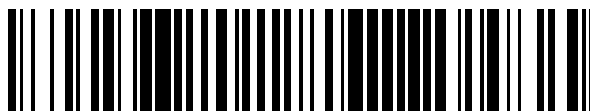


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 047**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011 E 11750939 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2543374**

54 Título: **Composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de la osteoartritis, que contiene rebamipida como principio activo**

30 Prioridad:

05.03.2010 KR 20100019671

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

01.10.2014

73 Titular/es:

**CATHOLIC UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC
COOPERATION FOUNDATION (50.0%)**

505 Banpo-dong Seocho-gu

Seoul 137-701, KR y

HANLIM PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

MIN, JUN-KI;

CHO, MI-LA;

WOO, YUN-JU;

OH, HYE-JWA;

JUNG, YOUNG-OK;

LEE, GEUN-HYEOG;

CHOI, BYONG-SUN;

PARK, JIN-HA y

KWAK, EUN-YOUNG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 501 047 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de la osteoartritis, que contiene rebamipida como principio activo

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir o tratar la osteoartritis, que comprende rebamipida como principio activo.

10

Técnica antecedente

La osteoartritis, uno de los tipos de artritis, también se denomina artritis degenerativa. Se dice que la osteoartritis es una artritis causada por cambios degenerativos en el cartílago y el hueso adyacente de las articulaciones sinoviales. Esto es, la osteoartritis está caracterizada por la pérdida gradual del cartílago articular, en combinación con el engrosamiento del hueso subcondral, crecimientos óseos en los márgenes de las articulaciones, e inflamación sinovial no específica. La osteoartritis está causada por daños en el cartílago de acuerdo con el envejecimiento y/o las tensiones físicas (por ejemplo, obesidad, trauma, etc.). Por lo tanto, la osteoartritis implica dolor agudo y/o desórdenes en el movimiento en las articulaciones que soportan peso, tales como la articulación de la rodilla y la articulación de la cadera; y una negligencia de la misma durante largo tiempo resulta en malformaciones de las articulaciones.

15

20

25

30

Normalmente, el progreso de la osteoartritis presenta las siguientes etapas: la fase de cambio en el cartílago en la que se produce un enema debido al aumento del contenido de agua en el cartílago (etapa 1); la fase de fibrilación en la cual se destruye el cartílago, resultando por lo tanto en la erosión de la superficie del cartílago, en la exposición ósea, y en un estrechamiento de la cavidad articular (etapa 2); la fase de reducción general del cartílago en la cual, aunque los condrocitos inician la formación compensatoria de cartílago, la destrucción de cartílago se produce más deprisa que la formación de cartílago (etapa 3); la fase de malformación ósea en la cual la modificación del hueso resulta en malformaciones y disfunciones (etapa 4); y los cambios en el tejido articular blando en los cuales se engrosa el tejido blando (etapa 5).

35

40

La artritis reumatoide, que pertenece a un tipo de artritis diferente a la osteoartritis, es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la inflamación y la proliferación de las células sinoviales; y causa osteoporosis y erosión ósea alrededor de las articulaciones, al contrario que la osteoartritis. Normalmente, la artritis reumatoide progresa en las siguientes fases: la inflamación en la membrana sinovial se extiende a las cápsulas articulares, ligamentos, tendones, etc. (etapa 1); la destrucción progresiva del cartílago articular lleva a un estrechamiento en el espacio articular y destruye la tensión tanto de la cápsula articular como del ligamento (etapa 2); la inflamación se infiltra en el hueso, induciendo por lo tanto una erosión ósea parcial (etapa 3); y se produce una incapacidad funcional en la articulación (etapa 4). Por lo tanto, la artritis reumatoide y la osteoartritis son muy diferentes en cuanto a sus etiologías y sus progresiones, y por lo tanto los procedimientos terapéuticos de las mismas también son diferentes.

45

50

El tratamiento para la osteoartritis utilizado en las técnicas anteriores incluye el uso de agentes terapéuticos, por ejemplo acetaminofeno, tramadol, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), diacereína, glucosamina, etc. De entre ellos, existen informes de que los NSAIDs producen efectos secundarios en el tracto gastrointestinal, tales como úlceras gástricas, úlceras de duodeno, etc. Por lo tanto, cuando se aplican estos medicamentos a un paciente que padezca osteoartritis y un potencial problema de efectos secundarios gastrointestinales, también se coadministra un agente citoprotector (p. ej., rebamipida, etc.), un antagonista de los receptores H2 (p. ej., cimetidina, ranitidina, etc.), y/o un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol).

