

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 398**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/593** (2006.01)

**A61K 31/65** (2006.01)

**A61K 31/708** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2014 PCT/IT2014/000223**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15037023**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2014 E 14793900 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2884974**

54 Título: **Empleo en una única píldora / comprimido / capsula de minociclina, acicloguanosina, atorvastatina y vitamina D3 en el tratamiento de la artritis reumatoide**

30 Prioridad:

**18.08.2014 IT TR20140007**

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

**24.07.2017**

73 Titular/es:

**DE SILVESTRI, FABRIZIO (50.0%)  
via del Sersimone 1M  
05100 Terni, IT y  
ROMANI, EDOARDO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DE SILVESTRI, FABRIZIO y  
ROMANI, EDOARDO**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 626 398 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

Empleo en una única píldora / comprimido / capsula de minociclina, acicloguanosina, atorvastatina y vitamina D3 en el tratamiento de la artritis reumatoide

### Descripción

**ÁMBITO TÉCNICO:** nueva combinación farmacologica para el tratamiento de la invalidez en la artritis reumatoide y su dosis.

La presente invención tiene por objeto minociclina, aciclovanosina, atorvastatina y vitamina D3 para su uso en la preparación de una única composición dirigida al tratamiento del tipo autoinmune artritis reumatoide en las tres etapas del desarrollo, ya sea en fase activa o inactiva.

### ÁMBITO ACTUAL

Los siguientes artículos han representado el punto de partida de esto solicitado: "La atorvastatina inhibe la osteoclastogénesis al disminuir la la expresión de RANKL en los sinoviocitos de la artritis reumatoide " (Jeong Yeon Kim et al, 2012), "Deficiencia severa de 25- Hidroxivitamina D (25- OH-D) se asocia con enfermedad alta en la actividad de la artritis reumatoide "(Haga H. et al, 2012) y "Antibióticos para el tratamiento de la artritis reumatoide "(Ogrendik M., 2013). La artritis reumatoide (RA) es una poliartritis inflamatoria crónica, espondilitis y enfermedad autoinmune progresiva de etiología desconocida a expensas de las articulaciones sinoviales. Se diferencia de la osteoartritis porque inicialmente tiene que ver con la membrana sinovial y el cartílago y afecta con menor frecuencia y en una edad más temprana que la osteoartritis.

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica que se estima que afecta entre el 0,3% y el 1,0% de la población mundial. La enfermedad a menudo afecta a las mujeres que en general son cuatro veces más afectadas que los hombres.

El dolor, la fatiga y la depresión acompañan a la enfermedad, caracterizada por un daño progresivo a la anatomía articular que resulta en discapacidad, hoy el día evaluada clínicamente con la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale), disminución de la calidad y esperanza de vida.

La artritis reumatoide es un eanfermedad crónica, aunque puede ocurrir remisión espontánea después del embarazo: durante el embarazo los cambios ormonales pueden bloquear temporalmente el estado inflamatorio y en casos hay una remisión definitiva.

La artritis reumatoide afecta las articulaciones, lo que dificulta el deslizamiento de las articulaciones del hueso, lo que conduce a una condición médica degenerativa que se manifiesta a nivel del cartílago y de la sinovial membrana que está en contacto con el área expuesta a la inflamación.

No se sabe la causa por cierto, pero se evalúa la influencia genética (Asociación con antígenos de MHC-II y en particular HLA-DR1 YHLA - DR4). También es importante, para aproximadamente el 80% de los pacientes, el factor reumatoide, demostrado en el laboratorio con la determinación de los factores reumatoides sea en el método al látex sea de los glóbulos rojos de las ovejas según la técnica modificada de Waaler & Rose, ambas medidas de anticuerpos IgM pueden estar presentes incluso si hay IgA anticuerpos e IgG. Además se informa de un segundo marcador de péptidos citrulinados anticíclicos, que parece tener un papel en la diagnóstico precoz de la enfermedad. También se estima la participación de virus de Epstein-Barr o Mycobacterium tuberculosis. Por lo tanto, puede ser también un microorganismo para producir la reacción inflamatoria en el sistema inmune, que es sólo por un período limitado de tiempo, generalmente resultado de enfermedades como la mononucleosis que a menudo se confunde con estados patológicos como la gripe estacional viral. Se plantea la hipótesis que pueden estar implicados también superantígenos, mientras los antígenos propios (colágeno, proteoglicanos, factor reumatoide y proteínas citrulinadas) pueden desempeñar un papel en la cronicidad del proceso.

