosa a una dosis de 90-110 mg, 4 veces durante un período de 10 días, con 3 días entre una administración y una posterior.

En una realización aún más preferida, dicho ácido neridróico está en forma de sal de sodio (neridronato de sodio) para ser administrado por vía intravenosa a una dosis de 90-110 mg, 4 veces durante un período de 10 días, con 3 días entre una administración y una posterior.

En otra realización aún más preferida, dicho ácido neridróico en forma de sal sódica (neridronato sódico) debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 100 mg de ácido neridróico, 4 veces durante un período de 10 días, con 3 días entre una administración y una posterior. De esta forma, la administración intravenosa puede realizarse los días 1, 4, 7 y 10 de tratamiento.

- 5 Como puede verse en el ejemplo siguiente, los resultados del estudio controlado aleatorio demostraron que el neridronato de sodio se puede usar de manera eficaz para tratar pacientes con OA. En particular, los resultados de este estudio demostraron que el neridronato de sodio puede usarse efectivamente para reducir los síntomas de dolor leve, moderado o severo, y aún más específicamente los síntomas moderados o severos, en pacientes con OA.

- 10 Específicamente, el neridronato de sodio se puede usar de manera efectiva para reducir los síntomas de dolor en pacientes con OA que tienen una VAS basal $\geq$ (mayor o igual a) 30 mm.

Específicamente, un ciclo de neridronato de sodio administrado por vía intravenosa se puede usar de manera eficaz para tratar pacientes con OA y, en particular, para reducir los síntomas de dolor leve, moderado o severo en pacientes con OA.

- 15 En particular, el estudio demostró que un ciclo de neridronato de sodio administrado por vía intravenosa reduce la intensidad del dolor en pacientes con OA sintomática de la rodilla.

El estudio también demostró que el tamaño y la extensión de las BML disminuyó significativamente en los pacientes tratados con neridronato de sodio en comparación con los pacientes tratados solo con placebo. Es decir, el neridronato de sodio se puede utilizar de forma efectiva para tratar a pacientes con OA que sufren *exacerbaciones* dolorosas agudas, reduciendo así la extensión de las lesiones de la médula ósea.

- 20 Además, el estudio demostró que el tratamiento de pacientes con OA con neridronato de sodio permitió un tratamiento sintomático eficaz y duradero, y por tanto el control del dolor, incluso después de más de 50 días desde el final del tratamiento.

- 25 Los resultados ventajosos obtenidos con la presente invención en el tratamiento de la osteoartritis, especialmente en el tratamiento de síntomas de dolor leve, moderado o severo en pacientes con OA, son por tanto evidentes, especialmente considerando que estos resultados fueron inesperados a la vista de la técnica anterior relacionada con los BP, en particular a los aminobisfosfonatos, como el risedronato.

En realizaciones preferidas, dicho ácido neridróico o una sal del mismo está en forma de una solución acuosa de ácido neridróico o una sal del mismo. Dicha solución acuosa es preferiblemente isotónica o hipotónica, incluso más preferiblemente hipotónica.

- 30 Dicho ácido neridróico o una sal del mismo también está presente preferiblemente como una dosis unitaria que comprende 1 a 10 ml de solución acuosa en un vial o botella, preferiblemente un vial o botella de vidrio. Preferiblemente, dicha dosis unitaria comprende 2, 5 u 8 ml de una solución acuosa en un vial o botella.

Preferiblemente, dicha dosis unitaria comprende 70-150 mg de ácido neridróico o una sal del mismo.

- 35 En una realización particularmente preferida, dicha dosis unitaria comprende 100 mg de ácido neridróico o comprende una sal del mismo en una cantidad equivalente a 100 mg de ácido neridróico.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la misma, la presente invención también se refiere a un vial o botella para administración intravenosa que comprende ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

- 40 Preferiblemente, dicho vial o botella comprende una dosis unitaria de 70-150 mg de ácido neridróico o una sal del mismo.

Más preferiblemente, dicho vial o botella comprende 100 mg de ácido neridróico o comprende una sal del mismo en una cantidad equivalente a 100 mg de ácido neridróico.

De manera ventajosa, dicho vial o botella está en forma lista para usar.

- 45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis, y vehículos farmacéuticamente aceptables para administración oral, intramuscular, intravenosa, intraarticular, transdérmica, subcutánea o tópica.

- 50 Específicamente, dicha composición farmacéutica que comprende dicho ácido neridróico o una sal del mismo, y vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración oral, intramuscular, intravenosa, intraarticular, transdérmica, subcutánea o tópica, se utiliza en el tratamiento de la osteoartritis de cadera, rodilla o mano, preferiblemente se utiliza en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla.

Preferiblemente, dicha composición farmacéutica debe administrarse por vía intravenosa y comprende dicho ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis, y vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración intravenosa.

- 5 Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración intravenosa son, por ejemplo, ajustadores de pH, ajustadores de isotonicidad, estabilizadores, agentes quelatantes, conservantes y antioxidantes.

Los ajustadores de pH preferidos son ácido cítrico, citrato de sodio, acetato de sodio, ácido bórico, borato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido fosfórico y sales de los mismos, incluso más preferiblemente ácido cítrico y citrato de sodio (regulador de citrato) y bicarbonato de sodio.

Entre los ajustadores de isotonicidad, se prefiere cloruro de sodio.

