

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 557**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011 E 11727517 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2566471**

54 Título: **Efectos de la asociación de vitamina K2 y vitamina D3 en la consolidación de una fractura ósea**

30 Prioridad:

07.05.2010 IT MI20100815

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

20.08.2015

73 Titular/es:

**PHARMANUTRA S.P.A. (100.0%)
Via delle Lenze 216/B
56122 Pisa, IT**

72 Inventor/es:

**LACORTE, ANDREA;
TARANTINO, GERMANO y
BRANDI, MARIA LUISA**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 543 557 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

Efectos de la asociación de vitamina K2 y vitamina D3 en la consolidación de una fractura ósea

- 5 La presente invención se refiere a una composición que comprende una asociación de vitaminas para su uso en el tratamiento de la consolidación de una fractura ósea. En particular, la presente invención se refiere a una composición que comprende una asociación de vitaminas para su uso en el tratamiento de regeneración ósea tras fractura.
- 10 La osteoporosis se define como un trastorno del esqueleto caracterizado por resistencia ósea reducida, que predispone a un individuo a un aumento del riesgo de fracturas. La resistencia ósea se refleja ante todo en el comportamiento de dos variables: densidad ósea y calidad ósea. Se sabe que las fracturas por traumatismo mínimo, a consecuencia de una reducción en la resistencia ósea, son un problema económico y social. Mientras que las fracturas del fémur están asociadas también algunas veces con mortalidad en los sujetos, otras fracturas por
- 15 traumatismo mínimo pueden dar como resultado en cualquier caso discapacidad.
- Las fracturas del radio distal son las fracturas de las extremidades superiores más comunes, con una incidencia de 100 por 100.000 en el intervalo de edad de 35-44 años, aumentando hasta 500 por 100.000 en el intervalo de edad de 55-75 años. Los factores de riesgo asociados pueden incluir escasa agudeza visual, el número de caídas, caminatas frecuentes y función neuromuscular alterada. Las fracturas de húmero, menos comunes, están asociadas con discapacidad grave, prolongada. En el intervalo de edad de 30-49 años, la incidencia es de 3,3 por 100.000 y aumenta hasta 20 por 100.000 en el grupo de edad de 50-69 años.
- 20 Los factores de riesgo pueden incluir un declive reciente en el estado de salud, diabetes mellitus insulino dependiente, actividad motora escasa y debilidad neuromuscular.
- 25 Independientemente del sitio anatómico de la fractura, los objetivos de consolidación incluyen la recuperación de la función perdida temporalmente y la recuperación de la competencia biomecánica ósea.
- 30 Cuatro fases caracterizan la cascada de consolidación de la fractura: inflamación, granulación, formación del callo y modelación-remodelación.
- En la primera fase, las células inflamatorias invaden el hematoma que se ha desarrollado como consecuencia de la destrucción vascular resultante de un acontecimiento que ha provocado la fractura. Las células inflamatorias comienzan a degradar el tejido necrótico. La estimulación local provoca el reclutamiento de células mesenquimatosas. En respuesta al daño provocado por la fractura, se activan diversas citocinas, incluyendo TGF beta (factor de crecimiento transformante beta), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y proteínas morfogenéticas óseas (BMP), así como IL-1 (interleucina-1) e IL-6 (interleucina-6). La duración de la inflamación se estima que es de alrededor de 7 días.
- 35 40 En la segunda fase, las células mesenquimatosas se diferencian en fibroblastos, condroblastos y osteoblastos. El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros ya existentes, la angiogénesis, permite a las células alcanzar el sitio de la fractura para formar tejido de granulación entre los fragmentos óseos. El reclutamiento de macrófagos y otras citocinas durante esta fase permite la resorción del hematoma. La duración de la granulación se estima que es de alrededor de 14 días y conduce a la formación de un callo fibroso.
- 45 En la tercera fase, los condrocitos sintetizan cartilago, que posteriormente se calcifica parcialmente (callo cartilaginoso), se reabsorbe y entonces se reemplaza por matriz ósea producida por los osteoblastos, creando un callo que posteriormente se mineraliza (callo óseo). El proceso de formación del callo óseo y la mineralización pueden durar 4-16 semanas, dependiendo de la ubicación de la fractura. El callo mineralizado es visible con rayos X.
- 50 En la cuarta fase, la remodelación del callo consiste en el reemplazo del callo primario por un callo secundario, caracterizado por la estructura laminar típica de hueso maduro. El hueso se somete a remodelación a lo largo del tiempo con el fin de recuperar su geometría y competencias biomecánicas. La duración de esta fase oscila entre 1 y
- 55 4 años.
- A partir de lo anterior es evidente que la duración de la consolidación de una fractura ósea supone largos tiempos de recuperación. Sería deseable por tanto poder reducir la duración de la consolidación de una fractura ósea para poder reducir, a su vez, el tiempo de recuperación.
- 60 Por tanto, sigue habiendo la necesidad de poder acelerar el proceso de consolidación de una fractura ósea para permitir una recuperación más rápida de la función articular mientras que al mismo tiempo se mantienen las propiedades biomecánicas de un hueso bien regenerado.
- 65 En particular, sigue habiendo la necesidad de poder intervenir en la regeneración ósea tras fractura.

