



PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

10-54082

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN
ANTAGONISTAS DE BRADIQUININA Y ÁCIDO HIALURÓNICO Y
SUS USOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/08

71. SOLICITANTE ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.

DOMICILIO Peschiera Borromeo, Italia.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

23-06-2010



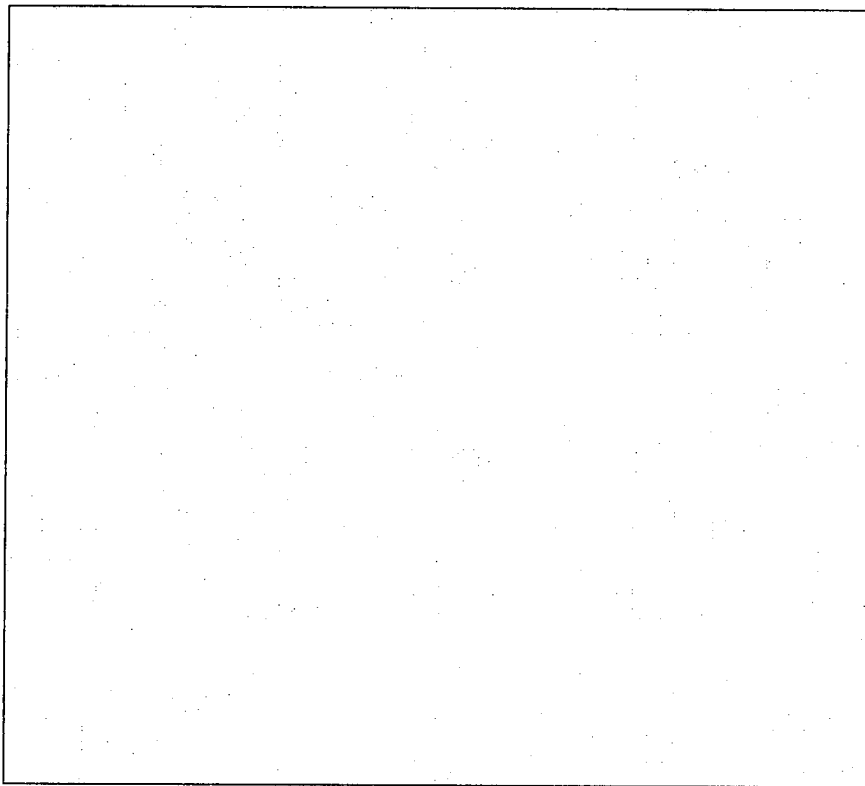
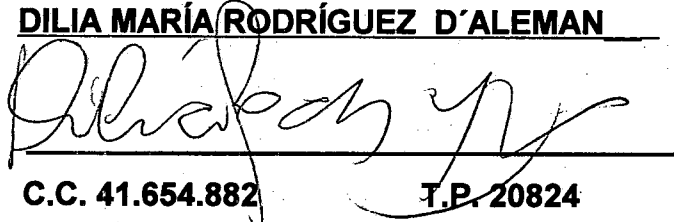
No. 10-054082- -00000-0000

Fecha: 2010-05-06 15:12:16 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eje. 379 PASLHACION/II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A. Nacionalidad o domicilio: Via Walter Tobagi, 8, I-20068 Peschiera Borromeo, Italia. Lugar de Constitución: Italia. Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>41.654.882</u> TP <u>20824 CSJ</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2008/009451</u> Fecha <u>10 de noviembre de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/065507 A3</u> Fecha <u>28 de mayo de 2009</u>			
6 TITULO (54) <u>COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN ANTAGONISTAS DE BRADIQUININA Y ÁCIDO HIALURÓNICO Y SUS USOS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/08</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>ITALIA</u>	(32) Fecha <u>23 de noviembre de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>MI2007A002225</u>
9 Comprobante de pago No. <u>10-18,038 // 10-18,088 // 10-25,134 // 10-25,135</u> Fecha <u>08/03/10 // 08/03/10 // 05/04/10 // 05/04/10</u>			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente****NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN****FIRMA:**
C.C. 41.654.882 T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 10 - 16,038
FECHA : MARZO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054082- -00000-0000

Fecha: 2010-05-06 15:12:16 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Tra. 11 PATENTE/II Lvs: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MOSET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	03/03/2010	99,370,000.00

***** D E N O T A C I O N *****

CANT. RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	9 PROC. DE DEPOSITO DE NOMBRES Y EN	504,000.00
	TOTAL :	504,000.00

SON: CINIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

[Handwritten signature]

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2566
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054082-00000-0000

Fecha: 2010-05-06 15:12:16 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Lve: 379 FASLACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,088
FECHA : MARZO 8 DE 2010

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CG. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	16937491	08/03 2010	89,370,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTADA	250,000.00
	TOTAL :	\$ 250,000.00

SON: OCHOCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 10-054082-00000-0000

Fecha: 2010-05-06 15:12:16 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
 Tra. 11 PAIENTEIIII Eje: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 25,134
 FECHA : ABRIL 5 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054082- -00000-0000

Fecha: 2010-05-06 15:12:16 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Ira. 11 PATENTE IYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 25,135
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

8

RESUMEN

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN ANTAGONISTAS DE BRADIQUININA Y ÁCIDO HIALURÓNICO Y SUS

USOS

Se describen las composiciones farmacéuticas que contienen, como ingredientes activos, una mezcla de un polímero de ácido hialurónico con un antagonista del receptor de bradiquinina B2. Se ha comprobado que dichas composiciones son especialmente efectivas en el tratamiento de enfermedades articulares degenerativas tales como osteoartritis usando inyecciones intraarticulares.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN
ANTAGONISTAS DE BRADIQUININA Y ÁCIDO HIALURÓNICO Y SUS
USOS

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen, como ingredientes activos, una mezcla de un polímero de ácido hialurónico con un antagonista del receptor de bradiquinina B2. Se demuestra que dichas composiciones son especialmente efectivas para el tratamiento de enfermedades articulares degenerativas tales como osteoartritis usando inyecciones intraarticulares.