- 10 Entre los estabilizadores, se prefieren manitol, dextrano o mezclas de los mismos.

Entre los agentes quelatantes, se prefiere EDTA o una sal del mismo, como EDTA sódico.

Entre los antioxidantes, se prefieren metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de sodio, hidroxianisol butilado (HAB), hidroxitolueno butilado (HTB), ácido ascórbico y ascorbato de sodio.

- 15 Entre los conservantes, se prefieren alcohol bencílico, metil parabeno y propil parabeno. En una realización preferida, dicha composición farmacéutica para administrar por vía intravenosa comprende neridronato de sodio para su uso en el tratamiento de la osteoartritis, regulador de citrato y cloruro de sodio.

En otra realización preferida, dicha composición farmacéutica para administrar por vía intravenosa comprende neridronato de sodio para uso en el tratamiento de la osteoartritis, bicarbonato de sodio y cloruro de sodio.

- 20 En otras realizaciones preferidas, en dicha composición farmacéutica para administrar por vía intravenosa, dicho ácido neridróico o una sal del mismo es el único ingrediente activo presente para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

Alternativamente, dicha composición farmacéutica para administrar por vía intravenosa consiste en dicho ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis y vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración intravenosa.

- 25 Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de solución acuosa. Dicha solución acuosa es preferiblemente isotónica o hipotónica, incluso más preferiblemente hipotónica.

Además, dicha composición farmacéutica está presente preferiblemente como una dosis unitaria que comprende 1-10 ml de solución acuosa en un vial o botella, preferiblemente un vial o botella de vidrio. Preferiblemente, dicha dosis unitaria comprende 2, 5 u 8 ml de una solución acuosa en un vial o botella.

Preferiblemente, dicha dosis unitaria comprende 70-150 mg de ácido neridróico o una sal del mismo.

- 30 En una realización particularmente preferida, dicha dosis unitaria comprende 100 mg de ácido neridróico o comprende una sal del mismo en una cantidad equivalente a 100 mg de ácido neridróico.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a un vial o botella para administración intravenosa que comprende ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

- 35 Preferiblemente, dicho vial o botella comprende una dosis unitaria de 70-150 mg de ácido neridróico o una sal del mismo.

Más preferiblemente, dicho vial o botella comprende 100 mg de ácido neridróico o comprende una sal del mismo en una cantidad equivalente a 100 mg de ácido neridróico.

De manera ventajosa, dicho vial o botella está en forma lista para usar.

- 40 Preferiblemente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo es neridronato de sodio para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

Más preferiblemente, dicho vial o botella es para la administración intravenosa de neridronato de sodio para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

- 45 Alternativamente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse por vía intramuscular. El ácido neridróico o una sal del mismo se administrará por vía intramuscular, preferiblemente en una dosis de 10-100 mg.

Preferiblemente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo se administrará por vía intramuscular a una dosis de 15-50 mg, más preferiblemente a una dosis de 25 mg de ácido neridróico o a una dosis equivalente de una sal del mismo, preferiblemente neridronato de sodio.

En las realizaciones particularmente preferidas, dicho ácido neridróico o una sal del mismo es neridronato de sodio para ser administrado por vía intramuscular a una dosis de 15 a 50 mg, de 1 a 20 veces durante un período de 1 a 30 días.

- 5 En las realizaciones más preferidas, dicho ácido neridróico o una sal del mismo es neridronato de sodio para ser administrado por vía intramuscular a una dosis de 25 mg de ácido neridróico, de 1 a 16 veces durante un período de 1 a 16 días.

En un aspecto incluso más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administrar por vía intramuscular y comprende dicho ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis y vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración intramuscular.

- 10 Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración intramuscular son, por ejemplo, ajustadores de pH, ajustadores de isotonicidad, estabilizadores, agentes quelatantes, conservantes y antioxidantes.

Los ajustadores de pH preferidos son ácido cítrico, citrato de sodio, acetato de sodio, ácido bórico, borato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido fosfórico y sales de los mismos, incluso más preferiblemente ácido cítrico y citrato de sodio (regulador de citrato) y bicarbonato de sodio.

- 15 Entre los ajustadores de isotonicidad, se prefiere el cloruro de sodio.

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

Entre los agentes quelatantes, se prefiere EDTA o una sal del mismo, tal como EDTA sódico. Entre los antioxidantes, se prefieren metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de sodio, hidroxianisol butilado (HAB), hidroxitolueno butilado (HTB), ácido ascórbico y ascorbato de sodio.

- 20 Entre los conservantes, se prefieren el alcohol bencílico, el metil parabeno y el propil parabeno. En una realización preferida, dicha composición farmacéutica para administrar por vía intramuscular comprende neridronato de sodio para uso en el tratamiento de la osteoartritis, regulador de citrato y cloruro de sodio.

En otra realización preferida, dicha composición farmacéutica para administrar por vía intramuscular comprende neridronato de sodio para uso en el tratamiento de la osteoartritis, bicarbonato de sodio y cloruro de sodio.

- 25 En otras realizaciones preferidas, en dicha composición farmacéutica para administrar por vía intramuscular, dicho ácido neridróico o una sal del mismo es el único ingrediente activo presente para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

Alternativamente, dicha composición farmacéutica para administrar por vía intramuscular consiste en dicho ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis y vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración intramuscular.