A. Gigante *et al.* divulgan que la asociación de vitamina K1 y vitamina D3 estimula *in vitro* la diferenciación en osteoblastos de células madre mesenquimatosas humanas derivadas del sitio de fractura (Journal of Biological Regulators & homeostatic agents, vol. 22, n.º 1, 35-44 (2008)).

5 J. Iwamoto *et al.* divulgan que la vitamina K2 promueve la curación ósea tras osteotomía femoral en ratones jóvenes con o sin tratamiento con glucocorticoides concomitante (Calcif. Tissue. Int. 86:234-241 (2010)).

El contenido de la presente invención es una composición que comprende vitamina K2 en asociación con vitamina D3 para su uso en el tratamiento de la consolidación de una fractura ósea.

10 Se exponen realizaciones preferidas de la presente invención en la descripción que sigue en forma de realizaciones preferidas.

15 La tabla 1 muestra los resultados de un estudio *in vivo*.

En el contexto de la presente invención, la aceleración de la curación se define como un tiempo más corto para la consolidación de la fractura. En cambio, una mejora en la curación se define como un aumento en la resistencia ósea generado sin un efecto sobre la tasa de curación.

20 La composición de la presente invención comprende o puede consistir en vitamina K2 en asociación con vitamina D3 para su uso en el tratamiento de la consolidación de una fractura ósea. Ventajosamente, dicha composición es para su uso en el tratamiento de regeneración ósea tras fractura.

25 Por tanto, en una realización preferida, la composición comprende o puede consistir en vitamina K2 en asociación con vitamina D3 para su uso en el tratamiento de regeneración ósea tras fractura.

En particular, la composición de la presente invención está indicada cuando la fractura ósea implica el radio distal.

30 El contenido de la presente invención también se refiere al uso de vitamina K2 en asociación con vitamina D3 para preparar una composición farmacéutica, como complemento o alimenticia para tratar la consolidación de una fractura ósea o para tratar la regeneración ósea tras fractura, en particular del radio distal.

La vitamina K2 comprende o puede consistir en el compuesto menaquinona-7 (MK-7) y/o el compuesto menaquinona-6 (MK-6), mientras que la vitamina D3 es colecalciferol.

35 En una realización preferida, dicha composición comprende o puede consistir en el compuesto menaquinona-7 (MK-7) y/o el compuesto menaquinona-6 (MK-6) en asociación con vitamina D3, colecalciferol.

40 En otra realización preferida, dicha composición comprende vitamina K2 y vitamina D3 en una razón en peso comprendida entre 5:1 y 20:1, preferiblemente 10:1.

45 En otra realización preferida, dicha composición comprende o puede consistir en el compuesto menaquinona-7 (MK-7) y en el compuesto menaquinona-6 (MK-6) en una razón en peso comprendida entre 150:1 y 30:1, preferiblemente entre 100:1 y 50:1.

La composición de la presente invención está en una forma farmacéutica adecuada para administración oral. Por ejemplo, puede estar en forma sólida, granular, de polvo o liofilizada. Preferiblemente, la composición está en forma de una pastilla o comprimido oral.

50 La composición de la presente invención puede estar indicada para uso farmacéutico, dietético, nutracéutico o nutricional.