ESTADO DE LA TÉCNICA

La osteoartritis (OA), también conocida como enfermedad degenerativa articular, es un trastorno degenerativo progresivo y doloroso de las articulaciones. Las principales características fisiopatológicas de la OA son destrucción y pérdida de cartílago articular, hipertrofia e inflamación de la membrana sinovial y consiguiente edema de la articulación. Estos efectos producen síntomas tales como dolor, rigidez y pérdida de función. La alta incidencia de la OA en la población de edad avanzada, se asocia con el aumento de la expectativa de vida media, indica que la cantidad de pacientes afectados por este trastorno probablemente aumenten en forma considerable en el futuro cercano. Los pacientes de OA consideran que la reducción del dolor es muy importante para su calidad de vida.

En la actualidad no está disponible ningún fármaco que detenga el avance de este trastorno. Los tratamientos existentes se diseñan

principalmente para reducir los síntomas del dolor y recuperar la función articular. El paracetamol y fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) están ampliamente prescritos para el tratamiento del dolor en la osteoartritis. Sin embargo, el uso a largo plazo de dichos fármacos se puede acompañar por importantes efectos adversos, especialmente a nivel gastrointestinal (úlceras) y en términos de agregación plaquetaria. La inyección intraarticular de corticoides reduce la inflamación y dolor asociados, pero estos, rara vez se usan ya que sus efectos son efímeros. En consecuencia, existe una evidente necesidad de nuevos agentes terapéuticos que reduzcan el dolor e inflamación asociados con la osteoartritis.

La bradiquinina (BK) es un miembro de las quininas, una familia de péptidos pequeños (8–11 aminoácidos) que derivan de precursores con un peso molecular alto (quininógenos) después del ataque de las enzimas con actividad peptidasa (calicreína). La formación de quinina se activa en varias circunstancias, que involucran procesos inflamatorios, isquémicos e inmunes o infecciones bacterianas y virales.

Se han caracterizado farmacológicamente dos receptores de quinina: el receptor B1, que está mínimamente expresado en condiciones normales, pero cuya expresión está inducido por los estímulos enumerados anteriormente, y el receptor B2, que está expresado constitutivamente en muchos tipos celulares. La bradiquinina, a través de la estimulación del receptor B2, es uno de los mediadores más importantes de inflamación y dolor, y participa en la liberación de mediadores proinflamatorios e hiperalgésicos.

Se ha demostrado que la bradiquinina (BK) participa en la

fisiopatología de OA a varios niveles.

Hace mucho tiempo que se sabe que las quininas se liberan en el líquido sinovial de los enfermos de OA. Más aún, en estos pacientes, se ha hallado que el receptor B2 en las células que revisten la cavidad sinovial, los fibroblastos, y las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

Muchos estudios de varios modelos preclínicos indican que la BK, cuando se administra en la vía intraarticular induce la extravasación plasmática y la acumulación de neutrófilos de la membrana sinovial de la rata más efectivamente que otros mediadores de inflamación tales como sustancia P, histamina y péptido relacionado con el gen de calcitonina. Más aún, la BK reduce el contenido de proteoglicanos del cartílago articular y genera la liberación de prostaglandinas en modelos de OA murina.

Se demostró que algunos antagonistas del receptor de bradiquinina B2 son efectivos para inhibir eventos inflamatorios e hiperalgesia en varios modelos de sinovitis animal.

Después de su liberación, la BK excita y sensibiliza las fibras nerviosas sensitivas que inervan la cápsula articular.

La significación clínica de la BK ha sido demostrada en un ensayo de fase II realizado en 58 pacientes con OA sintomática de la rodilla, en los que una administración intraarticular sola del antagonista del receptor B2 icatibant (90 µg/ml) redujo la intensidad del dolor de la rodilla en mayor grado que con el placebo (55 pacientes). Sanofi–Aventis recientemente comunicó que en pacientes con OA de la rodilla, la infiltración intraarticular de icatibant (3 x 500 µg de inyecciones separadas por una semana) induce una fuerte respuesta analgésica que dura hasta 3 meses después del tratamiento, y este efecto analgésico considerable se obtiene con efectos

insignificantes o sin ellos.

Muchos antagonistas del receptor de bradiquinina B2 se han descrito en la bibliografía.

El documento EP370453 describe algunos compuestos con una estructura peptídica que actúan como antagonistas de bradiquinina y dichos compuestos incluyen el definido como icatibant. Icatibant también constituye el objeto de la patente EP1594520, en donde se describe su uso en la prevención y tratamiento de osteoartritis.

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

El hialuronano (también conocido como ácido hialurónico o hialuronato) es un glicosaminoglicano no sulfatado ampliamente distribuido en los tejidos endotelial, conectivo, epitelial y neural. Este es uno de los principales componentes de la matriz extracelular, y contribuye significativamente a la proliferación y migración celular. En promedio, una persona que pesa 70 kg tiene 15 g de hialuronano en el cuerpo, un tercio del cual se intercambia por día (degradación y síntesis).

El hialuronano es uno de los principales componentes del líquido sinovial y aumenta su viscosidad. En conjunto con la lubricina, es uno de los principales lubricantes de los componentes del líquido. El hialuronano también es un componente importante del cartílago articular, donde se halla como revestimiento de cada célula (condrocitos).