- 30

Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de una solución acuosa de ácido neridróico o una sal del mismo. Dicha solución acuosa es preferiblemente isotónica o hipotónica, incluso más preferiblemente hipotónica.

Además, dicha composición farmacéutica está presente preferiblemente como una dosis unitaria que comprende 1-10 ml de solución acuosa en un vial o botella, preferiblemente un vial o botella de vidrio. Preferiblemente, dicha dosis unitaria comprende 2, 5 u 8 ml de una solución acuosa en un vial o botella.

- 35

Preferiblemente, dicha dosis unitaria comprende 10-100 mg de ácido neridróico o una sal del mismo.

En una realización particularmente preferida, dicha dosis unitaria comprende 25 mg de ácido neridróico o comprende una sal del mismo en una cantidad equivalente a 25 mg de ácido neridróico. De acuerdo con un aspecto adicional de la misma, la presente invención por lo tanto también se refiere a un vial o botella para administración intramuscular que comprende ácido neridróico o una sal del mismo para uso en el tratamiento de la osteoartritis.

- 40

De manera ventajosa, dicho vial o botella está en forma lista para usar.

Preferiblemente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo es neridronato de sodio para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

- 45 Más preferiblemente, dicho vial o botella es para la administración intramuscular de neridronato de sodio para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

Alternativamente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo debe administrarse por vía oral o sublingual.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administrar por vía oral o sublingual y comprende dicho ácido neridróico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis y vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración oral o sublingual.

- Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración oral o sublingual son, por ejemplo, almidón natural, almidón parcialmente hidrolizado, lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y sus derivados, celulosa microcristalina y sus derivados, fosfato de calcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, estearato de magnesio, maltodextrina, gelatina, goma tragacanto, goma arábica, goma xantano, talco, sílice, sílice coloidal, sílice precipitada, silicatos de magnesio, silicatos de aluminio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, copolímeros de metacrilato y mezclas de los mismos.
- Dicha composición para administración oral o sublingual puede estar en forma de polvo, cápsula, comprimido, minicomprimido, microcomprimido, granulado, microgránulo, pella, multipartículas o partículas micronizadas. Alternativamente, puede estar en forma líquida, es decir, en solución, dispersión o suspensión con disolventes adecuados farmacéuticamente aceptables.
- Todas las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se pueden preparar utilizando métodos conocidos en la técnica de acuerdo con la vía de administración.
- También se describe un método para el tratamiento de la osteoartritis, que comprende los pasos de:
- i) proporcionar ácido neridróico o una sal del mismo,
 - ii) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho ácido neridróico o una sal del mismo a un paciente que padece osteoartritis.
- En el paso i), dicho ácido neridróico o una sal del mismo puede estar en forma de una solución acuosa de ácido neridróico o una sal del mismo, como se describió anteriormente.
- Preferiblemente, dicho ácido neridróico o una sal del mismo se proporciona como una dosis unitaria que comprende 1-10 ml de solución acuosa en un vial o botella.
- Todos los aspectos ventajosos y preferidos descritos anteriormente para el uso de ácido neridróico o una sal del mismo deben entenderse como igualmente ventajosos y preferidos.
- En particular, dicho método permite aliviar los síntomas de dolor de la osteoartritis en un paciente que padece osteoartritis.
- Preferiblemente, en el paso ii), la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de ácido neridróico o una sal del mismo a un paciente que padece osteoartritis alivia los síntomas leves, moderados o graves atribuibles a la osteoartritis, en particular los síntomas moderados o graves.
- En particular, dicha administración alivia los síntomas de dolor leve, moderado o severo en pacientes que padecen osteoartritis de cadera, rodilla o mano, especialmente OA de rodilla. Específicamente, dicha administración reduce efectivamente los síntomas de dolor en pacientes con OA que tienen una VAS basal $\geq$ (mayor o igual a) 30 mm.
- Ventajosamente, dicha administración alivia la rigidez articular y mejora la movilidad y funcionalidad física del paciente.
- La administración de ácido neridróico o una sal del mismo reduce la intensidad del dolor en pacientes con OA, así como la rigidez articular y mejora ventajosamente la movilidad y la funcionalidad física incluso después de más de 50 días desde el final del tratamiento.
- Más preferiblemente, dicha administración alivia el dolor en pacientes con OA durante las *exacerbaciones* dolorosas agudas.
- Además, la administración de ácido neridróico o una sal del mismo reduce el tamaño y la extensión de las lesiones de la médula ósea asociadas con los síntomas de dolor provocados por la artritis, particularmente en el caso de la OA de la rodilla.
- También se describe un método para el tratamiento de la osteoartritis, que comprende los pasos de:
- i) proporcionar una composición farmacéutica que comprende ácido neridróico o una sal del mismo como se describe anteriormente,
 - ii) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica a un paciente que padece osteoartritis.
- En el paso i), dicha composición farmacéutica puede estar en forma de una solución acuosa de ácido neridróico o una sal del mismo, como se describió anteriormente.
- Preferiblemente, dicha composición farmacéutica se proporciona como una dosis unitaria que comprende 1-10 ml de solución acuosa de ácido neridróico o una sal del mismo en un vial o botella.
- Todos los aspectos ventajosos y preferidos descritos anteriormente para la composición farmacéutica de ácido neridróico o una sal del mismo deben entenderse como igualmente ventajosos y preferidos.