### Patogenia de la enfermedad

La sinovial es una membrana mesenchimial formada por sinoviocitos tipo 1 (macrófago) y tipo 2 (fibrinoide) y en la enfermedad sufre hiperplasia e hipertrofia. Crece en espesor (por lo general consiste en 2 o como máximo 3 capas de células que en la enfermedad se convierten en 7 o más) y se forma así el pannus sinovial que comienza periféricamente a erosionar el hueso no cubierto por el cartílago ("hueso desnudo").

Al mismo tiempo los polimorfinucleati se mueven en el líquido sinovial y los linfocitos T, B y células plasmáticas a nivel sinovial forman un ganglio linfático. Las células del revestimiento sinovial toman una forma neoplásica y no se ven afectadas por la inhibición del contacto.

Los síntomas típicos son dolor, hinchazón cálida pero no roja, funcional impotencia de las articulaciones, típicamente la interfalangeal proximal (IFP) y/o metacarpofalángico (MCP). Estos síntomas están relacionados con el ritmo circadiano biológico. De hecho, en sujetos sanos el nivel de citocinas pro-inflamatorias (tales como TNF-alfa e interleuquina IL-6) aumenta durante la noche para alcanzar el pico en la madrugada.

5 Además, las citoquinas activan la hipótlamo-hipófisis-adrenal, induciendo cambios metabólicos típicos de las condiciones inflamatorias crónicas de la artritis reumatoide.

10 Por lo tanto, los fenómenos tales como rigidez, dolor e hinchazón calientes varían durante todo el día, ocurriendo sobre todo durante las primeras horas de la mañana.

15 La inflamación también puede afectar a los tendones y hay diferentes manifestaciones clínicas, "cuello de cisne" con hiperextensión de la articulación interfalángica proximal (IFP) y la flexión de la distal articulación interfalángica (IFD); "Dedo en el botón en el bucle" o "Boutonnière con flexión" e hiperextensión del IFP IFD; o "puntera de martillo" con una lesión en el tendón del extensor que puede determinar la flexión fija de la falange distal. Otra característica es el quiste de Baker al nivel de la fosa poplítea que puede romperse, creando moretones.

20 La enfermedad es sistémica por lo que puede afectar a otros órganos y sistemas. Típicos son los nódulos reumatoides, superficiales o profundos, que también pueden ocurrir en el pulmón. Por lo tanto, puede haber fibrosis pulmonar, pleuresía y pleuropericarditis.

25 Además a nivel cardiaco puede ocurrir la aceleración de la aterosclerosis de las arterias coronarias. A nivel de los ojos se puede tener xerophthalmia, uveitis y escleritis. Diferentes son las patologías iatrogénicas, mientras que las complicaciones de la AR son amiloidosis y osteoporosis. Además, hay un aumento de la VSG, la PCR, la fiebre y la malestar general.

**Hay cuatro variantes clínicas**

30 El síndrome de Caplan, caracterizado por una afectación pulmonar, pulmonar nodular, ligado a la exposición al amianto, sílice y carbón vegetal. Los nódulos reumatoides en presencia de los agentes anteriores aumentan en tamaño y pueden coalescer y formar unas excavaciones.

35 El síndrome de Felty, que añade a las manifestaciones típicas de la artritis reumatoide la presencia de esplenomegalia y leucopenia.

Enfermedad de Still en el adulto, con la presencia de la asociación de una erupción macular alta y fiebre, pero con una poliartritis generalmente fugaz y no erosiva.

40 Artritis Reumatoide Maligna, forma particularmente grave con afectación vasculítica generalizada e importantes erosiones óseas. El estado de la enfermedad se puede identificar analizando el tipo de lesión en el paciente:

45 Etapa 1: Hay una infiltración de linfocitos CD4 + y macrófagos, pueden verse macroscópicamente inchazones simétricas, no enrojecimiento, hay síntomas sistémicos y nódulos reumatoides. El la sangre se nota un aumento de de marcadores inflamatorios y factor reumatoides.