El hialuronano se ha usado para el tratamiento de la OA de la rodilla (Puhl W; Scharf P (1997). *Ann Rheum Dis* **56** (7): 637–40.) Dicho tratamiento, conocido como suplementación viscosa, consiste en una serie de inyecciones en la articulación de la rodilla que se diseña para incrementar la viscosidad de los líquidos contenidos en ella, lubricar y sostener la articulación y en consecuencia producir un efecto analgésico. También se ha postulado que el hialuronano tiene un efecto bioquímico favorable sobre las células del cartílago. El primer producto de esta clase lanzado en el mercado fue Hilan G–F 20 (Synvisc®), que ha sido comercializado por Genzyme desde 1998. La European Medicines Agency (EMA) extendió la aprobación de Hilan GF–20 como tratamiento para el dolor de OA en la cadera en 2002, y en el tobillo y el hombro en 2007. Otros productos del mercado incluyen Ostenil® (TRB CHEMEDICA), Suplasyn® (MERCKLE RECORDATI) y GO–ON® (ROTTAPHARM).

Un metaanálisis de 18 ensayos clínicos aleatorizados ha confirmado los beneficios clínicos de Hilan G–F 20 y esta clase de suplementos viscosos, que concluyen que los suplementos viscosos son superiores a un placebo y que muchos de ellos son más efectivos que los esteroides en el tratamiento del dolor asociado con la OA de la rodilla (Positive Synvisc Data Published por Cochrane Collaboration Source, Press Release 2005, May 05, Genzyme Corp).

Desde el punto de vista estructural, el hialuronano es un polímero que consiste en unidades de disacáridos repetitivas de N–acetilglucosamina y glucuronato de sodio. El que se usa para el tratamiento de la OA generalmente se extrae de las crestas de gallo, y se puede aislar fracciones de varios pesos moleculares promedio, que varían de 0,5 a 10

millones de dalton. El efecto de suplementación viscosa varía, de acuerdo con el peso molecular y la densidad (Gomis et al, Arthritis & Rheumatism, 2004, 50:314–326).

Se han propuesto numerosos métodos para el tratamiento de osteoartritis, que incluye el uso de antagonistas de BK o ácido hialurónico.

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

Sin embargo, existe una necesidad no satisfecha de tratamientos efectivos para las enfermedades degenerativas articulares tales como osteoartritis.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la actualidad, se ha hallado en forma sorprendente que las composiciones farmacéuticas contienen, como ingredientes activos:

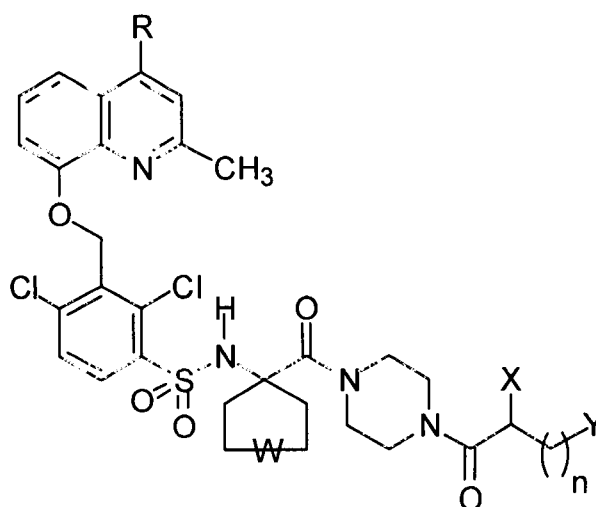
- a) ácido hialurónico
- b) un antagonista del receptor de bradiquinina B2 muestra

eficacia sorprendente en el tratamiento de las enfermedades degenerativas articulares tales como, pero sin limitación, osteoartritis.

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

- H–D–Arg–Arg–Pro–Hyp–Gly–Igl–Ser–D–F5F–Igl–Arg–OH (B10056),
- H–Arg–Arg–Pro–Hyp–Gly–Igl–Ser–D–Igl–Oic–Arg–OH (B9430),

- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant),
- 4-[2-[[[3-(3-Bromo-2-metil-imidazo[1.2-a]piridina-8-iloximetil)-2,4-dicloro-fenil]-metil-carbamoil]-metil)-carbamoil]-vinil]-N,N-dimetil-benzamida, (FR167344)
- 3-(6-acetilamino-piridina-3-il)-N-[[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-iloximetil)-fenil]-metil-carbamoil]-metil)-acrilamida, (FR173657 o FK3657)
- [3-(4-carbamidoil-benzoilamino)-propil]-amida de ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonil-pirrolidin-2-carboxílico (LF160687, Anatibant)
- 4-(4-[1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonil]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazino-1-carbonil)-benzamidina, (LF160335)
- 2-[5-(4-ciano-benzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metilo-quinoline-8-iloximetil)-fenil]-N-metil-acetamida,
o uno de los compuestos descritos en el documento WO2006/04004, que tiene la fórmula general (I)



(I)

en donde

- R es hidrógeno o metilo
 - W representa un enlace simple o un átomo de O
 - $n = 3, 4$
 - X es hidrógeno o un grupo amino $-NR_1R_2$ en el que R_1 y R_2 pueden ser de modo independiente entre sí hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
 - Y es un amonio cuaternario $(-NR_3R_4R_5)^+A^-$ en el que R_3, R_4, R_5 pueden ser de modo independiente entre sí metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo y A^- es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable;
- sus sales, enantiómeros y mezcla enantioméricas farmacológicamente aceptables.

A los fines de esta invención, un ácido farmacéuticamente aceptable es un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, carbónico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metansulfónico, succínico, maleico, málico, malónico, cítrico, edético; donde el anión porta dos o más cargas negativas, A^- serán un valor fraccionado.

Entre los compuestos de la fórmula general (I), el siguiente compuesto es particularmente preferido: (4-(S)-Amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carbonil}-piperazin-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amonio, en forma salificada con iones que derivan formalmente de un ácido seleccionado de ácidos clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metansulfónico, succínico y edético, diclorhidrato de cloruro es el

compuesto definido como MEN16132 (PM 871,5).

El ácido hialurónico usado tiene un peso molecular medio entre 0,5 y 10 millones de dalton, y de preferencia entre 4 y 9 millones de dalton; de absoluta preferencia es el ácido hialurónico con un PM promedio entre 5 y 8 millones de dalton, como tal o en las formas de sal sódica o potásica.