En particular, dicho método permite aliviar los síntomas de dolor de la osteoartritis en un paciente que padece osteoartritis.

Preferiblemente, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de ácido neridróico o una sal del mismo a un paciente que padece osteoartritis alivia los síntomas leves, moderados o graves atribuibles a la osteoartritis, en particular los síntomas moderados o graves.

En particular, dicha administración alivia los síntomas de dolor leve, moderado o severo en pacientes que padecen osteoartritis de cadera, rodilla o mano, especialmente OA de rodilla. Específicamente, dicha administración reduce efectivamente los síntomas de dolor en pacientes con OA que tienen una VAS basal $\geq$ (mayor o igual a) 30 mm.

Ventajosamente, dicha administración alivia la rigidez articular y mejora la movilidad y funcionalidad física del paciente.

La administración de una composición farmacéutica de ácido neridróico o una sal del mismo reduce la intensidad del dolor en pacientes con OA, así como la rigidez articular y mejora ventajosamente la movilidad y la funcionalidad física, incluso después de más de 50 días desde el final del tratamiento.

Más preferiblemente, dicha administración alivia el dolor en pacientes con OA durante las *exacerbaciones* dolorosas agudas.

Además, la administración de una composición farmacéutica de ácido neridróico o una sal del mismo reduce el tamaño y la extensión de las lesiones de la médula ósea asociadas con los síntomas de dolor provocados por la artritis, particularmente en el caso de la OA de la rodilla.

Se entiende que todos los aspectos identificados como preferidos y ventajosos para el uso de ácido neridróico o una sal del mismo deben considerarse igualmente preferidos y ventajosos también para las composiciones farmacéuticas, viales, botellas, dosis unitarias y sus respectivos usos, así como para los métodos de tratamiento de la osteoartritis.

Todas las combinaciones de aspectos preferidos del uso de ácido neridróico o una sal del mismo, la composición farmacéutica, vial, botella, dosis unitaria y sus respectivos usos, así como de los métodos de tratamiento de la osteoartritis mencionados anteriormente se entienden además también tal como se describen.

A continuación se muestra un ejemplo práctico de la presente invención proporcionado con fines ilustrativos.

Ejemplo

El objetivo de este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo fue evaluar la eficacia del neridronato intravenoso para controlar el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla (OA) dolorosa aguda.

Pacientes

Desde marzo de 2013 hasta enero de 2014, se examinaron 96 pacientes mayores de 50 años y con un inicio reciente de dolor de rodilla. Estos pacientes procedían de los servicios ambulatorios de ortopedia y reumatología y del servicio de urgencias de un centro de atención terciaria dedicado a enfermedades óseas y articulares. Sesenta y ocho pacientes se consideraron elegibles para ser reclutados al cumplir con los siguientes criterios de inclusión: 1) OA de rodilla que cumpliera con los criterios de diagnóstico del American College of Rheumatology; 2) una puntuación radiográfica de Kellgren-Lawrence ≥ 2 en la articulación tibiofemoral; 3) un dolor de rodilla continuo por al menos 2 semanas con un inicio no mayor de tres meses; 4) una intensidad del dolor superior a 30 mm en una escala analógica visual de Huskisson que va de 0 (sin dolor) a 100 mm (dolor máximo); 5) RM de rodilla que muestra BML grandes (> 1 cm según criterios internacionales). Los criterios de exclusión se relacionaron con la presencia de enfermedades inflamatorias o metabólicas; la presencia de anomalías en laboratorio de rutina (que incluyen calcemia y tasa de filtración glomerular, que si se alteran pueden aumentar el riesgo de eventos adversos en pacientes tratados con BP por vía intravenosa); tratamiento previo con BP; evidencia de derrame articular significativo mediante resonancia magnética, alteraciones morfológicas en el perfil de la articulación del hueso subcondral que sugieran osteonecrosis y/o evidencia de bursitis o tendinitis; inicio del dolor relacionado con un evento traumático específico. En el momento del reclutamiento, 58 pacientes de 68 (85.3%) estaban tomando o habían tomado fármacos para controlar el dolor en los tres meses anteriores. Se pidió a los pacientes que no tomaran analgésicos ni antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante el período de estudio. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital donde se realizó el estudio.

Diseño del estudio

Después de la inscripción, los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o neridronato de sodio (Abiogen, Pisa, Italia) 100 mg/8 ml en viales con una apariencia idéntica en una proporción de 1:1. Tanto el neridronato de sodio como el placebo se diluyeron en 500 ml de solución salina isotónica y se infundieron por la mañana durante más de 2 horas. El tratamiento se administró cada tercer día cuatro veces comenzando desde el día 1 (primera infusión) y terminando el día 10 (cuarta infusión). A lo largo del transcurso de la infusión, se analizó el calcio sérico antes de cada infusión. Los valores se ajustaron para un valor de albúmina de 4.2 g/dL. Después de 60 días (57-66) desde la primera

infusión, se realizó la última evaluación clínica. Dos meses después de finalizado el estudio, los pacientes fueron entrevistados por teléfono sobre una posible recaída del dolor y la posible reanudación de analgésicos y/o AINE.

