

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 918**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/222 (2006.01)

A61K 31/737 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2008** **E 08833593 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015** **EP 2243478**

54 Título: **Composición farmacéutica que combina un agente antiartrítico y un agente inhibidor de interleucina-1, que puede ser utilizado para controlar y tratar osteoartritis y enfermedades relacionadas**

30 Prioridad:

26.09.2007 MX 2007011931

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

28.07.2015

73 Titular/es:

**PPTM INTERNATIONAL S.À R.L. (100.0%)
2A Nicolas Bove
1253 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ARMENTA, MARÍA ELENA;
SANTOS MURILLO, JOSEFINA y
ÁLVAREZ OCHOA, VICTOR GUILLERMO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 541 918 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que combina un agente antiartrítico y un agente inhibidor de interleucina-1, que puede ser utilizado para controlar y tratar osteoartritis y enfermedades relacionadas.

Campo de la invención

- 5 La presente invención tiene aplicación en la industria farmacéutica y describe una composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de un agente antiartrítico: Sulfato de Condrotina y un agente inhibidor de Interleucina-1: Diacereina, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; que están formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada oralmente, para uso en el control y tratamiento de la Osteoartritis y enfermedades relacionadas.
- 10 La combinación de los principios activos antes mencionados produce un mayor efecto sinérgico cuando son administrados en combinación en una sola unidad de dosificación a diferencia de cuando estos se administran de forma independiente, generando beneficios como son: menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, mayor rapidez de acción farmacológica, maximización del efecto terapéutico y menores riesgos de que se presenten efectos secundarios.
- 15 Antecedentes de la invención
- La osteoartritis (OA) o artrosis es un grupo heterogéneo de patologías con manifestaciones clínicas similares y cambios patológicos y radiológicos comunes. La artrosis es el resultado de factores mecánicos y biológicos que desestabilizan el acoplamiento normal entre la degradación y la síntesis, por los condrocitos, de la matriz extracelular del cartílago articular y del hueso subcondral. La artrosis puede ser iniciada por múltiples factores, entre los que se incluyen: factores genéticos, ambientales, metabólicos y traumáticos.
- 20 Se ha estimado que $\frac{1}{3}$ de los individuos mayores de 35 años presentan algún signo de artrosis, con una prevalencia que aumenta con la edad. La artrosis de manos y rodillas es más común en mujeres, mientras que la prevalencia de la artrosis de cadera es similar en ambos sexos. Las mujeres con edades entre los 70 y 89 años desarrollan artrosis de rodilla sintomática aproximadamente en un 1% por año.
- 25 Dependiendo de la articulación afectada, los factores de riesgo son distintos y se puede diferenciar entre una *susceptibilidad generalizada*, como: la edad, osteoporosis, herencia y sexo, y los *factores locales de la articulación*, como: traumatismos, alteraciones anatómicas de la articulación y la ocupación laboral que tuviera el paciente.
- Son numerosos los estudios que defienden la relación entre obesidad y artrosis de rodilla; sin embargo, no se conocen todavía los mecanismos por los que la obesidad podría favorecer la aparición de artrosis.
- 30 Existen al menos tres teorías: la hipótesis más aceptable es que el sobrepeso aumenta la presión realizada sobre una articulación y esto puede inducir la rotura del cartílago, pero esta teoría no explicaría la probable relación entre obesidad y OA de manos.
- Asimismo, se ha demostrado la asociación de la artrosis de rodilla con el trabajo que exige prolongadas y repetidas flexiones de esta articulación.
- 35 Se ha observado que los pacientes con mayor densidad ósea tienen un riesgo más elevado de padecer artrosis. Por ello, se ha postulado que una masa ósea reducida puede incrementar la capacidad ósea de absorción de la vibraciones del hueso yuxtaarticular y proteger así el cartílago articular.
- No solo su incidencia es mayor en la población femenina, sino que también es más intensa y afecta a más articulaciones. El patrón topográfico muestra diferencias, ya que en hombres es más frecuente la afectación de las metacarpofalángicas y la cadera, y en mujeres, las interfalángicas distales y las rodillas.
- 40 Se ha encontrado un marcado incremento en la frecuencia de artrosis grave en individuos de edad avanzada. La correlación no es lineal y el incremento es exponencial a partir de los 50 años. El mecanismo que provoca la asociación entre el envejecimiento y la artrosis es poco conocido. Entre los posibles factores se incluyen pequeños cambios anatómicos de las articulaciones y alteraciones biomecánicas o bioquímicas en el cartílago articular que comprometen las propiedades mecánicas del cartílago.
- 45 Existen pruebas de que los condrocitos producen diversos radicales de oxígeno y que el deterioro oxidativo puede ser relevante. Por este motivo se postula que moléculas antioxidantes, como las vitaminas C, E y D, son beneficiosas en la artrosis.