Descripción detallada de la invención

Problema técnico

55

60

Los presentes inventores descubrieron de forma inesperada, durante el tratamiento en clínicas de diversos pacientes que sufrían de osteoartritis, que la rebamipida coadministrada *per se* para prevenir efectos secundarios gastrointestinales presenta una actividad para prevenir o tratar la osteoartritis. Resulta muy sorprendente dado que no existen informes de que la rebamipida pueda estar relacionada con la mejoría de la osteoartritis y/o con efectos terapéuticos contra la misma.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar la osteoartritis, que comprende rebamipida como principio activo.

Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar la osteoartritis, que comprende rebamipida como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede ser para su administración oral, por ejemplo una forma sólida de dosificación oral en forma de comprimido o cápsula. La composición farmacéutica puede formularse como una dosis unitaria adecuada para administrar oralmente rebamipida en una dosis comprendida entre 0,5 y 50 mg/kg, preferiblemente entre 0,6 y 6 mg/kg.

Efectos ventajosos

La presente invención ha descubierto recientemente que la rebamipida presenta una actividad para prevenir o tratar la osteoartritis. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para prevenir o tratar la osteoartritis, independientemente o en combinación con otro/s agente/s terapéutico/s para tratar la osteoartritis.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 presenta los resultados obtenidos al observar al microscopio los fémures y tibias aislados de ratas en el 7º día posterior a la inducción de la osteoartritis.

La FIG. 2 presenta los resultados obtenidos por análisis histológico de daños en el cartílago mediante tinción con TRAP, safranina O, y H y E.

La FIG. 3 es un gráfico que ilustra los grados histológicos calculados a partir de análisis histológicos.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "rebamipida" incluye todas las formas de rebamipida, tales como forma anhidra, forma hidrata (p. ej., forma hemidratada), formas cristalinas, etc.; y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal iónica inorgánica originada a partir de, por ejemplo, calcio, potasio, sodio, y magnesio; una sal ácida inorgánica originada a partir de, por ejemplo, ácido hidroclicórico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido yodídrico, y ácido sulfúrico; una sal ácida orgánica originada a partir de, por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, y ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido flumárico, y ácido málico; una sal ácida sulfónica originada a partir de, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, y ácido naftalensulfónico; una sal aminoácida originada a partir de, por ejemplo, gliceno, arginina y lisina; una aminosal originada a partir de, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, amoniaco, pirideno, y picolina.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, para prevenir o tratar la osteoartritis, que comprende rebamipida como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se describe en el siguiente Ejemplo, cuando se indujo la osteoartritis en ratas mediante la administración de monosodio iodoacetato (MIA), conocido como un agente inductor de la osteoartritis, y a continuación se administró rebamipida a las ratas por vía oral, los daños en los cartílagos se vieron inhibidos significativamente (véase la FIG. 1). Como resultado de análisis histológicos, cuando se administró la rebamipida por vía oral, las pérdidas de cartílago y de sus componentes fueron similares a las de ratas normales; y la destrucción de cartílago y la degradación de sus componentes cambiaron favorablemente (véanse la FIG. 2 y la FIG. 3). Estos resultados muestran que la rebamipida utilizada como agente citoprotector presenta una excelente actividad para tratar la osteoartritis.

La composición farmacéutica de la presente invención incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable, y puede formularse de acuerdo con procedimientos convencionales en formas de dosificación oral tales como polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, suspensiones, emulsiones, jarabes, o aerosoles; formas de dosificación externa; supositorios; o una solución de inyección estéril. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una forma de administración oral, por ejemplo una forma sólida de dosificación oral en forma de comprimido o cápsula. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede tener la forma de un comprimido comercializado que contenga rebamipida (por ejemplo, "Tableta Mucosta®", de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.). El vehículo farmacéuticamente aceptable incluye lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma de acacia, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, glicol de polietileno 6000, polivinilpirrolidona, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, dióxido de titanio, talco, estereato de magnesio, y aceite mineral, pero sin estar limitado a los mismos. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir adicionalmente un diluyente o un excipiente, tal como un material de relleno, expansor, aglomerante, humectante, desintegrante, o surfactante. Una formulación