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

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

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención también pueden contener uno o más portadores/excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas para la administración tópica, tales como soluciones, cremas, geles o parches transdérmicos; en particular, formas adecuadas para inyección intraarticular o intrabursal, tal como soluciones, y aplicación transdérmica, tales como formas semisólidas como cremas o geles y parches transdérmicos. La forma farmacéutica también puede consistir en una forma en donde algunos o todos los componentes que están en forma seca, posiblemente liofilizados, se reconstituyen con una solución acuosa u

otro portador adecuado antes de usar.

Dichas formulaciones se pueden producir por métodos bien conocidos en el estado de la técnica usando excipientes conocidos tales como aglutinantes, desintegrantes, rellenos, estabilizantes, diluyentes y colorantes. Estas pueden incluir formas de liberación retrasada o lenta que se obtienen con polímeros adecuados conocidos en la tecnología farmacéutica.

Se prefieren portadores/excipientes farmacéuticamente aceptables tales como solventes, conservantes tales como antioxidantes y/o agentes quelantes y antimicrobianos, reguladores de isotonicidad y sistemas buffer para la preparación de formas líquidas adecuadas para uso inyectable.

Se prefiere agua como solvente, posiblemente con cosolventes tales como glicoles, o polialcoholes tales como etilenglicol.

También se pueden usar conservantes o agentes quelantes, se prefieren edetato de sodio y metabisulfito de sodio, y antimicrobianos, con alcohol bencílico como preferido.

Cloruro de sodio o manitol son particularmente preferidos como reguladores de isotonicidad.

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

En esta invención, en especial en la descripción de los compuestos con una estructura peptídica, se han usado las siguientes abreviaturas para algunos aminoácidos no naturales: Nal = naftil-alanina; NMePhe = N-metil-fenilalanina, Oic = ácido Octahidroindol-2-carboxílico, Hyp = Hidroxiprolina, Igl = ácido aminoindanocarboxílico, Cpg = ácido 1-

aminociclopentanocarboxílico, Tic = ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, F5F = pentafluorofenilalanina,

Los ejemplos típicos de las formulaciones de acuerdo con esta invención son:

1. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio entre 0,5 y 10 millones de dalton, 5–20 mg, MEN-16132 0,25–5 mg, en solución salina (0,9% de NaCl), 0,1 N de HCl c.s. a pH 4,5, c.s. de agua a 1 ml.
2. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio entre 0,5 y 10 millones de dalton, 5–20 mg, MEN-16132 0,25–5 mg, en solución salina (0,9% NaCl), HCl 0,1 N c.s. a pH 6, c.s. de agua a 1 ml.
3. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio entre 0,5 y 10 millones de dalton, 5–20 mg, MEN-16132 0,25–5 mg, en solución salina (0,9% NaCl), fosfato buffer (pH 6–8), c.s. de agua a 1 ml.
4. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio entre 0,5 y 10 millones de dalton, 5–20 mg, MEN-16132 0,25–5 mg, en solución salina (0,9% NaCl), citrato buffer (pH 6–8), c.s. de agua a 1 ml.
5. Preparación extemporánea obtenida por la disolución de MEN-16132, 0,25–5 mg, en forma liofilizada, con una solución de ácido hialurónico, sal de sodio (peso molecular promedio entre 0,5 y 10 millones de dalton, 5–20 mg), con fosfato buffer en solución salina (0,9% NaCl), c.s. de agua a 1 ml.
6. Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular

promedio entre 0,5 y 10 millones de dalton 5–20 mg, icatibant (MW 1304,5) 0,37–6,5 mg, en solución salina (0,9% NaCl), fosfato buffer (pH 6–8), c.s. de agua a 1 ml.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son útiles en la prevención y tratamiento de enfermedades articulares, inflamatorias, autoinmunes, traumáticas y degenerativas tales como tales como osteoartritis y osteoartritis postraumática, osteoartritis degenerativa (gonartritis, espondilartritis), espondilosis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, contusiones, esguinces, luxaciones y subluxaciones, y en enfermedades articulares causados por alteraciones de desarrollo tales como osteocondritis y displasia.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle:

Ejemplo 1

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio de 6 millones de dalton, 10 mg, MEN16132 0,5 mg, en solución salina (0,9% de NaCl), HCl 0,1 N c.s. a pH 4,5, c.s. de agua a 1 ml. La solución se coloca en jeringas prellenadas de 2,25 ml.

Ejemplo 2

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio de 6 millones de dalton, 10 mg, MEN16132 0,5 mg, en solución salina (0,9% NaCl), que contienen buffer fosfato (Na_2HPO_4 0,16 mg NaH_2PO_4 0,04 mg), c.s. de agua a 1 ml. La solución se coloca en jeringas prellenadas de 2,25 ml.

Ejemplo 3

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio de 6 millones de dalton, 10 mg, MEN16132 0,2 mg, en solución salina (0,9% NaCl), HCl 0,1 N c.s. a pH 4,5, c.s. de agua a 1 ml. La solución se coloca en jeringas prellenadas de 2,25 ml.

Ejemplo 4

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio de 6 millones de dalton, 10 mg, en solución salina (0,9% de NaCl), que contiene buffer fosfato (Na_2HPO_4 0,16 mg, NaH_2PO_4 0,04 mg), c.s. de agua a 1 ml. MEN16132, en forma liofilizada, se disuelve con la solución descripta anteriormente.

Ejemplo 5

Ácido hialurónico, sal de sodio, con un peso molecular promedio de 6 millones de dalton, 10 mg, icatibant 0,5 mg, en solución salina (0,9% NaCl), que contiene buffer fosfato (Na_2HPO_4 0,16 mg, NaH_2PO_4 0,04 mg), c.s. de agua a 1 ml. La solución se coloca en jeringas prellenadas de 2,25 ml.