La artrosis es el resultado de la pérdida de la función articular como consecuencia de la rotura del cartílago articular. Aunque la degradación del cartílago articular es el evento central en la patogénesis de la artrosis, otros tejidos, como el sinovial o el hueso subcondral, participan en el inicio y desarrollo de esta patología. El resultado final es una destrucción acelerada de la matriz por enzimas procedentes de los condrocitos y de las células sinoviales, seguida por alteraciones en los sistemas de reparación del cartílago.

5

En la patogenia de la OA o artritis participan los siguientes factores:

- Factores mecánicos: las articulaciones que soportan carga están sometidas a presiones repetidas y localizadas. Aunque una de las funciones de los tejidos periarticulares y del hueso subcondral es la de disipar la energía en las articulaciones de carga, algunas fuerzas mecánicas son transmitidas al cartílago.

10 - Mecanismos enzimáticos: los grupos de enzimas que desarrollan una función esencial en la OA son las metaloproteasas y las serinoproteasas.

- El tejido sinovial: se ha demostrado la inflamación del tejido sinovial en la artrosis y su participación en la destrucción del cartílago articular y en la cronificación de esta patología articular.

15 - Manifestaciones clínicas: el dolor es el síntoma más frecuente y se localiza en la articulación afectada. Inicialmente, el dolor se desencadena con el uso de la articulación, mejorando con el reposo. A medida que progresa la enfermedad, el dolor es más continuo, apareciendo en reposo e incluso por la noche interfiriendo con el sueño. No existe siempre una correlación entre la intensidad del dolor y el grado de daño estructural articular; la correlación más estrecha es en la artrosis de cadera seguida de la rodilla, siendo peor en la mano y en las apófisis espinosas de la columna.

20 El origen del dolor en los pacientes con artrosis es multifactorial, dependiendo tanto de estructuras articulares como de estructuras periarticulares. Entre las causas del dolor están: el incremento en la presión intraósea secundario a una obstrucción intravenosa; estiramiento periosteal secundario a la formación de osteofitos; microfracturas subcondrales; hipertrofia sinovial que origina inflamación; distensión capsular, distensiones ligamentosas y contracturas musculares.

25 La rigidez es otro de los síntomas característicos de la artrosis, aparece después de un periodo de inactividad y puede existir también rigidez matutina. La duración de la rigidez es siempre corta en el tiempo, esto la diferencia de la rigidez de las enfermedades inflamatorias. En la artrosis de rodilla, por ejemplo, es menor de 30 minutos.

30 La crepitación ósea al movimiento activo y pasivo de la articulación es un signo característico; se aprecia en todo el rango de movimiento de la articulación. Puede existir dolor con la presión a lo largo de toda la línea articular y periarticular. Es frecuente encontrarse una disminución del rango de movimiento articular.

Puede encontrarse, en ocasiones, un incremento de temperatura en la articulación afectada con diversos grados de derrame articular. En los casos en los que la OA está muy avanzada, existe deformidad, aunque es frecuente encontrar inestabilidad articular. En estadios avanzados puede existir atrofia muscular periarticular debido al desuso o a una inhibición refleja de la contracción muscular.

35 El diagnóstico y la graduación de la intensidad de la artrosis se realiza normalmente a partir de los datos clínicos y la imagen radiológica.

El primer paso para el diagnóstico es saber si la clínica que presenta el paciente es debida a la artrosis de esa articulación o a otras causas.

40 El siguiente paso es diferenciar entre pacientes que presentan una artrosis primaria (idiopática) y aquellos que se identifican con la artrosis secundaria a otras enfermedades.

45 El tercer paso es confirmar que los pacientes cumplen los *criterios clínicos* para la artrosis, como son los propuestos por el *Colegio Americano de Reumatología*. Estos criterios sirven para orientar en casos dudosos y para homogenizar las poblaciones de pacientes con clínicas parecidas y utilizadas principalmente en estudios epidemiológicos. En el caso de la artrosis de rodilla, la clasificación, atendiendo a criterios clínicos se basa en la presencia de dolor en la rodilla, crepitaciones con el movimiento activo y rigidez matutina de menos de 30 minutos de duración. Todos los pacientes deben referir dolor durante la mayor parte de los días del mes anterior a la consulta médica.

Los *criterios radiológicos* para la clasificación de la artrosis de rodilla se basan en la presencia de osteofitos radiológicos. En el estudio radiológico se debe realizar una radiografía anteroposterior y lateral de ambas rodillas en

carga. Los signos clásicos radiológicos son: disminución del espacio articular, osteofitos, esclerosis subcondral, quistes, anormalidades del contorno óseo y luxaciones articulares.

5 El sistema de graduación de los cambios radiológicos más utilizado es el desarrollado por Kellegren y Lawrence en 1957. La ecografía y la resonancia magnética son técnicas de imagen que permiten valorar la presencia de derrame articular, el grosor del cartílago y la presencia de patología periarticular.