55 El solicitante ha encontrado que el compuesto menaquinona-7 (MK-7) y el compuesto menaquinona-6 (MK-6) garantizan un alto grado de mineralización de hueso fracturado, mientras que la vitamina D3 es útil para la absorción intestinal de calcio, que se fija al hueso.

La composición de la presente invención tiene aplicación válida en el tratamiento de una fractura del radio distal.

60 La composición de la presente invención puede administrarse durante un periodo comprendido entre 4 y 16 semanas, preferiblemente entre 8 y 12 semanas. Por ejemplo, se administra una composición en forma de una cápsula al día durante 8 semanas. La composición puede comprender vitamina K2 (menaquinona-7 y/o menaquinona-6) y vitamina D3 (colecalciferol) en una razón en peso de 9:1, por ejemplo 45 microgramos de vitamina K2 y 5 microgramos de vitamina D3.

65 Estudio *in vivo*

En el estudio clínico, se tuvieron en cuenta todos los aspectos de la curación ósea. La fractura del radio distal sin fractura de estiloides cubital (clasificación AO2) se consideró el modelo experimental de referencia puesto que supone menos prejuicios vinculados a la subjetividad del paciente observado. De hecho, entre las fracturas menos sujetas a diferencias en la carga de trabajo, puede observarse fácilmente la evolución radiográfica de la curación. Mientras que se excluyó la fractura de estiloides cubital ya que influye en el estado funcional y puede representar un prejuicio en la observación de la evolución de la consolidación de la fractura.

Se tomó como referencia el método de Müller y Coll de clasificación de fracturas con la escala AO (1990), usando tanto rayos X (radiografía) como TAC.

En general, las fracturas del radio distal se consolidan en 6 semanas con un regreso a la funcionalidad normal y la construcción cortical puede mostrarse mediante radiografía en 8 semanas.

Puesto que todas las intervenciones de inmovilización que prevén el uso de dispositivos de metal interfieren con la obtención de imágenes de rayos X, se usó un tratamiento no invasivo (escayola) para inmovilizar la extremidad fracturada.

El objetivo del presente estudio clínico era evaluar la consolidación radiográfica de la fractura del radio distal a las 8 semanas, tras la administración diaria de una composición, en forma de una cápsula, que comprende vitamina K2 (menaquinona-7 y menaquinona-6) y vitamina D3 (colecalfiferol) en una razón en peso de 9:1, por ejemplo 45 microgramos de vitamina K2 y 5 microgramos de vitamina D3 (composición sometida a prueba).

Los rayos X programados a lo largo de todo el estudio proporcionaron una evidencia objetiva sobre el proceso de consolidación de la fractura y proporcionaron información útil sobre la tasa de consolidación en el grupo tratado frente al grupo control.

En términos prácticos, se reclutaron 22 pacientes a lo largo de un periodo de tiempo de 6 meses; se dividieron en dos grupos. Un primer grupo de tratamiento (grupo 1) que contenía 10 pacientes, indicado como T1-T10 y un segundo grupo control (grupo 2) que contenía 12 pacientes, indicado como C1-C12.

Todos los pacientes tenían una fractura de muñeca extraarticular (fractura del radio distal sin fractura de estiloides cubital - clasificación A02). Se inmovilizaron las fracturas en la sala de urgencias con un tratamiento no invasivo (escayola).

Se reclutaron los sujetos en el plazo del 10º día tras producirse la fractura y se administró la primera dosis comenzando desde el 10º día.

No se admitió el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, incluyendo inhibidores de COX-2), mientras que se consideraron aceptables dosis de aspirina para la profilaxis de enfermedad coronaria (menos de 500 mg/día).

Se examinaron los pacientes que se sometieron al tratamiento tras 8 semanas y se recogieron las imágenes de rayos X. Puesto que estas fracturas se consolidan rápidamente, la semana 8 tras producirse la fractura coincidía con la fase de formación del callo.

Se evaluó el efecto del tratamiento usando la prueba de la chi-cuadrado. En términos prácticos, se evaluó la diferencia en porcentaje entre el grupo 1 y el grupo 2, con una evaluación de la desviación estándar y un intervalo de confianza del 95%.