sólida oral incluye, por ejemplo, un comprimido, una píldora, un polvo, un gránulo, o una cápsula. Dichas formulaciones sólidas pueden incluir al menos un excipiente seleccionado de entre, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sucrosa, lactosa, y gelatina. Adicionalmente, tales formulaciones sólidas pueden incluir adicionalmente un lubricante, tal como estereato de magnesio o talco. Específicamente, la composición farmacéutica de la presente invención puede tener la forma de un comprimido que comprenda rebamipida como principio activo; e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, glicol de polietileno 6000, hidroxipropilcelulosa, y estereato de magnesio como vehículo. Una formulación líquida oral incluye una suspensión, una solución, una emulsión, o un jarabe. Adicionalmente, la formulación líquida oral puede incluir un diluyente tal como agua, parafina líquida; un humectante; un agente edulcorante; un odorante; o un preservante. Una formulación parenteral incluye una solución acuosa estéril, una solución no acuosa, una suspensión, una emulsión, una formulación liofilizada, o un supositorio. Los disolventes no acuosos o agentes de suspensión incluyen glicol de propileno, glicol de polietileno, aceite vegetal tal como aceite de oliva, o ésteres tales como el etil oleato. Las bases para supositorio pueden ser witepsol, macrogol, Tween 61, manteca de cacao, Laurina, o glicerogelatina.

En la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, una dosis de rebamipida puede variar dependiendo del estado del paciente o de su peso corporal, la gravedad de la enfermedad, las formas de dosificación, las rutas de administración, y el periodo de administración, y un experto en la técnica puede determinarla apropiadamente. Por ejemplo, la rebamipida puede administrarse en una dosis de 0,1 a 100 mg/kg, preferiblemente 0,5 a 50 mg/kg, más preferiblemente 0,6 a 6 mg/kg, al día. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede formularse en una forma de dosis unitaria adecuada para administrar rebamipida oralmente en una dosis comprendida entre 0,5 y 50 mg/kg, preferiblemente 0,6 y 6 mg/kg. La administración puede completarse de una vez o a lo largo de varias veces por día. La composición farmacéutica de la presente invención también puede administrarse independientemente o en combinación con otro/s agente/s terapéutico/s para la osteoartritis, tales como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), etc. Cuando se administra/n combinado/s, el/los agente/s terapéutico/s puede/n administrarse en secuencia o al mismo tiempo.

A continuación, se describirá la presente invención más específicamente mediante el siguiente ejemplo funcional. Sin embargo, el siguiente ejemplo funcional sólo se proporciona a modo ilustrativo y por lo tanto la presente invención no está limitada al mismo o por el mismo.

Ejemplo: Evaluación de la eficacia terapéutica de la rebamipida en la osteoartritis de acuerdo con la administración oral.

(1) Método de ensayo

Se utilizaron ratas Wistar de aproximadamente 5 semanas de edad. Se disolvió iodoacetato monosódico (MIA) en una solución salina fisiológica; y luego se administró a las ratas en una dosis de 4 mg/50 µl a través de la rodilla derecha de las mismas, para inducir la osteoartritis.

Se dividieron las ratas en 3 grupos, cada uno con 5 ratas. El primer grupo (no artrítico) fue un grupo no tratado, es decir un grupo de control normal. El segundo grupo (MIA) fue un grupo con osteoartritis inducida mediante la administración de MIA. A las ratas del tercer grupo (MIA+ Rebamipida) se les administró MIA para inducirles la osteoartritis; y luego se les administró oralmente rebamipida cada día durante 7 días.

En el 7º día tras la inducción con MIA, se aislaron los fémures y las tibias de las ratas de cada grupo y luego se observaron con un microscopio de disección. Tras la tinción con H y E, se observaron las zonas de articulación de rodilla a través de una lente de bajo aumento. En los resultados, se muestra el núcleo con un color azul-violeta y el citoplasma se muestra con un color rosa. Tras completar las tinciones, se observaron los tejidos en detalle, dividiendo dos zonas, es decir la zona superior de la rodilla (mostrada con "F", que es la abreviación de fémures) y la zona inferior de la rodilla (mostrada con "T", que es la abreviación de tibias). Se tiñeron las articulaciones de rodilla con Safranina O, que puede mostrar las pérdidas de los proteoglicanos del cartílago. Se llevó a cabo una tinción con fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) para osteoclastos, a 37º C durante 30 minutos, utilizando un kit de fosfatasa ácida en leucocitos (Sigma 387-A, USA). Las células TRAP-positivas se mostraron con un color rojo-violeta. Las células multinucleadas (con más de 3 núcleos) se consideraron células TRAP-positivas (osteoclastos), que se contaron con un microscopio óptico.