Desde el punto de vista clínico no está justificado realizar una ecografía o resonancia magnética para el diagnóstico de artrosis, pero estas dos técnicas pueden ser de ayuda para descartar otras patologías asociadas.

10 Las pruebas de laboratorio clásicas para el estudio de las enfermedades reumáticas son normales en los pacientes con artrosis. En ocasiones, puede existir una velocidad de sedimentación globular moderadamente elevada y el factor reumatoide puede ser positivo a título bajo; sin embargo, ambos supuestos no excluyen el diagnóstico de una artrosis en los ancianos.

15 El 20% de personas sanas ancianas pueden tener el factor reumatoide positivo a título bajo y la velocidad de sedimentación globular levemente incrementada por la edad. Aunque no existe en la actualidad ningún marcador serológico o en el líquido sinovial de los pacientes con artrosis que permita hacer un diagnóstico o un seguimiento de la misma. Se están obteniendo importantes avances en el estudio de los denominados marcadores biológicos de la artrosis que registran la actividad de un proceso biológico, fisiológico o patológico.

En el caso de la artrosis, es importante que los marcadores biológicos sean específicos del cartílago, o al menos tan específicos como sea posible (colágeno tipo II y proteoglicanos como el agrecano). Estos marcadores se pueden determinar en suero, en orina o en líquido sinovial.

20 El líquido sinovial presenta características no inflamatorias; es viscoso, no turbio y el número de células es inferior a 2,000/mm. Siempre se debe observar con el microscopio de luz polarizada para descartar la presencia de cristales, fundamentalmente de pirofosfato cálcico dihidratado.

Las complicaciones que puede sufrir una articulación artrósica pueden ser de distinto origen:

25 a) *Inflamatorio*: la más frecuente es la artritis por microcristales que, en ocasiones se origina por la asociación con la condrocalcinosis crónica o la pseudogota.

b) *Infeccioso*: por bacterias grampositivas, principalmente por *Staphylococcus aureus*.

El diagnóstico de estas dos complicaciones se debe sospechar cuando aparece importante y continuo dolor articular que se acompaña de datos inflamatorios articulares, como derrame sinovial y calor local.

c) *Traumatológico*: la presencia de meniscopatía degenerativa y la osteocondritis.

30 La artrosis de rodilla ocurre por igual en hombres que en mujeres y frecuentemente es de localización única. El síntoma principal es el dolor mecánico que se localiza en la ingle y se irradia a la cara anterior del muslo hasta la rodilla. En ocasiones, se presenta el dolor de localización posterior en glúteo y cara posterior o interna del muslo.

35 El dolor puede ser intenso y crear gran limitación funcional. La rigidez es habitual tras los periodos de reposo. A la exploración existe una disminución importante de la movilidad pasiva, especialmente en la flexión y abducción. Puede observarse atrofia del cuádriceps y glúteos. En fases avanzadas, la pelvis bascula hacia el lado sano cuando el paciente se apoya en el lado enfermo y puede observarse hiperlordosis compensadora. La evolución puede ser variable, existiendo casos estables muchos años, mientras que otros requerirán rápidamente cirugía.

40 La artrosis de rodilla suele ser más frecuente en mujeres y se asocia a obesidad. El síntoma principal es el dolor mecánico, con rigidez, crepitación e impotencia funcional, tanto más severa cuanto más avanzada esta la enfermedad. Según donde se localice la afectación, el dolor será global, en los lados en zona posterior si se centra en el compartimiento femorotibial, y si se centra en la zona femoropatelar el dolor se producirá al bajar o subir escaleras o al arrodillarse.

45 A veces pueden existir bloqueos por la presencia de algún cuerpo libre intraarticular. En la exploración existe dolor y limitación en la flexión, desplazamiento rotuliano y tumefacción articular. Conviene constatar la presencia de alteraciones angulares, como: varo (cuando las rodillas tienden a separarse) o valgo (cuando las rodillas tienden a juntarse).

Un signo constante en fases avanzadas es la atrofia de cuádriceps y una actitud en flexión más o menos importante.

Gran parte del éxito del tratamiento de la artrosis radica en su correcto diagnóstico, es decir, en descartar acertadamente otras posibles causas de dolor o patologías asociadas a la artrosis.

El tratamiento debe ser individualizado y ajustarse a la articulación afectada. Los objetivos del tratamiento de la artrosis son: controlar la sintomatología, mantener la función articular y reducir al máximo la progresión de la artrosis.

5 De acuerdo a estos objetivos, el tratamiento de la artrosis se puede clasificar en dos grandes grupos terapéuticos:

- Tratamientos modificadores del síntoma, que son aquellas opciones terapéuticas (farmacológicas o no) que reducen la sintomatología (el dolor) del paciente.