En la tabla 1 se notifican los perfiles de consolidación de la fractura a las 8 semanas.

Resultados

En general, se observó una consolidación completa en los 4 perfiles en 13 de 22 pacientes (T1, C1, C2, T3, T4, C3, T5, T6, T7, T8, T10, C7 y C12 en la tabla 1), mientras que las excepciones están representadas por fracturas particularmente desplazadas (T2, T9 y C8 en la tabla 1).

Entre el grupo 1 (tratado) y el grupo 2 (control) puede observarse una cierta diferencia, no tanto en el número de lados consolidados a los 2 meses, sino más bien en el hueco altamente transparente, que parece cerrarse en un mayor grado o más rápidamente en los pacientes tratados.

Esto significa que, ventajosamente, la composición de la presente invención es capaz de acelerar la calcificación del hueco (el hueco de la fractura es la fisura que separa los dos fragmentos óseos) así como acelerar el proceso de reparación periférica.

Además, en pacientes para los que están disponibles rayos X de seguimiento a las 4 semanas (total de 4), o

aquellos que quedaron al cuidado de cirujanos de la mano debido al tipo de fractura, se observó una diferencia en el callo óseo, más visible en casos tratados. Esto significa que, ventajosamente, la composición de la presente invención es capaz de intervenir en el proceso de reparación, que se condiciona rápidamente (4 semanas).

- 5 Además, la composición de la presente invención es capaz de intervenir en la reducción del proceso de pseudoartrosis. La pseudoartrosis es una fractura en la que el callo óseo no experimenta mineralización y formación de tejido óseo "real".

Tabla 1

10

Pacientes		N.º de perfiles de consolidación a las 8 semanas
Grupo 1 (tratado)	Grupo 2 (control)	
T1		4/4 perfectamente consolidada
	C1	4/4; hueco visible
T2		3/4; consolidada; fractura desplazada
	C2	4/4; bien consolidada
T3		4/4; bien consolidada
T4		4/4, perfectamente consolidada
	C3	4/4; consolidada
T5		4/4; desaparición del hueco
T6		4/4; bien consolidada
T7		4/4; perfectamente consolidada
T8		4/4; consolidada
T9		3/4; consolidada; fractura desplazada
T10		4/4; perfectamente consolidada
	C4	3/4; > resorción huecos altamente transparentes
	C5	3/4; consolidada
	C6	2/4; hueco visible
	C7	4/4; bien consolidada
	C8	3/4; hueco de fractura claramente visible; fractura desplazada
	C9	2/4; alargamiento de los fragmentos de la fractura
	C10	3/4; todavía desplazada
	C11	2/4; todavía desplazada
	C12	4/4; bien consolidada

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende vitamina K2 en asociación con vitamina D3 para su uso en el tratamiento de la consolidación de las fracturas óseas.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el tratamiento está dirigido a la regeneración ósea tras fractura.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que la fractura ósea es del radio distal.
4. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la vitamina K2 comprende el compuesto menaquinona-7 (MK-7) y/o el compuesto menaquinona-6 (MK6).
5. Composición para su uso según la reivindicación 4, en la que dicha composición comprende el compuesto menaquinona-7 (MK-7) y el compuesto menaquinona-6 (MK-6) en una razón en peso comprendida entre 150:1 y 30:1, preferiblemente entre 100:1 y 50:1.
6. Composición para su uso según la reivindicación 4 ó 5, en la que el compuesto menaquinona-7 (MK-7) y/o el compuesto menaquinona-6 (MK-6) están en asociación con vitamina D3.
7. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha composición comprende vitamina K2 y vitamina D3 en una razón en peso comprendida entre 5:1 y 20:1, preferiblemente 10:1.
8. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicha composición está en una forma farmacéutica adecuada para administración oral, preferiblemente en forma sólida, granular, de polvo o liofilizada.
9. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición es para uso farmacéutico, dietético, nutracéutico o nutricional.
10. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicha composición que comprende vitamina K2 que comprende menaquinona-7 y/o menaquinona-6, y vitamina D3 en una razón en peso de 9:1, se administra durante un periodo de tiempo comprendido entre 4 y 16 semanas, preferiblemente en forma de una cápsula al día durante 8 semanas.