Actividad biológica

Se midió la actividad de MEN16132, icatibant y ácido hialurónico en

un modelo experimental de osteoartritis inducido por inyección intraarticular de monoyodoacetato de sodio (MIA) que inhibe la glicólisis en los condrocitos, de este modo causa daño y muerte a estas células con la consiguiente degeneración de la superficie de la articulación, de una manera muy similar a la osteoartritis humana.

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

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

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

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

MEN16132 e icatibant, a la dosis de 3 µg/25 µl i.a., redujo el dolor causado por la osteoartritis en 55% y 40% respectivamente; se observó efecto inhibitor máximo 3 días después de la administración de los

compuestos. No se observó un aumento significativo del efecto inhibidor a la dosis de 10 µg/25 µl i.a. El efecto antinociceptivo duró por más de una semana con ambos compuestos.

La administración de ácido hialurónico (peso molecular 6 millones de dalton, 50 µg/25 µl i.a.) produjo un efecto antinociceptivo modesto, lo que redujo la respuesta al dolor en 16%.

La coadministración de MEN16132 o icatibant con ácido hialurónico reforzó en forma considerable la respuesta antinociceptiva en las ratas en las que se indujo osteoartritis con MIA. MEN16132 o icatibant (3 µg/25 µl i.a.) y ácido hialurónico (50 µg /25 µl) redujeron el dolor, medido como desequilibrio del peso corporal entre la pata no tratada y la pata tratada, en 72% y 65% respectivamente. Sobre la base de la observación directa de su actividad motora, el comportamiento motor de las ratas tratadas con MEN16132 o icatibant y ácido hialurónico no difirió del de los controles que no padecen de osteoartritis. El efecto de los dos antagonistas del receptor B2 después de una sola administración en asociación con ácido hialurónico también duró más tiempo, en algunos casos durante más de dos semanas.

Se realizaron pruebas morfológicas e histológicas para obtener confirmación adicional de la sorprendente eficacia de la asociación con ácido hialurónico para reducir los síntomas y daño causado por la osteoartritis. 14 días después del tratamiento con la asociación de MEN16132 o icatibant y ácido hialurónico, se observó una reducción sustancial (más de 50%) del daño presente en la superficie de la articulación de la rodilla, caracterizada por la reducción de la pérdida de condrocitos, matriz de glucosaaminoglicanos y exposición de hueso subarticular, con resultados muy superiores a la administración única de antagonistas de B2 o

ácido hialurónico.

Más aún, la asociación es particularmente interesante desde el punto de vista aplicación, porque los antagonista del receptor B2 quinina logra el efecto antinociceptivo lentamente pero con una duración mayor, mientras que el ácido hialurónico con un alto peso molecular (6 millones de dalton) o una de sus sales produce el máximo efecto dentro de unas pocas horas de la administración. La asociación descrita en esta invención en consecuencia es rápidamente efectiva y larga duración debido al efecto complementario y de refuerzo de las dos clases de compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas, caracterizadas porque comprenden, como ingredientes activos, una mezcla de:

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

junto con portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde:

el ácido hialurónico está en forma polimérica con un PM medio entre 0,5 y 10 millones de dalton, y

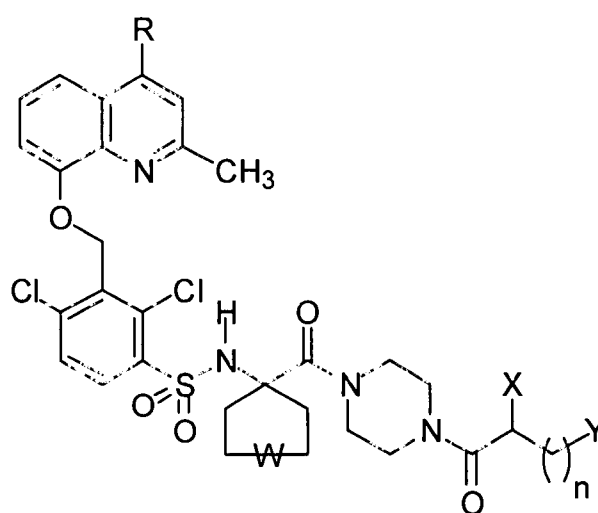
el antagonista de bradiquinina se selecciona de:

– antagonistas del receptor B2, seleccionados del grupo de:

- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH
- H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH
(Icatibant)
- 4-[2-[[[3-(3-Brom-2-metilo-imidazo[1,2-a]piridina-8-iloximetil)-2,4-dicloro-fenil]-metilo-carbamoil]-metilo)-carbamoil]-vinil]-N,N-dimetil-benzamida,
- 3-(6-Acetilamino-piridina-3-il)-N-([2,4-dicloro-3-(2-metilo-quinoline-8-iloximetil)-fenil]-metilo-carbamoil)-metilo)-acrilamida,
- [3-(4-carbamidoil-benzoilamino)-propil]-amida del ácido 1-[2,4-Dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonil-pirrolidin-2-carboxílico (Anatibant)
- 4-(4-[1-[2,4-Dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonil]-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-carbonil)-

benzamidina,

- 2-[5-(4-Ciano-benzoil)-1-metilo-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metilo-quinolin-8-iloximetil)-fenil]-N-metilo-acetamida,
- antagonistas del receptor B2, que tienen la fórmula general (I)



(I)

en donde

- R es hidrógeno o metilo
- W representa un enlace simple o un átomo de O
- n = 3, 4
- X es hidrógeno o un grupo amino –NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ pueden ser de modo independiente entre sí hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
- Y es un amonio cuaternario (–NR₃R₄R₅)⁺A[–] en el que R₃, R₄, R₅ pueden ser de modo independiente entre sí metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo y A[–] es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable;

sus sales, enantiómeros y mezclas enantioméricas farmacológicamente

aceptables.

2. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque el antagonista de bradiquinina es un antagonista del receptor de bradiquinina B2 seleccionado de:

- icatibant o
- un compuesto de fórmula general (I)

3. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque el antagonista de bradiquinina es el compuesto de fórmula general (I): (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carbonil}-piperazin-1-il-5-oxo-pentil]-trimetil-amonio en forma salificada con iones que derivan formalmente de uno seleccionado de los ácidos clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metansulfónico, succínico y edético.

4. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizadas porque el compuesto (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carbonil}-piperazin-1-il-5-oxo-pentil]-trimetil-amonio está en la forma de diclorhidrato de cloruro (MEN16132).

5. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizadas porque la cantidad de ácido hialurónico por dosis es 1-100 mg.

6. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizadas porque la cantidad de ácido hialurónico por dosis es 5-20 mg.

7. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 1–6, caracterizadas porque el PM medio del ácido hialurónico varía entre 4 y 9 millones de dalton.

8. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizadas porque el PM medio del ácido hialurónico varía entre 5 y 8 millones de dalton.

9. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 1–4, caracterizadas porque la cantidad de antagonista del receptor de bradiquinina está entre $5,7 \times 10^{-5}$ y $2,3 \times 10^{-2}$ mMoles por dosis que en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad de 0,05 a 20 mg por dosis.

10. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizadas porque la cantidad de antagonista del receptor de bradiquinina está entre $1,1 \times 10^{-4}$ y $1,1 \times 10^{-2}$ mMoles por dosis que en el caso de MEN16132, correspondes a una cantidad de 0,1 a 10 mg por dosis.

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

12. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1–11, caracterizada porque tiene la forma de una solución inyectable intraarticular o intrabursal, o una forma transdérmica seleccionada de crema, gel o parche.

13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación

12, caracterizada porque el antagonista de bradiquinina está en una forma sólida seleccionada de cristalina, amorfa o liofilizada para disolverse antes de usar en una solución que contiene ácido hialurónico de modo de constituir la solución inyectable intrarticular o intrabursal.

14. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicaciones 1–13, caracterizadas porque también contienen un buffer seleccionado de fosfato o citrato.

15. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicaciones 1–14, caracterizadas porque también contienen cloruro de sodio como regulador de isotonicidad.

16. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicaciones 1–15, caracterizadas porque también contienen edetato de sodio como agente conservante y quelante.

17. El uso del ácido hialurónico en asociación con un antagonista del receptor de bradiquinina B2 para la preparación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades articulares inflamatorias, autoinmunes, traumáticas y degenerativas tales como osteoartritis y osteoartritis postraumática, osteoartritis degenerativa (gonartritis, espondilartritis), espondilosis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, contusiones, esguinces, luxaciones y subluxaciones, y en enfermedades articulares causados por alteraciones de desarrollo tales como osteocondritis y displasia.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 del antagonista de bradiquinina B2 Men–16132 en asociación con el ácido hialurónico para la preparación de las composiciones farmacéuticas para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades articulares inflamatorias, autoinmunes,

traumáticas y degenerativas tales como osteoartritis y osteoartritis postraumática, osteoartritis degenerativa (gonartritis, espondilartritis), espondilosis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, contusiones, esguinces, luxaciones y subluxaciones, y en enfermedades articulares causados por alteraciones de desarrollo tales como osteocondritis y displasia.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18 del antagonista de bradiquinina B2 MEN16132 en asociación con ácido hialurónico para preparar las composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de osteoartritis y osteoartritis postraumático.

p.p. ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only	
PCT/EP 2008 / 009451	International Application No.
(10.11.08)	International Filing Date
10 NOV 2008	
RO/EP	Name of receiving Office and "PCT International Application"
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) SCB 1175 PCT	

Box No. I TITLE OF INVENTION	
"PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING BRADYKININ ANTAGONISTS AND HYALURONIC ACID, AND USES THEREOF"	
Box No. II APPLICANT	
☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	Telephone No.
ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A. Via Walter Tobagi, 8 20068 PESCHIERA BORROMEO (MI) Italy	Facsimile No.
	Applicant's registration No. with the Office
☐ E-mail authorization: Marking this check-box authorizes the receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. (See also the Notes to Boxes Nos. II and III.)	E-mail address
State (that is, country) of nationality: IT	State (that is, country) of residence: IT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	Telephone No.
BANFI, Paolo; MINOJA, Fabrizio; BIANCHETTI, Giuseppe BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l. Via Plinio, 63 20129 MILANO Italy	+39.02.76021218
	Facsimile No.
	+39.02.783078
	Agent's registration No. with the Office
☒ E-mail authorization: Marking this check-box authorizes the receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. (See also the Notes to Boxes Nos. II and III.)	E-mail address
	mailbox@scb.it
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MAGGI, Carlo Alberto
Borgo Tegolaio, 15
50125 FIRENZE
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GIULIANI, Sandro
Via Carlo Borrani, 11
50012 BAGNO A RIPOLI (FI)
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

QUARTARA, Laura
Via delle Cascine, 22
50144 FIRENZE
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a) the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ JP Japan is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing or subsequently under Rule 26bis.1, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 23 November 2007 (23.11.2007)	MI2007A002225	IT		
item (2)				
item (3)				
item (4)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

Transmit certified copy: the receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ other, see Supplemental Box

Restore the right of priority: the receiving Office is requested to restore the right of priority for the earlier application(s) identified above or in the Supplemental Box as item(s) (_____). *(See also the Notes to Box No. VI; further information must be provided to support a request to restore the right of priority.)*

Incorporation by reference: where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if more than one International Searching Authority is competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):*