- Tratamientos modificadores de estructura, que son aquellas opciones terapéuticas capaces de reducir, frenar o revertir la destrucción del cartílago articular.

10 El origen del dolor en la artrosis no es totalmente conocido. La inflamación puede estar presente y puede causar dolor debido a la estimulación directa de las fibras nociceptivas aferentes primarias o por sensibilizar éstas fibras nerviosas a través de estímulos mecánicos o químicos. Además, el dolor tiene un componente central y situaciones como la ansiedad, la depresión y el aislamiento social que pueden influir en la percepción del mismo.

15 Hoy sabemos que la etiopatogenia y las manifestaciones clínicas de la artrosis no son iguales en todas las articulaciones. La artrosis de la columna es diferente a la artrosis que afecta a las articulaciones de las extremidades.

Los recientes avances en la etiopatogenia de la artrosis han conseguido que el tratamiento evolucione y sufra importantes cambios. Actualmente contamos con un arsenal terapéutico que se describe a continuación.

20 1.- Tratamiento no farmacológico. Existen una serie de normas que el paciente con artrosis debe conocer. En primer lugar, se le debe explicar la naturaleza de la enfermedad para provocar actitudes positivas. La terapia ocupacional puede desempeñar un papel importante en la educación del paciente. Conviene dar consejos sencillos sobre economía articular, enseñarle medidas encaminadas a reducir la carga que soportan las articulaciones. Se ha demostrado que la disminución del peso en pacientes obesos reduce la sintomatología y retarda la destrucción progresiva del cartílago articular. El uso del bastón ayuda a mitigar el dolor, reduciendo también el riesgo de caídas.

25 El ejercicio aeróbico desempeña un importante papel en la protección de la articulación porque incrementa la fuerza muscular y mejora el flujo sanguíneo en la articulación, la nutrición del cartílago y el riesgo de movilidad articular.

Por este motivo, fortalecer la musculatura próxima a la articulación (el cuadriceps en la rodilla o abductores o extensores en la cadera) con ejercicios isométricos es también beneficioso.

30 El empleo de calzado adecuado puede ayudar a mitigar el dolor de las articulaciones de las extremidades inferiores. En ocasiones, se pueden corregir alteraciones de la alineación (*genu varum* o *valgum*) incorporando al calzado unas sencillas cuñas laterales. El calor y el frío (diatermia, ultrasonidos, infrarrojos, baños de parafina, almohadillas eléctricas) pueden ser útiles para aliviar el dolor ocasionado por la artrosis.

35 2.- Tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico de la OA se divide en dos grupos: a) fármacos modificadores de síntomas, dirigidos a controlar el dolor y b) fármacos modificadores de estructura, dirigidos a preservar el cartílago articular y frenar la evolución de la enfermedad.

40 En la actualidad, la mayoría de los medicamentos encontrados en el mercado para el tratamiento de la OA están compuestos por principios activos que se encuentran formulados de forma independiente, los cuales cumplen con una actividad terapéutica específica; sin embargo, estos medicamentos, especialmente los modificadores de la estructura que están dirigidos a preservar el cartílago articular y frenar la evolución de la enfermedad, tienen una actividad lenta dando lugar a que el paciente suspenda el tratamiento, teniendo complicaciones como son: el incremento de la sintomatología y el incremento en el deterioro de la estructura articular.

45 WO 99/40924 describe diferentes combinaciones de agentes para tratar, reparar y prevenir el daño a los tejidos conectivos, en particular enfermedades articulares como artritis reumatoide u osteoartritis. La tabla en la página 21 describe una combinación de condroitina y diacereina. Las dosis mencionadas para humanos son 75-4000 mg para Sulfato de Condroitina y 20-3000 mg para diacereina (páginas 23 y 24).

MONGIL E ET AL: "Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (Sysadoa)", REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR 200610 ES, vol. 13, no. 7, octubre 2006 (2006-10), pags. 484-495 es una revisión sobre drogas de acción lenta que modifican síntomas de osteoartritis. Se mencionan tanto sulfato de condroitina como

diacereina. La dosis mencionada para sulfato de condroitina es 800 mg/día dada en una sola dosis o en dos dosis de 400 mg cada una. La dosis de diacereina es 50-100 mg/día dada en una o dos dosis de 50 mg cada una.

Sumario de la invención

5 Con el objeto de ofrecer una alternativa farmacéutica que logre reducir la sintomatología de los pacientes que sufren de OA, como son la inflamación y el dolor, y que además manifieste un efecto modificador de la estructura articular, que frene la evolución de la enfermedad y que reduzca el riesgo de que se manifiesten efectos secundarios, se llevó a cabo el desarrollo de la presente invención, mediante la cual se describe una composición farmacéutica compuesta por la combinación de un agente antiartrítico, denominado sulfato de condroitina, y un agente inhibidor selectivo de la Interleucina-1, denominado Diacereina, donde sulfato de condroitina está presente en la formulación
10 en un rango de concentración desde 100.0 mg hasta 1.2 g y Diacereina desde 25 mg hasta 100.0 mg, que actúan de forma sinérgica y se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada oralmente, la cual brinda importantes beneficios como son: menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, maximización del efecto terapéutico, rapidez de la acción farmacológica, modificación del curso de la enfermedad, reducción del riesgo de que se presenten complicaciones severas y la
15 reducción del riesgo de manifestar efectos secundarios.