50 Etapa 2: Se observa inflamación y proliferación sinovial y endotelial (angiogénesis y formación de pannus), la anomalía se vee en la ecografía como áreas hipoeoicas; por el contrario las areas hiperplásticas son hiperecoicas. También hay erosión del hueso, reabsorción de cartílagos y ruptura de tendones. Los cambios óseos se ven en los rayos X y aún mejor en ultrasonido. A partir de esta etapa, la hiperplasia sinovial es irreversible.

Etapa 3: Existen deformidades óseas, dislocaciones y fibrosis evidentes.

55 El curso es variado y generalmente se caracteriza por períodos de exacerbación y remisión. Hay formas más suaves que responden bien a los tratamientos actuales como formas más graves que corren sin remisión, lo que conduce a la anquilosis y cuadros graves deterioro funcional; en muchos casos la enfermedad no es grave porque pondría en peligro la vida, sino porque, al impedir el uso adecuado de los miembros, especialmente las manos y los pies, implica un alto grado debilitante, actualmente evaluado clínicamente con el EDSS (Escala Ampliada de Estado de Discapacidad) , donde los afectados pueden encontrar dificultades no sólo en la actividad laboral sino también en el cuidado de su persona.

60 En general, el diagnóstico precoz es importante porque en el primer meses de la aparición de la enfermedad se observa un daño sustancial y irreversible. También en los dos primeros años de enfermedad después del diagnóstico, los daños son particularmente graves. El deterioro de las articulaciones da como resultado un limitación de la movilidad que puede resultar en discapacidad y muerte prematura.

65 Como criterios clínicos se requiere la presencia de al menos cuatro de estos criterios para formular un diagnóstico

probable de enfermedad de reumatoide artritis:

- rigidez matutina de al menos 1 hora;
- artritis a nivel de 3 o más articulaciones;
- artritis de las articulaciones de la mano;
- artritis simétrica;
- nódulos cutáneos reumatoides;
- una prueba positiva para el factor reumatoide;
- cambios radiológicos.

5

10 La prueba más útil para el diagnóstico de la artritis reumatoide son anticuerpos citrulina (CCP), factor reumatoide, ESR, PCR.

Otras manifestaciones no patognomónicas de la artritis reumatoide son:

- Síndrome del túnel carpiano (porque la participación de MCF daña el nervio mediano);
- Vasculitis;
- Síndrome de Sjogren;
- amiloidosis;
- alteraciones en la pleura y el pericardio.

15

20 En la fecha 2014 no hay tratamiento farmacológico conocido que implique una interrupción definitiva de la inflamación ni una restauración de la funcionalidad articular.

A nivel mecánico se puede recurrir a la fisioterapia para aliviar los efectos en etapas avanzadas por medio de tutorios y por una cirugía para quitar el pannus demasiado exuberante (sinoviectomía), practicar intervenciones de artroplastia y artrodesis. Además, la eventual recuperación de la funcionalidad articular puede evaluarse en la sesión quirúrgica sólo en fase de enfermedad sumisa. Las intervenciones son invasivas y ocurren durante la reconstrucción de huesos y cartílago mediante la introducción de soportes protésicos de metal y polimérico. En general, no resuelven el problema en la articulación y pueden convertirse en un posible efecto de riesgo en caso de reactivación de la enfermedad. Además, deben ser sujetas a inspecciones periódicas y no está garantizado en general el buen éxito de la intervención.

25

30

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la AR son variados, las propiedades y sus efectos secundarios en el corto y largo plazo se conocen ahora, dado que el 90% de ellos se utilizan desde hace muchos años. El enfoque terapéutico ha cambiado considerablemente con el tiempo ya que se tiende a atacar la enfermedad desde su exordio, con fármacos que antes se utilizaban como último recurso.

La terapia se basa en dos clases de fármacos, "sintomáticos" y "de fondo". Entre los medicamentos "sintomáticos" se encuentran: aspirina, paracetamol, fármacos no esteroideos anti-inflamatorios (FANS) y corticosteroides (fármacos anti-inflamatorios); fármacos que contienen el dolor y la inflamación pero no cambian la evolución de la enfermedad.

Pertenecen a la clase de medicamentos "de fondo", aquellas sustancias que modifican el curso clínico de la enfermedad y en el tiempo la evolución del daño anatómico de las articulaciones; Entre éstas se encuentran sales de oro, antimaláricos, d-penicilamina, sulfalazina, inmunosupresores (metotrexato, ciclosporina A, Arava) además las últimas investigaciones han alargado el listado de fármacos de fondo.