(2) Resultados de la prueba

Como resultado de la observación de los fémures y las tibias aislados de las ratas de cada grupo, al microscopio de disección durante el 7º día tras la inducción con MIA, el grupo al que no se había administrado rebamipida mostraba daños en las zonas cartilaginosas (véanse las flechas rojas de los dibujos intermedios de la FIG. 1). Sin embargo, el grupo al que se le había administrado oralmente rebamipida mostró pocos daños en las zonas cartilaginosas (véase la FIG. 1).

5 Y, como resultado de los análisis histológicos mediante tinción con TRAP, safranina O, y H y E, el grupo al que no se
 había administrado rebamipida mostraba daños importantes en las zonas cartilagosas, mientras que el cartílago
 permanecía intacto sin degeneración en el grupo al que se le administró oralmente rebamipida (véase la FIG. 2). Es
 decir, como resultado de los análisis histológicos mediante tinción con H y E, se observó que la inflamación en el
 grupo al que se le había administrado oralmente rebamipida (MIA+Rebamipida) había cambiado favorablemente, en
 comparación con el grupo MIA. También, como resultado del análisis mediante tinción con safranina O, en el grupo
 al que se le había administrado oralmente rebamipida (MIA+Rebamipida) se observó que la superficie de la zona
 10 cartilaginosa femoral era lisa y aparecía con un color naranja-rojizo, y los resultados fueron similares a los del grupo
 no artrítico. Por el contrario, se observó que en el grupo MIA todo el cartílago estaba pobremente teñido debido a las
 pérdidas de proteoglicanos, y que la superficie del mismo se había vuelto rugosa. Adicionalmente, como resultado
 del conteo del número de osteoclastos en el hueso subcondral de la tibia mediante tinción con TRAP, el número de
 osteoclastos se había reducido significativamente en el grupo al que se le había administrado rebamipida, en
 comparación con el grupo MIA.

15 Además, se evaluaron los niveles histológicos mediante calificación basada en los estándares de la siguiente Tabla
 1; y se mostraron los resultados de la misma en la FIG. 3. Tal como se muestra en la FIG. 3, el grupo MIA mostró
 una reducción en la tinción de safranina O y en la superficie irregular del cartílago. Sin embargo, en el grupo tratado
 con rebamipida se observó que la superficie del cartílago permanecía lisa, mostrando solo una ligera pérdida de
 safranina O en la zona del cartílago.

20

<Tabla 1>

Síntoma	Nivel histológico
Normal	1
Ligera reducción superficial de la tinción de safranina O	2
Reducción de la tinción de safranina O y ligera irregularidad de la superficie	3
Irregularidad severa de la superficie y/o fisuras	4
Pérdida completa de grosor de cartílago no calcificado	5
Pérdida de cartílago calcificado	6

25

Los resultados anteriores sugieren que la rebamipida inhibe los daños en el cartílago, presentando por lo tanto una excelente actividad preventiva y terapéutica contra la osteoartritis.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende rebamipida como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o el tratamiento de la osteoartritis.
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es para administración oral.
- 10 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es una forma sólida de dosificación oral en forma de comprimido o cápsula.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica está formulada en forma de dosificación unitaria adecuada para administrar oralmente rebamipida en una dosis comprendida entre 0,5 y 50 mg/kg.
- 15 5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición farmacéutica está formulada en forma de dosificación unitaria adecuada para administrar oralmente rebamipida en una dosis comprendida entre 0,6 y 6 mg/kg.