Descripción detallada de la invención

Como habíamos mencionado anteriormente, el tratamiento farmacológico de la OA se divide en dos grupos: a) fármacos modificadores de síntomas, dirigidos a controlar el dolor y b) fármacos modificadores de estructura, dirigidos a preservar el cartílago articular y frenar la evolución de la enfermedad.

20 a) Fármacos modificadores de los síntomas. En este grupo se incluyen los *fármacos modificadores de acción rápida*, como los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), y los *fármacos modificadores de acción lenta*, los llamados SYDADOA (*Symtomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis*).

- Fármacos modificadores de síntomas de acción rápida.

25 *Analgésicos*. Si para controlar el dolor es necesario emplear fármacos, el primero recomendado es el Paracetamol a dosis de 2 a 4 gr./día. Este ha demostrado ser un fármaco eficaz, pues controla el dolor en el 40% de los pacientes, además de ser un fármaco seguro.

Los analgésicos opiáceos débiles (Tramadol y Codeína) son fármacos eficaces y seguros en el paciente artrósico, siempre y cuando se vigilen estrechamente los efectos secundarios manifestados sobre todo en los ancianos.

30 *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)*. En los pacientes que no responden al tratamiento no farmacológico, ni a los analgésicos (paracetamol u opioides débiles), se recomienda empezar con el tratamiento antiinflamatorio. El tratamiento con AINE's está indicado desde el principio si existen datos de inflamación articular, principalmente derrame sinovial. Por el riesgo elevado de gastropatía asociada a los AINE's, se debe combinar con gastroprotección utilizando un inhibidor de la bomba de protones. El tratamiento con inhibidores de COX-2 tiene el beneficio de manifestar menos riesgo de gastropatía, pero aumenta el riesgo cardiovascular, por lo que se deben
35 usar con precaución en ancianos a dosis bajas.

La aplicación de cremas o geles que contengan AINE's (o capsaicina) es también una alternativa que ha demostrado ser eficaz, principalmente en la artrosis de rodilla. Se recomiendan como tratamiento complementario.

- Fármacos modificadores de síntomas de acción lenta.

40 Este grupo se caracteriza porque su efecto se inicia después de 2 a 3 semanas de tratamiento y persiste de 2 a 6 meses después de cesar su administración (efecto remanente).

Forman parte de este grupo terapéutico el Ácido Hialurónico, el Sulfato de Condroitina, la Diacereina y el Sulfato de Glucosamina. Todos ellos cuentan con estudios que demuestran su eficacia para controlar el dolor de la artrosis, principalmente en la artrosis de rodilla.

45 La **Condroitina** es un antiartrítico con actividad terapéutica específica. Está formada por cadenas de moléculas repetidas denominadas glicosaminoglicanos (GAG), compuestas principalmente por la combinación de diversos residuos sulfatados y no sulfatados del ácido glucorónico y de la n-acetil-galactosamina, necesarios para la formación de proteoglicanos (que proporciona elasticidad al cartílago), los cuales son grandes macromoléculas compuestas por un núcleo proteico al que se adhieren múltiples cadenas de glicosaminoglicanos y oligosacáridos que son encontrados en el cartílago articular, el cual tiene una función estructural muy importante, ya que retiene el

agua y diversos nutrientes útiles para la formación de una matriz articular saludable, además de permitir el paso de otras moléculas a través de éste, siendo esta propiedad muy importante, ya que el cartílago no recibe aporte de sangre. Su función principal la desempeña como agente antiartrítico en pacientes que padecen enfermedades reumáticas.

5 En la época de los años 60's fue cuando se llevó a cabo por primera vez la extracción y purificación de la Condroitina, siendo esta una sustancia que se encuentra presente de manera natural en el cuerpo, como el principal constituyente del cartílago. Actualmente la Condroitina es obtenida y manufacturada a partir de fuentes naturales como lo son: el cartílago de tiburón y/o de res, así como del cartílago de la tráquea de bovinos, pudiendo ser obtenida también a través de procesos sintéticos. Es utilizada para mejorar los síntomas y evitar el daño progresivo durante el proceso degenerativo que se manifiesta en pacientes que padecen de osteoartritis.