Con fármacos biológicos o con el factor de necrosis antitumoral (TNF $\alpha$ ); hoy en día utilizadas por las personas con RA después de que los tratamientos tradicionales hayan fracasado prácticamente.

A continuación ofrecemos una visión general de las terapias farmacológicas actuales más utilizados y sus respectivos efectos secundarios:

A) Fármacos para las formas leves e inicial de reumatoide artritis:

Medicamentos anti-inflamatorios y antirreumáticos no esteroideos;

B) las etapas más agresivas y avanzadas de la enfermedad:

Metotrexato: Los pacientes tratados con metotrexato deben ser monitoreados

Constantemente debido a la alta toxicidad del fármaco a nivel de diversos órganos incluyendo médula ósea, hígado, riñones, pulmones. En caso de la aparición de efectos adversos es necesario reducir la dosificación y coadministrado con ácido fólico o suspender la terapia.

El Leflunomide es la sustancia básica que compone el Arava, inhibe la síntesis de pirimidina. Recetado por el reumatólogo por medio de un tratamiento terapéutico, es la alternativa al metotrexato tal como se utiliza en las formas de resistencia a la artritis reumatoide.

Biológicos (anticuerpos monoclonales), que actúan de forma más selectiva y específicas, y estos son: Adalimumab, Rituximab, Infliximab y Etanercept el más utilizado, proteína de fusión anti-TNF alfa, de documentada eficacia clínica, nombre comercial Enbrel. Actualmente representa un recuperado fácilmente utilizado en combinación con

metotrexato, que sin embargo presenta los mismos efectos secundarios. En algunos casos ha desarrollado el inicio de la enfermedad de Hodgkin aunque la correlación causa-efecto aún no se ha determinado.

5 Se observa la aparición de tumores y malignidades en pacientes tratados con etanercept e inmunosupresores (metotrexato y corticosteroides).

### Otros enfoques terapéuticos

10 Estudios recientes han encontrado que algunas personas con artritis reumatoide tuvieron un alivio con el consumo de cannabis, existe un fármaco experimental llamado Sativex (un extracto de cannabis que contiene tetrahidrocannabinol y cannabidiol).

### Descripción de la invención

15 Sobre la base de una solicitud de patente anterior (PCT / IT2014 / 000207), con el objetivo de reconocer un tratamiento farmacológico combinado con atorvastatina, minocina y fluconazol, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple, los solicitantes, uno de los cuales es también el inventor del tratamiento descrito anteriormente, han sido capaces de evaluar como la eficacia del uso combinado de la atorvastatina y la minociclina, produzca un cambio en las condiciones de acumulación de lípidos en el ser humano.

20 Además, se ha visto que la asociación con acicloguanosina y el suplemento de vitamina D3 hizo acumulaciones de sinovial pannus decididamente más suave, con una reducción significativa de la misma y con una restauración de la articulación adecuada de los miembros afectados por la enfermedad de reumatoide artritis.

25 Además del uso de atorvastatina, cuyos efectos reductores de lípidos son los mismos que ya se utilizan comúnmente para reducir la acumulación de colesterol, el suplemento de minociclina parece ser necesario ya que el mismo tiene un nivel efectivo de endo-células catalizador, un papel aún más potenciado por el uso de acicloguanosine, adecuado para eliminar permanentemente los residuos presentes en el nivel intracelular de una supuesta mononucleosis (diagnosticada o no) y de las cepas relacionadas que probablemente permanecieron inertes en el cuerpo y reactivados como resultado de cambios hormonales o estresantes (en las mujeres se manifiesta ya sea con la menopausia o durante el período de mayor fertilidad, lo que también explicaría los raros casos de remisión después del embarazo. En los hombres, por consiguiente, podría estar implicado en un momento de deficiencia de testosterona con una prevalencia de 17beta estradiol).

35 El uso de una aplicación de la vitamina D3 encuentra justificación en el hecho de que, como en realidad es una hormona pro, es capaz de fijar el calcio en los huesos, facilitando así la recuperación del tejido dañado por la artritis misma. El engrosamiento del pannus sinovial significa que esto actuará como una esponja, impidiendo el paso del calcio, que se fija en lugares que rodean la articulación, haciendo que los mismos sean disfuncionales.