Generación de imágenes de resonancia magnética de rodilla

- Se obtuvo una resonancia magnética tridimensional de alta resolución de la rodilla objetivo para cada paciente antes del inicio del tratamiento (1-7 días) y al final del estudio (día 58-69). Todas las imágenes de RM fueron evaluadas por un radiólogo musculoesquelético experto que desconocía el tratamiento del paciente. Todos los exámenes de RM se realizaron con un escáner de 1.5 T (Magnetom Espree, Siemens) utilizando una bobina para rodilla dedicada. La imagen se realizó en los planos sagital, coronal y transversal, con un campo de visión (CDV) de 18 cm y una matriz de adquisición de 256x256. El protocolo de RM incluyó: secuencias ponderadas en T1 de eco de rotación (EE) (tiempo de repetición TR 580 ms, tiempo de eco TE 12 ms, número de promedios de señal 2, grosor 3.0 mm, espacio de intersección 0.5 mm) en planos sagital, coronal y transversal; secuencias ponderadas en T2 EE (TR 4.000 ms, TE 30/100 ms, una señal adquirida, grosor 3.0 mm, espacio de intersección 0.5 mm) en planos sagital y transversal; Secuencia ponderada en PD con grasa/supresión (TR 2800 ms, TE 40 ms, una señal adquirida, grosor 3.0 mm, espacio de intersección 0.5 mm) en el plano coronal. Las BML subcondrales se identificaron como áreas de aumento de la intensidad de la señal en imágenes ponderadas en T2 con supresión de grasa. Las puntuaciones se asignaron utilizando la puntuación de MRI para Órgano Completo para AO de rodilla (WORMS) para edema de médula ósea. Específicamente, las BML se codificaron de 0 a 3 en cada una de las 10 subregiones de los compartimentos tibiofemorales medio y lateral y en cada una de las cuatro subregiones de los compartimentos femororrotulianos. Para cada subregión, la extensión de la lesión se evaluó siguiendo la escala de WORMS: 0 = ausencia de edema; 1 = menos del 25%; 2 = 25-50%; 3 = >50%.

Mediciones

- El resultado primario del estudio fue la evaluación y comparación de los cambios en la intensidad del dolor entre el grupo de neridronato de sodio y el grupo de placebo a lo largo del estudio. El dolor en la rodilla afectada se midió mediante VAS (0-100) el día 1 (T0), el día de la última infusión (día 10; T1) y 50 días después (T2). Como criterios de valoración secundarios, se realizaron las siguientes evaluaciones clínicas: el cuestionario de dolor del índice de osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y MacMaster (WOMAC); el Cuestionario de Dolor de McGill y el Cuestionario de la Encuesta de Salud de Formulario Corto de 36-Elementos (SF-36) para evaluar el estado funcional del paciente. Todos estos instrumentos se administraron en T0 y T2. Como criterio de valoración adicional, se han medido los cambios en la puntuación de WORMS antes del tratamiento y en T2.

Resultados

Se reclutaron y aleatorizaron 68 pacientes para recibir tratamiento con neridronato de sodio o placebo en dos grupos iguales (34 pacientes). Al ingresar, los dos grupos estaban bien equilibrados en cuanto a características demográficas y clínicas (Tabla 1).

- Tabla I. Características demográficas, clínicas y de resonancia magnética de los pacientes con artrosis de rodilla dolorosa OA, antes del inicio del tratamiento con neridronato o placebo (línea base). Las variables se expresan como valor promedio $\pm$ desviaciones estándar correspondientes

	Neridronato	Placebo	P*
	N=34	N=34	
Años	64.7 $\pm$ 11.8	67.0 $\pm$ 7.3	0.1
Género (M/F):	19/15	18/16	0.6
BMI (Kg/m ²)	25.7 $\pm$ 3.6	25.5 $\pm$ 3.9	0.7
Duración del dolor (semanas)	8.1 $\pm$ 2.2	6.8 $\pm$ 2.7	0.039
Puntuación VAS	59.0 $\pm$ 14.7	64.8 $\pm$ 16.9	0.1
WOMAC	232 $\pm$ 79	254 $\pm$ 86	0.4
Componente físico SF-36	36.6 $\pm$ 10.2	33.4 $\pm$ 6.7	0.4
Componente mental SF-36	56.1 $\pm$ 12.4	59.4 $\pm$ 13.2	0.1
McGill	14.3 $\pm$ 7.6	16.3 $\pm$ 12.5	0.9
Puntuación de WORMS	6.3 $\pm$ 3.0	7.7 $\pm$ 3.9	0.1
* Prueba U de Mann-Whitney			

	Neridronato	Placebo	P*
	N=34	N=34	
IMC: índice de masa corporal; WOMAC: índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y MacMaster; SF-36: Encuesta de Salud de Formulario Corto de 36-Elementos; VAS: escala analógica visual; McGill: cuestionario de dolor de McGill; WOMS: Puntaje de Resonancia Magnética de Órgano Completo para OA de rodilla.			