10 Por muchos años, expertos en investigación declararon que la Condroitina administrada por vía oral no causaba el efecto deseado, ya que las moléculas que la componen son demasiado grandes que ponían en duda que se pudieran absorber a través del tracto digestivo. Sin embargo, en 1995 los investigadores descartaron lo antes mencionado, teniendo como fundamento que existía evidencia de que hasta un 15% de la Condroitina administrada por vía oral es absorbida por el tracto digestivo de manera intacta.

15 La Condroitina es ampliamente utilizada en Europa para el tratamiento de la osteoartritis, ya que además de tratar los síntomas manifestados por esta enfermedad, protege las articulaciones del daño causado por la progresión de la misma.

20 La Condroitina predomina en la matriz de tejidos tales como: piel, hueso, ligamentos, tendones y vasos sanguíneos. Sus propiedades están dadas por la orientación de las fibras de colágeno y el contenido de glicosaminoglicanos.

El cartílago articular es un tejido especializado, con una gran matriz extracelular expandida que es responsable del 98% de su volumen, quedando solo el 2% restante a expensas de las células. En la OA hay inicialmente un incremento en la síntesis de proteoglicanos, luego el deterioro y la exposición de la malla de colágeno a la disrupción mecánica.

25 El Sulfato de Condroitina es un proteoglicano con diferentes efectos biológicos demostrados en estudios *in vitro* e *in vivo*. Se administra por vía oral a dosis de 800 mg./día. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la artrosis de rodilla, cadera y manos. Su tolerancia es buena. El Sulfato de Condroitina forma parte de una molécula proteica grande (proteoglicano) que proporciona elasticidad al cartílago.

30 Una vez absorbido, el Sulfato de Condroitina es incorporado en los tejidos ricos en glicosaminoglicanos, tales como el cartílago articular. Se ha observado que el comienzo de acción del Sulfato de Condroitina es más lento que otros tratamientos para la OA, pero que sus efectos se prolongan por más tiempo después de la discontinuación de la terapia. La eliminación del Sulfato de Condroitina ocurre principalmente por vía renal.

35 Los **agentes inhibidores selectivos de la Interleucina-1** actúan bloqueando la actividad de la Interleucina-1 que es producida por los monocitos y macrófagos como una respuesta temprana del sistema inmunológico, estimulando la proliferación de células T y la síntesis de proteínas.

El sistema inmunitario del organismo, que normalmente confiere protección contra influencias externas dañinas, puede reaccionar erróneamente. A veces, el sistema inmunológico no reconoce los tejidos del organismo como propios y los destruye causando enfermedades. Entre estas "enfermedades autoinmunes" se encuentra la artritis reumatoide.

40 Las citocinas son moléculas mensajeras con cuya ayuda las células se comunican entre sí. En la artritis reumatoide, el sistema inmunológico defectuoso produce citocinas en exceso que favorecen la inflamación. Una de las citocinas cruciales en el proceso de aparición de la artritis reumatoide es una citocina llamada Interleucina-1 (IL-1). La Interleucina-1 es liberada por células emisoras y se une a receptores específicos. Esta unión produce una serie de reacciones. El sistema inmunológico induce la formación de IL-1 en la membrana sinovial; siendo allí donde la Interleucina-1 provoca la inflamación y la destrucción del cartílago y el hueso.

45 La Interleucina-1 es una molécula de naturaleza glicoproteica, que se encuentra en dos formas biológicas activas, la IL-1alfa (IL-1 α) y la IL-1beta (IL-1 β). Ambas interleucinas se unen al mismo receptor, a pesar de no compartir mucha homología en la secuencia de aminoácidos (22%). Existe otra molécula similar a la IL-1beta que se une al mismo receptor, pero a diferencia de las dos primeras, ésta no manifiesta ninguna actividad biológica, por esta característica se le ha dado el nombre de antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra).

50

Las tres moléculas constituyen la familia de la IL-1. Los genes que codifican para cada uno de los miembros de esta familia, se localizan en el brazo largo del cromosoma 2, sitio en el que también se localizan los genes para los dos tipos de receptores que fijan a la IL-1.

5 El sistema inmunológico produce moléculas oponentes llamadas antagonistas, las cuales se unen al receptor impidiendo la unión de la Interleucina-1. En la articulación sana existe una cantidad suficiente de antagonistas que controlan el proceso inflamatorio.

10 En la artritis reumatoide existe un desequilibrio entre la Interleucina-1 y su antagonista, esto se debe a que en la articulación se encuentra una cantidad muy elevada de Interleucina-1 y muy poca cantidad de antagonista. En consecuencia, la Interleucina-1 ocupa de manera desproporcionada muchos sitios receptores, manteniéndose así el proceso inflamatorio y destructivo en las articulaciones.

La **Diacereina** es un compuesto purificado con estructura antraquinónica, el cual cuenta con actividad inhibitoria *in vitro* e *in vivo* sobre la producción y actividad de la Interleucina-1 y la secreción de metaloproteasas sin alterar la síntesis de prostaglandinas, ejerciendo un mecanismo remodelador del cartílago articular.