40 Por lo tanto, el uso de vitamina D3 en combinación con otras sustancias permite asegurar que el calcio sea absorbido por el objetivo correcto y no se dispersa ni se fija al nivel de cartílago.

45 En la fase activa de la enfermedad, el uso de los fármacos enumerados anteriormente podría efectivamente reducir la inflamación determinada por la enfermedad evitando así el uso de otras sustancias como analgésicos o FANS en general.

50 Un buen ejemplo de lo anterior ha sido proporcionado por una persona, la esposa del segundo inventor del presente que sufre de enfermedad reumatoide artritis por más de veinte años, la persona en cuestión bajo supervisión médica, después de firmar un acuerdo de confidencialidad adecuado, quiso experimentar personalmente la combinación a la que se hace referencia anteriormente. Los resultados fueron nada menos que sorprendentes, incluyendo la desaparición del dolor, la reducción en el revestimiento sinovial y la absorción gradual de los nódulos reumatoides. La novedad de lo que se alega reside en haber identificado además del funcionamiento real de las dos moléculas (Atorvastatina y minociclina) mencionadas anteriormente en asociación entre sí (que cuando combinadas producen un efecto sinérgico y mucho más superior al del individuo), también la interacción de acicloguanosine y vitamina D3, que combinados con los demás, logran llevar la situación de la paciente a una fase de recuperación funcional con remisión de la enfermedad.

60 El sujeto mencionado anteriormente, ha decidido probar la combinación a que se hace referencia debido a su baja toxicidad respecto a los medicamentos (metotrexato y Enbrel) ya utilizados por la misma persona que no dieron un efecto real en el sentido de la remisión de la enfermedad. El paciente mostró una recuperación funcional significativa desde la primera semana de dosificación con ausencia total de dolor a pesar de la falta de asunción de otras sustancias.

65 Hasta la fecha, el paciente involucrado tiene una mejora significativa en la calidad de la vida, habiendo recuperado gran parte de su autonomía, que debe estar considerada en relación con el punto de partida de la toma de fármacos en función del EDSS.

En cualquier caso, en la producción industrial deben indicarse los posibles efectos secundarios, advertencias y precauciones de uso.

5 **Mejor modo de llevar a la práctica la invención.**

La dosificación del tratamiento aplicado y propuesto es la siguiente:

10 Ingesta durante 45 días en una combinación de 100 mg de minociclina, 20 mg de atorvastatina, 200 mg de acycloguanosine, 400 UI de vitamina D, en una cápsula que se va a tomar, teniendo en cuenta la vida media de las sustancias, cada 12 horas.

15 La mejor manera de prepararlo, incluso para una hipotética industrial aplicabilidad, parece ser una cápsula gastro-resistente, incluyendo las cuatro de los ingredientes activos. Ninguno de los fármacos anteriores interactuó adversamente con ningún fármaco ya utilizado por los pacientes y ninguno de ellos tuvo una recaída durante el tratamiento.

20 Se marca a tal propósito que sin embargo, se prefiere suspender los tratamientos actuales con otros medicamentos, especialmente el metotrexato (quimioterapéutico o inmunosupresores y en general) e inmunomoduladores. Hasta la fecha, dada la eficacia probada de los componentes individuales, la baja toxicidad de la misma y la larga estancia en el mercado, así como la mayor eficiencia observada a partir de la combinación de los anteriores utilizado de acuerdo con el nuevo patrón de uso sobre-expuesto, se puede decir que la nueva composición antes mencionada que comprende la combinación de minociclina con acycloguanosine, atorvastatina y Vitamina D3, es eficaz para reducir la incidencia de la enfermedad en calidad de vida del paciente

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una combinación de atorvastatina, minociclina, acicloguanosina y vitamina D3 para uso en la preparación de una composición única para el tratamiento del tipo autoinmune de artritis reumatoide, en forma de un píldora, cápsula o comprimido;
- 10 2. Una combinación que comprende 100 mg de minociclina, 20 mg atorvastatina, 200 mg de acicloguanosina, 400 UI de vitamina D3 para su uso en mejorar la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide, en el que dicha composición es para administración oral cada 12 horas en forma de una píldora, cápsula o comprimido ya sea como una composición única o suma de las cuatro sustancias individuales;