ISA/

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING			
This international application contains: (a) on paper, the following number of sheets: request (including declaration and supplemental sheets) : 4 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 13 claims : 5 abstract : 1 drawings : _____ Sub-total number of sheets : 23 sequence listing : _____ tables related thereto : _____ <i>(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 23 (b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: _____ ☐ tables related thereto: _____ <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☐ fee calculation sheet : _____ 2. ☐ original separate power of attorney : _____ 3. ☐ original general power of attorney : _____ 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: _____ : _____ 5. ☐ statement explaining lack of signature : _____ 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): _____ : _____ 7. ☐ translation of international application into (language): _____ : _____ 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : _____ 9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : _____ (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : _____ (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : _____ 10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : _____ (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : _____ (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : _____ 11. ☐ copy of results of earlier search(es) (Rule 12bis.1(a)) : _____ 12. ☒ other (specify): Request for fax acknowledgment : 1	Number of items	
Figure of the drawings which should accompany the abstract: _____	Language of filing of the international application: ENGLISH		
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>			
PAOLO BANFI 7 November 2008 (07.11.2008)			
For receiving Office use only			
1. Date of actual receipt of the purported international application: (10.11.08) 0 NOV 2008	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:		
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: _____	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2): _____	5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /		
For International Bureau use only			
Date of receipt of the record copy by the International Bureau: _____			

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 May 2009 (28.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/065507 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number: PCT/EP2008/009451
- (22) International Filing Date: 10 November 2008 (10.11.2008)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: MI2007A002225
23 November 2007 (23.11.2007) IT
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.** [IT/IT]; Via Walter Tobagi, 3, I-20068 Peschiera Borromeo (IT).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **MAGGI, Carlo, Alberto** [IT/IT]; Borgo Tegolaio, 15, I-50125 Firenze (IT). **GIULIANI, Sandro** [IT/IT]; Via Carlo Borroni, 11, I-50012 Bagno a Ripoli (IT). **QUARTARA, Laura** [IT/IT]; Via delle Caccine, 22, I-50144 Firenze (IT).
- (74) Agents: **BANFI, Paolo et al.**; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).
- (S1) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, EH, EF, BW, BY, BZ, CA, CH, CI, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GR, GU, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LF, LG, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (S4) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EurAsian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING BRADYKININ ANTAGONISTS AND HYALURONIC ACID, AND USES THEREOF

(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutical compositions containing, as the active ingredients, a mixture of a hyaluronic acid polymer with a bradykinin E2 receptor antagonist. Said compositions have proved especially effective in the treatment of degenerative joint diseases such as osteoarthritis using intra-articular injections.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 May 2009 (28.05.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/065507 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/05 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2008/009451
- (22) International Filing Date:
10 November 2008 (10.11.2008)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
MI2007A002225 23 November 2007 (23.11.2007) IT
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ISTITU-TO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.** [IT/IT]; Via Walter Tobagi, 3, I-20068 Peschiera Borromeo (IT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **MAGGI, Carlo, Alberto** [IT/IT]; Borgo Tegolaio, 15, I-50125 Firenze (IT). **GIULIANI, Sandro** [IT/IT]; Via Carlo Borroni, 11, I-50012 Bagno a Ripoli (IT). **QUARTARA, Laura** [IT/IT]; Via delle Cascine, 22, I-50144 Firenze (IT).
- (74) Agents: **BANFI, Paolo** et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BE, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LF, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VI, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HE, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GU, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 43.2(h))

- (88) Date of publication of the international search report:
3 September 2009

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING BRADYKININ ANTAGONISTS AND HYALURONIC ACID, AND USES THEREOF

(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutical compositions containing, as the active ingredients, a mixture of a hyaluronic acid polymer with a bradykinin B2 receptor antagonist. Said compositions have proved especially effective in the treatment of degenerative joint diseases such as osteoarthritis using intra-articular injections.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/009451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/08 A61K9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GERWIN N ET AL: "Intraarticular drug delivery in osteoarthritis" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 2, 20 May 2006 (2006-05-20), pages 226-242, XP024892183 ISSN: 0169-409X [retrieved on 2006-05-20] page 232, left-hand column, line 8 - page 239, right-hand column, line 48	1-19
Y	WO 03/103671 A (MENARINI RICERCHE SPA [IT]; CALVANI FEDERICO [IT]; CATRAMBONE FERNANDO) 18 December 2003 (2003-12-18) claims 1-13	1-19
Y	WO 2006/040004 A (LUSO FARMACO INST [IT]; FELICETTI PATRIZIA [IT]; FINCHAM CHRISTOPHER I) 20 April 2006 (2006-04-20) claims 1-10	1-19
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "3" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 July 2009		Date of mailing of the international search report 24/07/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schifferer, Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

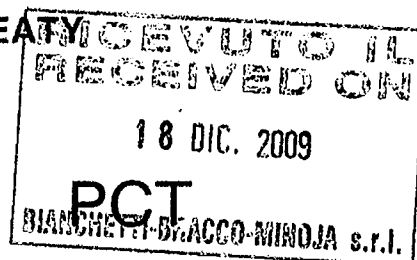
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/009451

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03103671 A	18-12-2003	AU 2003242628 A1	22-12-2003
		BR 0311825 A	15-03-2005
		CA 2488565 A1	18-12-2003
		CN 1658877 A	24-08-2005
		EP 1513531 A1	16-03-2005
		IT MI20021247 A1	09-12-2003
		JP 2005532354 T	27-10-2005
		MX PA04012193 A	25-02-2005
		RU 2327688 C2	27-06-2008
		US 2006205712 A1	14-09-2006
WO 2006040004 A	20-04-2006	AR 051392 A1	10-01-2007
		AT 381931 T	15-01-2008
		AU 2005293881 A1	20-04-2006
		BR PI0515983 A	12-08-2008
		CA 2583920 A1	20-04-2006
		CN 101039671 A	19-09-2007
		DE 602005004039 T2	22-01-2009
		DK 1799214 T3	13-05-2008
		EP 1799214 A1	27-06-2007
		ES 2299090 T3	16-05-2008
		HR 20080107 T3	31-05-2008
		JP 2008516901 T	22-05-2008
		PT 1799214 E	31-03-2008
		US 2007281944 A1	06-12-2007
		ZA 200703009 A	27-08-2008

PATENT COOPERATION TREATY



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.R.L.
Via Plinio 63
I-20129 Milano
ITALIE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