FIG. 1

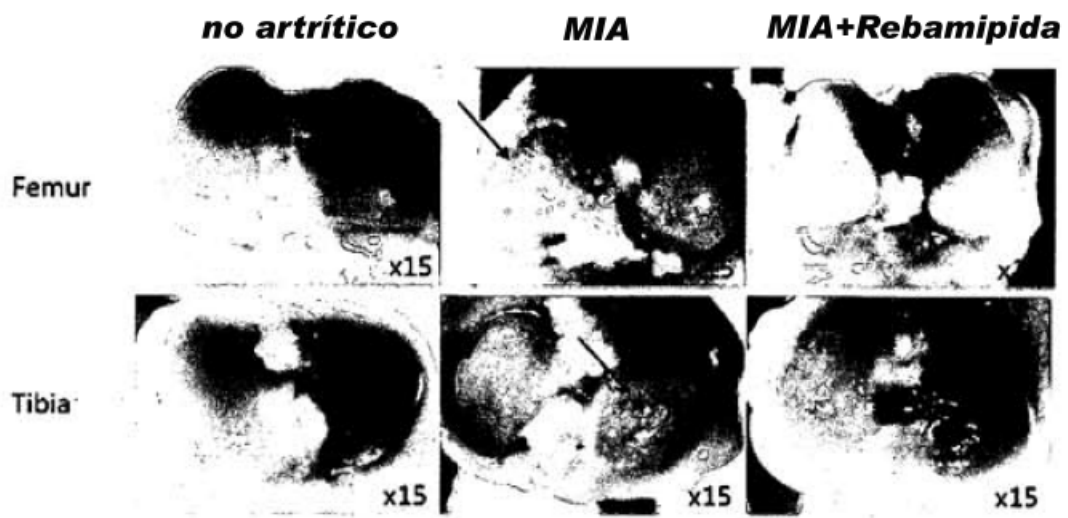


FIG. 2

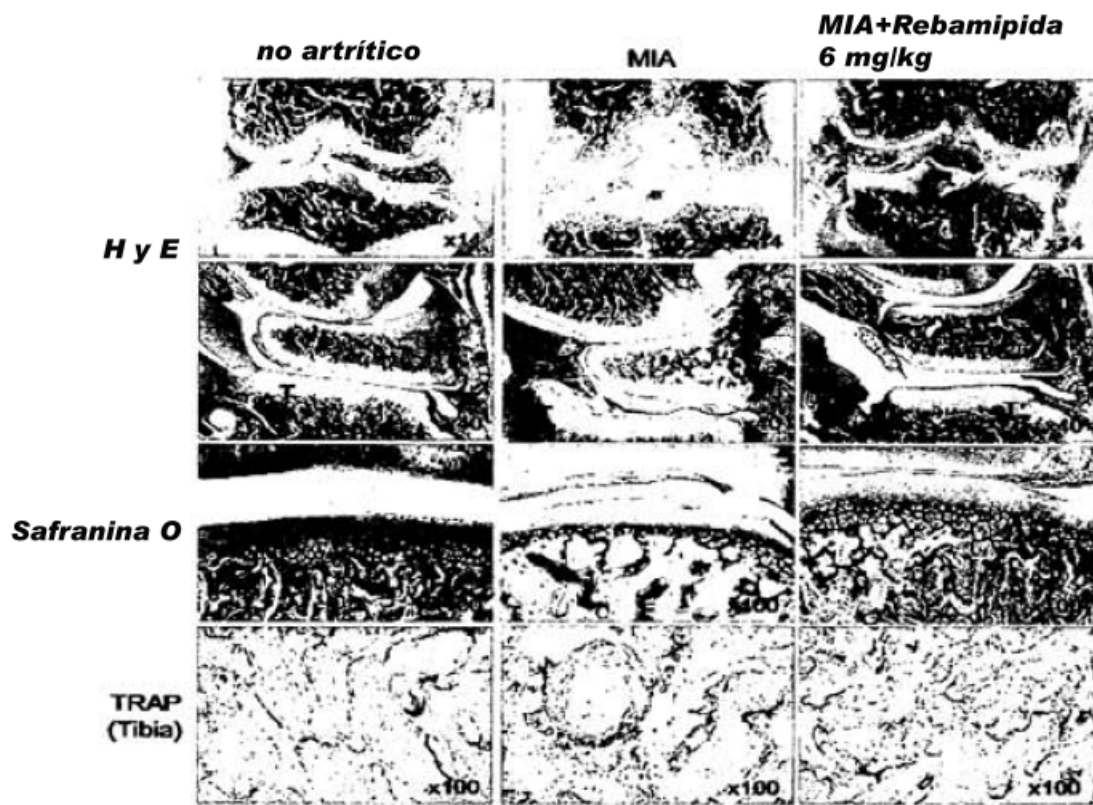


FIG. 3