15 La Diacereina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la osteoartritis (OA), un proceso degenerativo de las articulaciones que está caracterizado por la destrucción progresiva y erosión del cartílago. El uso de Diacereina en modelos animales con OA, así como en modelos con poliartritis (ratones macho NZB/KN), reveló que ésta modera consistentemente la degradación del cartílago, previniendo o reduciendo las lesiones micro y macroscópicas del tejido articular. La administración oral de Diacereina a pacientes con OA de cadera estuvo asociada con una mejoría sintomática y un efecto modificador de la estructura del cartílago, acompañada de un buen perfil de seguridad.

20 La Interleucina-1 es un factor que interviene en la respuesta de macrófagos–neutrófilos a la inflamación y desempeña un papel importante en la degradación del cartílago articular. Este factor junto con el TNF (Factor de Necrosis Tumoral) y otros factores estimulantes de colonias produce un mecanismo de retroacción que comienza con la inflamación del tejido, siguiendo con la formación de leucocitos.

25 Diferentes estudios han demostrado que la Diacereina: Inhibe la producción de Interleucina-1 y disminuye la actividad colagenolítica.

Las propiedades antiartróticas de la Diacereina, se deben a su capacidad para inhibir las citoquinas pro-inflamatorias y pro-catabólicas, como la Interleucina–1, la cual desempeña un papel importante en la degradación del cartílago articular, así como en la inhibición de la producción y liberación de enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisin).

30 Después de ser administrada por vía oral, la Diacereina se hidroliza antes de penetrar en la circulación sistémica y sufre un metabolismo de primer paso hepático, siendo desacetilada de manera total y convirtiéndose en forma de reína y sus conjugados. La ingestión simultánea de Diacereina con alimentos provoca un retraso en su absorción prolongando el T_{máx.}, al mismo tiempo que aumenta su biodisponibilidad. La reína se une a las proteínas del plasma en un 99%. Su excreción es por vía renal en forma de reína y sus conjugados (glucurónidos y sulfatos). La vida media de eliminación de la Diacereina en plasma es de 5 a 7 horas.

35 La Diacereina tiene un inicio de acción lento que no llega a ser significativo hasta transcurridas 4 semanas de tratamiento. El efecto se mantiene por lo menos durante 2 meses después de haber suspendido el tratamiento.

40 En la actualidad, existen en el mercado numerosos productos farmacéuticos que están destinados para el tratamiento de la Osteoartritis (OA), en los cuales encontramos diversos principios activos que están formulados de forma independiente; sin embargo, en este tipo de patologías es de gran importancia reducir la sintomatología de los pacientes que incluye el dolor, la inflamación, la rigidez, así como lograr una modificación del curso de la enfermedad; por tal motivo, la actividad de distintos fármacos que actúen por diferentes vías es indispensable para reducir la sintomatología, modificar el curso de la enfermedad estructural de los cartílagos articulares, reducir el riesgo de que se presenten complicaciones severas y disminuir el riesgo de que se manifiesten efectos secundarios.

45 La composición farmacéutica que es motivo de la presente invención comprende una combinación sinérgica de un agente antiartrítico: Sulfato de Condrotina y un agente inhibidor de la Interleucina-1: Diacereina, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, que están formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada oralmente, para uso en el control y tratamiento de la Osteoartritis.

50 Dicha composición farmacéutica ha sido desarrollada tomando en cuenta que ambos principios activos cuentan con una gran eficacia y capacidad para el tratamiento de la artritis reumatoide, además de lograr la reducción del proceso inflamatorio, el dolor y la modificación del curso de la enfermedad a nivel estructural de los cartílagos articulares.

El agente antiartrítico utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención: Sulfato de Condrotina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 100.0 mg. hasta 1.2 gr. por unidad de dosis.

5 El agente inhibidor de la Interleucina-1 utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención: Diacereina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 25.0 mg. hasta 100.0 mg. por unidad de dosis.

10 Para evaluar la eficacia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico que resulta al combinar los principios activos: Diacereina y Sulfato de Condrotina en una sola unidad de dosificación, se realizó un estudio clínico comparativo en el cual se administraron los principios activos antes mencionados por separado, así como la combinación de los mismos.

Estudio clínico de eficacia de la combinación diacereina / condroitina vs. diacereina y condroitina administradas de forma independiente.

15 Se realizó un estudio clínico comparativo en pacientes con OA de cadera con duración de 6 meses de seguimiento. El estudio comparó la eficacia de la administración de Diacereina sola, Condrotina sola y la combinación de Diacereina/Condrotina. El estudio incluyó a 120 pacientes los cuales fueron divididos en 3 grupos de tratamiento:

Grupo 1: recibió la administración de Diacereina 50 mg. dos veces al día.