15.12.2009

Applicant's or agent's file reference
SCB 1175 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/009451

International filing date (day/month/year)
10.11.2008

Priority date (day/month/year)
23.11.2007

Applicant

ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2599-0
Fax: +49 89 2599-4465

Authorized Officer

Stark, Saskia

Tel. +49 89 2599-4764



PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCB 1175 PCT	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2008/009451	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10.11.2008	Priority date (<i>day/month/year</i>) 23.11.2007
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/08		
Applicant ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box: Relating to Sequence Listing (see Section 202 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2009-10-08	Date of completion of this report 15.12.2009	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80295 Munich Tel. +49 89 2369-0 Fax: +49 89 2369-4465	Authorized officer Schifferer, Hermann Telephone No. +49 89 2369-7472 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/009451

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-13 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/009451

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	=
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	=
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	=

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/009451

V Reasoned statement under Rule 66.2 (a) (ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1) Documents

The following documents (D1-D3) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: GERWIN H ET AL: "Intraarticular drug delivery in osteoarthritis" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 2, 20 May 2006 (2006-05-20), pages 226-242, XP024892183 ISSN: 0169-409X [retrieved on 2006-05-20]
D2: WO 03/103671 A (MENARINI RICERCHE SPA [IT]; CALVANI FEDERICO [IT]; CATRAMBONE FERNANDO) 18 December 2003 (2003-12-18)
D3: WO 2006/040004 A (LUSO FARMACO INST [IT]; FELICETTI PATRIZIA [IT]; FINCHAM CHRISTOPHER I) 20 April 2006 (2006-04-20)

Unless otherwise specified, reference is made to the respective cited passages in D1-D3 (see the International Search Report, Form PCT/ISA/210).

2) Novelty - Article 33 (1) and (2) PCT

- 2.1) D1 discloses several possibilities of Intraarticular administration of hyaluronic acid preparations and also of bradykinin B2 receptor antagonists (HOE140) for the treatment of osteoarthritis and related diseases. HOE 140 is an abbreviation for icatibant. D2 and D3 describe non-peptide bradykinin receptor antagonists of a formula comparable to that in present claim 1.

None of the documents D1-D3 reveals the combined use of hyaluronic acid and a bradykinin B2 receptor antagonist for an intraarticular treatment of osteoarthritis.

- 2.2) Hence, in the light of D1-D3 (see sections V-1, 2.1) and under consideration of section VIII, the subject-matter of claims 1-19 is considered novel according to Article 33 (1) and (2) PCT.

3. Inventive Step - Article 33 (1) and (3) PCT

- 3.1) The problem posed in the present application was the effective treatment of degenerative joint diseases, especially osteoarthritis.

The solution according to the Applicant was pharmaceutical compositions comprising as the active ingredients a mixture of a) hyaluronic acid or salts thereof selected from sodium and potassium, b) a bradykinin B2 receptor antagonist, together with pharmaceutically acceptable carriers and excipients, wherein: the hyaluronic acid is in polymer form with a mean MW of 0.5-10 million Daltons and the bradykinin antagonist is selected out of a certain group.

The technical effect is considered to be a boosted antinociceptive response and specifically a quick and long-lasting pain relief effect.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/009451

D1 which is regarded closest prior art discloses several possibilities of intraarticular administration of hyaluronic acid preparations and also of bradykinin B2 receptor antagonists (HOE140, corresponds to Icatibant) for the treatment of osteoarthritis and related diseases.

D1 does not disclose the fixed combination of said active principles in one galenical formulation. There is no teaching in D1 to manufacture a fixed combination of hyaluronic acid and a bradykinin B2 receptor antagonist. Due to similarities in the mechanism of action described on page 235, paragraph 4.2.1. (evidence for inhibition of bradykinin synthesis), D1 may even teach away from the combination of hyaluronic acid and bradykinin inhibitors in one formulation.

A surprising effect is shown in the example on biological activity reported on pages 11-13 (particularly page 13/lines 2-12) of the patent application.

Co-administration of hyaluronic acid (50 micrograms/microliter i.a.) with MEH16132 (3 micrograms/25 microliters i.a.) or Icatibant (3 micrograms/25 microliters i.a.) reduced pain by 72 % and 65 % respectively (pain reduction with the single components: a) MEH16132: 55 %; Icatibant: 40 %; hyaluronic acid: 16 %; comparison in one animal itself).

A synergistic effect was proven versus pain reduction measured with the single components. A longer-term effect was obvious, sometimes up to 2 weeks (e.g. substantial reduction over 50 % in the damage present on the joint surface of the knee, see page 13/lines 16-19).

No pointer can be found for a combination of documents D1 with D2 or D1 with D3.

- 3.2) Therefore, - after reconsideration due to the letter of October 8th, 2009 - the subject-matter of claims 1-19 does not seem to be obvious to a person skilled in the art due to the teaching of D1 and also not following a combination of D1 with D2 or with D3.

Thus the aforementioned subject-matter is regarded to meet the requirements of Article 33 (1) and (3) PCT in that extent that it could be considered inventive.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BANFI, Paolo
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio, 63
I-20129 Milano
ITALIE

Date of mailing (day/month/year) 03 March 2009 (03.03.2009)	
Applicant's or agent's file reference SCB 1175 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/009451	International filing date (day/month/year) 10 November 2008 (10.11.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 November 2007 (23.11.2007)
Applicant ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "TR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Office, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

23 November 2007 (23.11.2007)

MI2007A002225

IT

24 February 2009 (24.02.2009)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

e-mail PT06.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 82 70

ANEXOS

INVENTORES

1.)

MAGGI, Carlo, Alberto

(Borgo Tegolaio, 15, I-50125 Firenze, Italia);

2.)

GIULIANI, Sandro

(Via Crlo Borrani, 11, I-50012 Bagno a Ripoli, Italia);

3.)

QUARTARA, Laura

(Via delle Cascine, 22, I-50144 Firenze, Italia).