5 Solo el tiempo transcurrido desde el inicio del dolor resultó levemente pero significativamente más corto en el grupo de placebo. Cincuenta y seis pacientes completaron el estudio. Uno de los pacientes del grupo de neridronato de sodio retiró el consentimiento para un evento adverso (reacción de fase aguda) después de la primera infusión y un paciente fue excluido debido a la reanudación de analgésicos antes de la última evaluación clínica. Ocho pacientes del grupo placebo fueron excluidos para reanudar el tratamiento con analgésicos o AINE durante el estudio (7 pacientes) y un paciente se negó a regresar para ser evaluado 50 días después del tratamiento. Dos pacientes (uno en el grupo de neridronato de sodio y uno en el grupo de placebo) fueron excluidos porque presentaban -en la resonancia magnética realizada al final del estudio- características evocadoras de una alteración del perfil óseo articular evocador de una posible osteonecrosis (aplanamiento/depresión de la superficie del cóndilo femoral). La distribución de pacientes se muestra en la Figura 1.

15 Cuando se evaluó la puntuación VAS el día de la última infusión, ambos grupos mostraron una disminución significativa en comparación con los valores basales, incluso si se observó una diferencia significativa más alta en el grupo de neridronato de sodio (Figura 2). La puntuación de la VAS cambió de 59.0 ± 14.7 a 30.4 ± 15.6 en el grupo de neridronato de sodio ($p < 0.001$), mientras que en el grupo de placebo disminuyó de 64.8 ± 16.9 a 55.4 ± 17.4 ($p = 0.04$). La comparación entre grupos el día de la última infusión mostró un descenso significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con neridronato de sodio ($p < 0.001$).

20 Después de los siguientes 50 días, no se observó ninguna mejora adicional en la puntuación VAS en los grupos de placebo (Figura 2) y las otras medidas clínicas no mostraron cambios en el placebo antes y después del tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con OA dolorosa de rodilla, tratados con neridronato o placebo, 50 días después de finalizado el tratamiento. Las variables se expresan como valor promedio $\pm$ desviaciones estándar correspondientes

	Neridronato	Placebo	P*
	N = 31	N=25	
Puntuación VAS	$9.4 \pm 10.8^{\dagger}$	50.1 ± 16.9	0,001
WOMAC	$58 \pm 58^{\dagger}$	228 ± 162	0,001
Componente físico SF-36	$51.1 \pm 8.7^{\dagger}$	39.3 ± 19.1	0.01
Componente mental SF-36	$62.5 \pm 11.1^{\ddagger}$	58.3 ± 13.8	0.2
McGill	$3.7 \pm 4.6^{\dagger}$	15.6 ± 10.8	0,001
Puntuación de WOMS	$3.7 \pm 4.2^{\ddagger}$	7.1 ± 3.6	0,002
* Prueba U de Mann-Whitney P frente a valores basales: $\dagger = 0.001$; $\ddagger = 0.01$ (prueba de rango con signo de Wilcoxon) VAS: escala analógica visual; WOMAC: índice de Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y MacMaster; SF-36: Encuesta de Salud de Formulario Corto de 36-Elementos; McGill: cuestionario de dolor de McGill; WOMS: Puntaje de Resonancia Magnética de Órgano-Completo para OA de rodilla.			

25 En la última evaluación clínica, el grupo de neridronato de sodio mostró una mejoría significativa del dolor con una puntuación de VAS que cayó a 9.4 ± 10.8 ($p < 0.001$ frente a los valores de T0 y T1). Además, otros índices de dolor y calificación funcional mostraron disminuciones significativas en comparación con los valores basales y con los pacientes tratados con placebo (Tabla 2).

30 La puntuación de WOMS revaluada en T2 mostró una disminución significativa en el tamaño de la lesión solo en el grupo de neridronato de sodio (de 6.3 ± 3.0 a 3.7 ± 4.2 ; $p = 0.01$), mientras que no se observaron cambios significativos en el grupo tratado con placebo (Tabla 2). Los análisis de regresión multivariante de variables clínicas en pacientes tratados con neridronato de sodio demostraron una correlación cercana a la significación entre la disminución de la

- 5 VAS observada el día de la última infusión (T1) y la disminución de la VAS observada al final del estudio ($\beta = 0.452$, $p = 0.01$). Cuando se entrevistó a los pacientes por teléfono dos meses después de la última evaluación clínica, 18 pacientes de 25 tratados con placebo (es decir, hasta 72%) habían reanudado los medicamentos analgésicos o AINE, mientras que solo 4 pacientes de 31 tratados con neridronato de sodio (es decir, sólo el 12.9%) había reanudado la terapia sintomática con analgésicos o AINE.
- 10 Por lo tanto, los resultados de este estudio controlado aleatorizado proporcionan evidencia de que el neridronato de sodio se puede usar de manera efectiva para tratar a pacientes con OA.
- En particular, los resultados de este estudio demostraron que el neridronato de sodio puede usarse efectivamente para reducir los síntomas de dolor leve, moderado o severo en pacientes con OA, y específicamente síntomas moderados o severos, en pacientes con OA.
- 15 Específicamente, el neridronato de sodio puede usarse efectivamente para reducir los síntomas del dolor en pacientes con OA que tienen una VAS basal $\geq$ (mayor o igual a) 30 mm.
- Específicamente, un ciclo de neridronato de sodio administrado por vía intravenosa se puede usar efectivamente para tratar pacientes con OA y, en particular, para reducir los síntomas de dolor leve, moderado o severo, y específicamente los síntomas moderados o severos, en pacientes con OA.
- 20 En particular, el estudio demostró que un ciclo de neridronato de sodio administrado por vía intravenosa reduce la intensidad del dolor en pacientes con OA de rodilla sintomática.
- El estudio también demostró que el tamaño y la extensión de las BML disminuyó significativamente en los pacientes tratados con neridronato de sodio en comparación con los pacientes tratados con un placebo.
- 25 Es decir, el neridronato de sodio se puede utilizar efectivamente para tratar a pacientes con OA que se someten a *exacerbaciones* dolorosas agudas, lo que reduce la extensión de las lesiones de la médula ósea.
- Finalmente, el estudio demostró que el tratamiento de pacientes con OA con neridronato de sodio permitió un tratamiento sintomático efectivo y duradero, y por tanto el control del dolor, al menos más de 50 días desde el final del tratamiento.
- 25 Los resultados ventajosos logrados por la presente invención en el tratamiento de la osteoartritis, especialmente en el tratamiento de síntomas de dolor leve, moderado o severo en pacientes con OA, son por lo tanto evidentes a partir de la descripción anterior, especialmente considerando que estos resultados fueron inesperados en vista de la técnica anterior relacionada con los BP, especialmente con los aminobisfosfonatos, como el risedronato.