Grupo 2: recibió la administración de Condrotina 600 mg. dos veces al día.

Grupo 3: recibió la administración de Diacereina 50 mg./Condrotina 600 mg. dos veces al día.

20 Los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión de la Academia Americana de Reumatología. Los criterios de inclusión fueron:

- Presencia de enfermedad sintomática, definido como dolor en la cadera diario por al menos un mes durante los últimos dos meses.

- Un índice de Lequesne de dolor funcional de al menos 3 puntos.

25 - Los criterios radiográficos fueron un espacio articular entre 1 y 3 mm. (sin exceder de 3 mm.) ó de menos de 0.5 mm. de la cadera contralateral.

Se midió el espacio articular de la cadera por medio de una central de lectura de radiografías previas pélvicas, utilizando un cristal magnificador graduado de 0.1 mm. Se evaluó radiográficamente al inicio y al final del tratamiento comparando la cadera afectada vs. la contralateral.

30 Se realizaron análisis de laboratorio al inicio del estudio y a los 6 meses de tratamiento, evaluándose el funcionamiento hepático y renal.

Resultados

Las características basales fueron comparables en los 3 grupos de tratamiento.

Grupo 1: Cuarenta pacientes.

Grupo 2: Cuarenta pacientes.

35 Grupo 3: Cuarenta pacientes.

Después de dos meses de tratamiento, 6 pacientes del Grupo 1 (Diacereina) suspendieron el tratamiento (por ineficacia).

Ocho pacientes del Grupo 2 (Condrotina) suspendieron el tratamiento (por ineficacia).

Ningún paciente del Grupo 3 suspendió el tratamiento durante los 6 meses de seguimiento.

40

Tabla 1. Características Basales

Características	Grupos de Tratamiento		
	Grupo 1 (n= 34)	Grupo 2 (n= 32)	Grupo 3 (n= 40)
Edad promedio \pm DS (años)	62.1 \pm 7.0	63.0 \pm 6.7	61.2 \pm 6.0
Sexo masculino (%)	34	32	40
Índice de Masa Corporal (IMC) promedio \pm DS (Kg./m ²)	25.4 \pm 2.3	26.1 \pm 3.0	26.0 \pm 3.5
Duración enf. promedio \pm DS	4.8 \pm 4.7	4.6 \pm 4.3	5.1 \pm 5.6
Localización de OA en los pacientes (%):			
Superolateral	48	54	56
Superomedial	24	26	25
Concéntrico	08	10	12
Ningún espacio articular	20	10	7
Severidad de los síntomas (EVA) promedio \pm DS (mm.)	46 \pm 18	45 \pm 20	43 \pm 22

El porcentaje de pacientes con progresión radiográfica se definió como la pérdida del espacio articular de al menos 0.5 mm., que fue significativamente más bajo en los pacientes del Grupo 3 que en los pacientes de los Grupos 1 y 2.

Los datos del primer análisis de laboratorio: 51.6% vs. 61.3% vs. 60.2% [P= 0.035]

5 Los datos al terminar los 6 meses de tratamiento: 46.7% vs. 61.2 vs. 43.6 [P= 0.006].

En relación a los objetivos que se cumplieron a los 6 meses de tratamiento con respecto al promedio del espacio articular fueron:

Grupo 1: Promedio \pm DS 0.17 \pm 0.24 mm/6 meses.

Grupo 2: Promedio \pm DS 0.22 \pm 0.22 mm/6 meses.

10 Grupo 3: Promedio \pm DS 0.14 \pm 0.20 mm/6 meses.

Conclusiones

El estudio con duración de 6 meses mostró un efecto modificador de la estructura en la OA de cadera en todos los grupos de tratamiento; sin embargo, el tratamiento con la combinación Diacereina/Condroitina fue superior a los otros dos grupos.

15 Todos los medicamentos fueron bien tolerados; sin embargo, la suspensión del tratamiento en algunos pacientes de los Grupos 1 y 2 fue debida a la lentitud de los efectos sobre la sintomatología de los pacientes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica caracterizada por que la composición comprende una combinación sinérgica de un agente antiartrítico, denominado Sulfato de Condrotina y un agente inhibidor de la Interleucina-1, denominado Diacereina, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde Sulfato de Condrotina está presente en la formulación en un rango de concentración desde 100.0 mg hasta 1.2 g y Diacereina desde 25.0 mg hasta 100.0 mg, que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada oralmente, para uso en el control y tratamiento de la Osteoartritis.
2. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que Sulfato de Condrotina está presente en la formulación en una concentración de 600.0 mg por unidad de dosis.
- 10 3. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por que Diacereina está presente en la formulación en una concentración de 50.0 mg por unidad de dosis.
4. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la composición está formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrada oralmente en forma de cápsulas, tabletas o polvo en sobres.