REIVINDICACIONES

1. Ácido neridróónico o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de la osteoartritis, en donde el tratamiento de la osteoartritis comprende aliviar la sintomatología del dolor articular.
- 5 2. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 1, en donde el tratamiento de la osteoartritis comprende aliviar la rigidez de las articulaciones y mejorar la movilidad y la funcionalidad física.
3. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el tratamiento de la osteoartritis comprende reducir el tamaño y la extensión de las lesiones de la médula ósea.
4. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho ácido neridróónico o una sal del mismo es neridronato de sodio.
- 10 5. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho ácido neridróónico o una sal del mismo se administrará en una dosis de 10 a 500 mg.
6. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho ácido neridróónico o una sal del mismo se administra por vía oral, intramuscular, intravenosa, intraarticular, transdérmica, subcutánea o tópica.
- 15 7. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 6, en donde dicho ácido neridróónico o una sal del mismo se administra por vía intravenosa.
8. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 7, en donde dicho ácido neridróónico o una sal del mismo debe administrarse por vía intravenosa en una dosis de 25-400 mg, al menos 2 veces, con al menos 1 día entre una administración y una posterior.
- 20 9. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 8, en donde dicha sal de ácido neridróónico es neridronato de sodio para ser administrado por vía intravenosa a una dosis equivalente a 100 mg de ácido neridróónico, 4 veces durante un período de 10 días, con 3 días entre una administración y una posterior.
10. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 9, en donde dicho neridronato de sodio debe administrarse por vía intravenosa los días 1, 4, 7 y 10.
- 25 11. Una composición farmacéutica que comprende ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración oral, intramuscular, intravenosa, intraarticular, transdérmica, subcutánea o tópica.
12. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11 para ser administrada por vía intravenosa, que comprende neridronato de sodio, cloruro de sodio, ácido cítrico y citrato de sodio.
- 30 13. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11 para ser administrada por vía intravenosa, que comprende neridronato de sodio, cloruro de sodio y bicarbonato de sodio.
14. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde dicha composición farmacéutica está en forma de una dosis unitaria que comprende 1-10 ml de solución acuosa en un vial o botella, comprendiendo dicha dosis unitaria preferiblemente 70-150 mg de ácido neridróónico o una sal del mismo.
- 35 15. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicho ácido neridróónico está contenido en un vial o botella para administración intravenosa.
16. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 15, en donde el vial o botella comprende una dosis unitaria de 70-150 mg de ácido neridróónico o una sal del mismo.
- 40 17. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 16, en donde el vial o botella comprende una dosis unitaria de 100 mg de ácido neridróónico o una sal del mismo en una cantidad equivalente a 100 mg de ácido neridróónico.
18. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde dicha sal de ácido neridróónico es neridronato de sodio.
- 45 19. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 6, en donde dicho ácido neridróónico o una sal del mismo se administra por vía intramuscular.
20. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 19, en donde dicho ácido neridróónico o una sal del mismo se administra por vía intramuscular a una dosis de 10-100 mg, preferiblemente 15-50 mg.

21. Ácido neridróónico o una sal del mismo para el uso de la reivindicación 20, en donde dicho ácido neridróónico o una sal del mismo es neridronato de sodio para ser administrado por vía intramuscular a una dosis equivalente a 25 mg de ácido neridróónico.

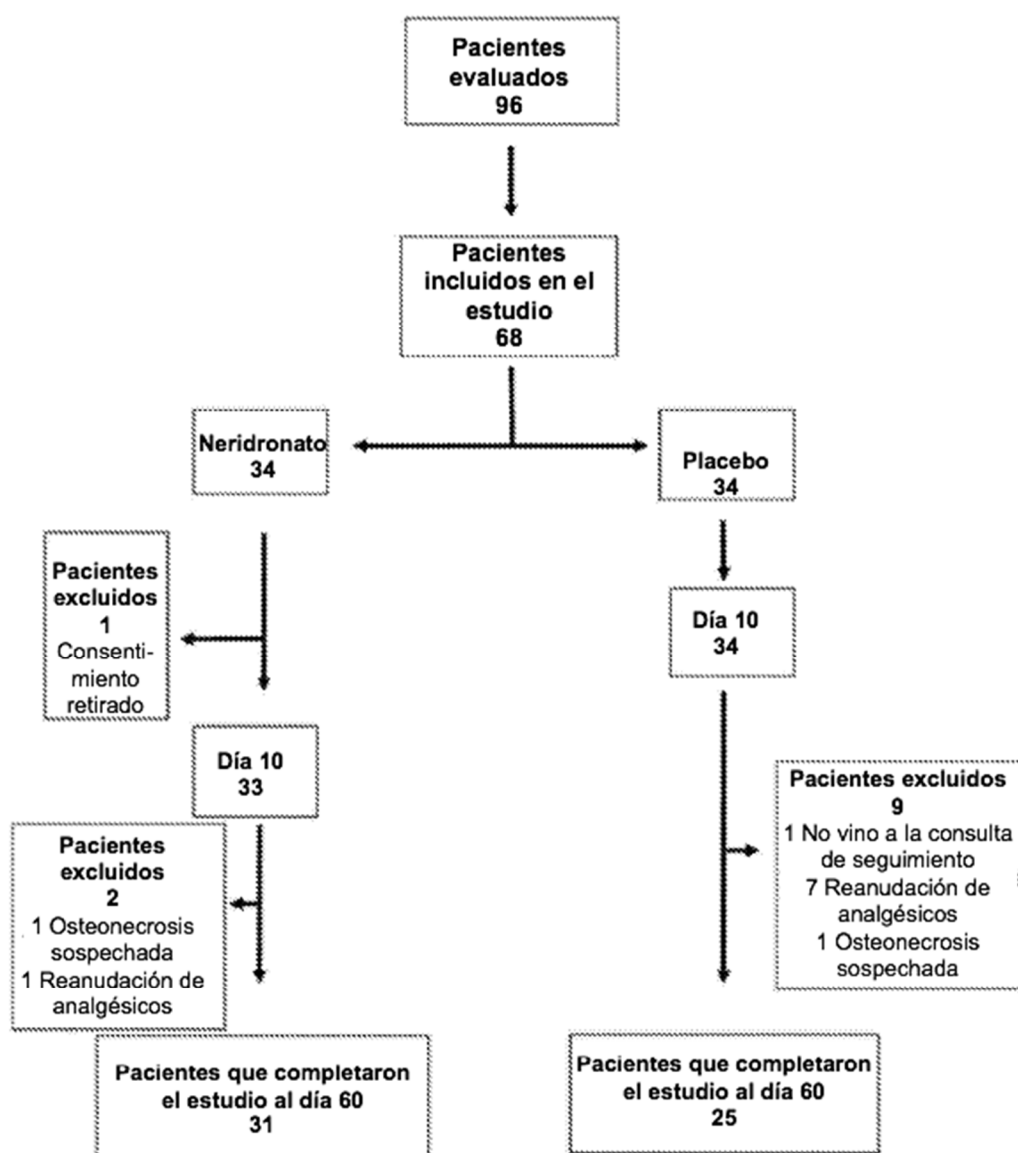


Figura 1

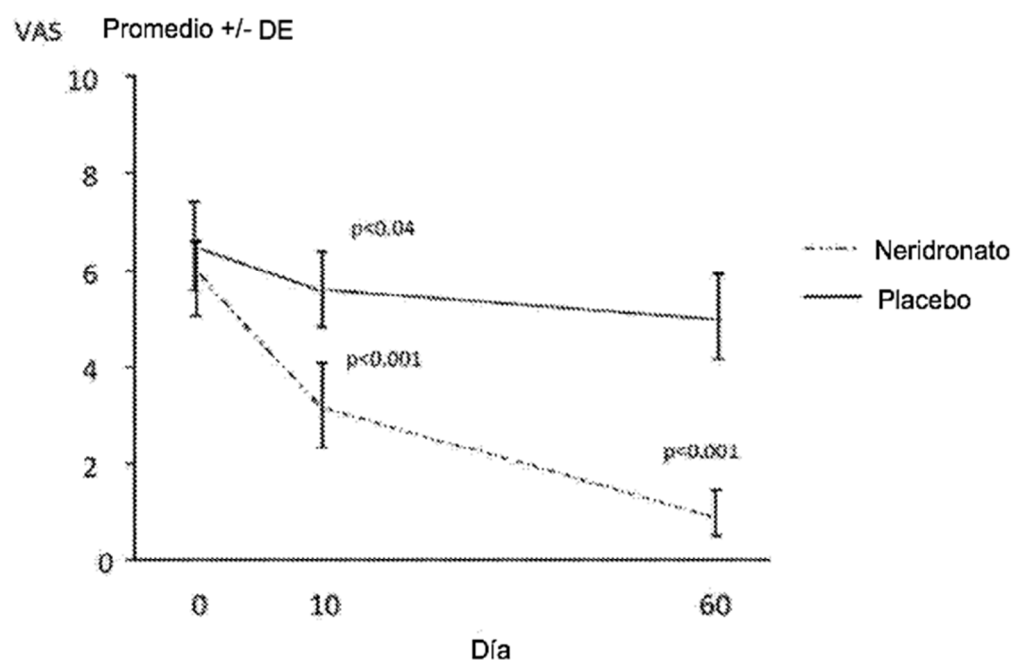


Figura 2