

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 177**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 36/9066 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2014 PCT/IB2014/062450**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14203200**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014 E 14741388 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3010496**

54 Título: **Arginina para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la osteoartritis**

30 Prioridad:

20.06.2013 IT MI20131028

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

02.06.2020

73 Titular/es:

**ITALFARMACO SPA (100.0%)
Viale Fulvio Testi 330
20126 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**COLOMBO, GIUSEPPE y
PASCALE, WALTER**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 764 177 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

Arginina para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la osteoartritis

5 Estado de la técnica

Existen varias enfermedades dentro del amplio espectro de las enfermedades incapacitantes en ortopedia, incluyendo las enfermedades reumáticas, la osteoporosis y la artrosis. Las enfermedades reumáticas, que incluyen diversos tipos de artritis, tales como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la conectivitis en formas variables de afectación, se caracterizan por una inflamación articular provocada por un flujo de depósitos de antígeno-anticuerpo a nivel articular con la consiguiente alteración de la articulación. Existen varios tratamientos para tratar las enfermedades reumáticas, de los cuales los más comunes incluyen los fármacos antiinflamatorios (cortisona y AINE) y los anticuerpos monoclonales. Existe un estudio que muestra el uso de arginina en la artritis reumatoide específicamente (Kwasny Krochin-B et al. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* (2012), 122 (6)).

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a los huesos en la que el esqueleto experimenta pérdida de masa ósea y resistencia debido a factores nutricionales, metabólicos o patológicos. Por tanto, el esqueleto tiene un riesgo mayor de fracturas patológicas, después de dicha disminución en la densidad ósea y de cambios en la microarquitectura ósea. Los tratamientos farmacológicos convencionales, tales como la terapia hormonal y los AINE, también incluyen habitualmente suplementos de vitaminas, minerales y aminoácidos, tales como la metionina y la arginina. En particular, se sabe que, mediante la estimulación de la producción de colágeno, la arginina contribuye a la formación de hueso (Ammann, P., et al. *Journal of Bone and Mineral Research*, (2002) Volumen 17, número 7, págs. 1264-1272). *Journal of Bone and Mineral Research*, (2002) Volumen 17, número 7, págs. 1264-1272).

A diferencia de las enfermedades reumáticas, y especialmente las diversas formas de artritis que se originan a partir de procesos inflamatorios y aquellas que se caracterizan por inflamación a nivel articular, y la osteoporosis, que se caracteriza por la desmineralización de la estructura ósea, la artrosis (también conocida como osteoartritis u osteoartritis) es un enfermedad degenerativa multifactorial no inflamatoria, que se presenta con adelgazamiento y alteraciones del cartílago (D. Hughes, *Surgery* (2009), vol. 27: 2, págs. 75-79; Brandt K.D et al., *MedClin North Am* 93 (2009), págs. 1-24; Dunkley L. et al., *Surgery* (2012), 30: 2; págs. 67-71).

En particular, la artrosis es una enfermedad que implica la articulación articular, que afecta a todos los componentes de la misma, es decir, la membrana sinovial, el líquido sinovial, el cartílago y el hueso, lo que conduce a un proceso de degeneración.

Por tanto, la artrosis es una enfermedad que afecta a las articulaciones, en particular, a las articulaciones más sometidas a desgaste, tales como las vértebras lumbares, la cadera, los dedos, los dedos de los pies y/o la rodilla debido a la carga del peso corporal sobre la misma. Los síntomas y signos clínicos más comunes de la enfermedad se localizan principalmente en la articulación afectada e incluyen dolor, limitación del movimiento, rigidez y/o deformidad articular.

La artrosis es una de las principales causas de discapacidad en la población adulta en todo el mundo, ya que afecta aproximadamente al 10 % de la población adulta general y al 50 % de las personas mayores de 60 años.

En sujetos pediátricos o en sujetos de corta edad, puede aparecer después de secuelas de traumatismos o de fracturas.

Durante el inicio de la artrosis, la formación de tejido conjuntivo nuevo se produce con tejido óseo nuevo formado alrededor del área afectada. La articulación afectada muestra cambios característicos en el cartílago, incluyendo adelgazamiento, fisuras y la formación de osteofitos marginales y áreas de osteoesclerosis subcondral en las áreas sometidas a carga. La membrana sinovial aparece hiperémica e hipertrófica, mientras que la cápsula es edematosa y fibroesclerótica. El inicio de la artrosis o la osteoartritis se caracteriza por una pérdida de equilibrio entre los mecanismos de inducción e inhibición de la degradación de cartílago, y el condrocito activado de este modo conduce a la degeneración de cartílago y, por consiguiente, al daño del hueso subyacente.

La membrana sinovial es una membrana conectiva delgada que cubre la cápsula articular internamente y la parte articular del hueso. Está formada por una capa de células endoteliales localizadas en un tejido conjuntivo fibroso; también cubre los ligamentos intraarticulares y los tendones. Contiene el líquido sinovial, es decir, un líquido filamentos, producido en parte por la propia membrana, que sirve para lubricar las articulaciones.

En sujetos con artrosis, esta membrana se vuelve hipertrófica con la presencia de células mediadoras inflamatorias.

La cápsula es una envoltura de tejido conjuntivo denso, que rodea las superficies articulares óseas que se unen, cubriendo la articulación por completo. Su función es proteger los extremos de los huesos y mantenerlos cerca (pero no juntos). Está presente en las articulaciones móviles.

En sujetos con artrosis, la cápsula experimenta inflamación.

5 El tratamiento actual de la artrosis incluye tanto tratamientos no farmacológicos, tales como ejercicio físico, pérdida de peso, fisioterapia y gimnasia con cinesioterapia, como tratamientos farmacológicos, tales como analgésicos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y tiene como objetivo actuar sobre el cartílago, aliviando los síntomas que consisten principalmente en dolor y rigidez, y conservando y restableciendo las funciones de las articulaciones afectadas.

10 Se sabe, sin embargo, que los tratamientos no farmacológicos actuales son insuficientes, en la mayoría de los casos, para garantizar el tratamiento adecuado de la enfermedad, proporcionando un alivio solamente temporal de parte de la sintomatología.

15 Las desventajas y los efectos secundarios de estos tratamientos farmacológicos, sin embargo, son bien conocidos.

Por ejemplo, tratamientos con analgésicos y fármacos antiinflamatorios se asocian al riesgo de úlcera gástrica y úlcera duodenal, caracterizadas por dolor, ardor o náuseas, ulceración de la mucosa gástrica con posibles hemorragias y posibles reacciones cutáneas, tales como eritema y urticaria, en individuos susceptibles.

20 Además del efecto antiinflamatorio/inmunosupresor, los efectos secundarios de los tratamientos orales con corticoesteroides generalmente derivan del hecho de que interfieren con los sistemas homeostáticos del cuerpo y, por tanto, pueden provocar: hipertensión, retención de agua, hiperglucemia, pérdida de potasio, osteoporosis, hipertrofia muscular, fragilidad capilar, cicatrización retardada de heridas, hiperlipidemia, acumulación de tejido adiposo en la cara, cuello y abdomen, úlceras gastroduodenales, aumento de la coagulabilidad sanguínea, trastornos hemáticos, euforia e insomnio.

25 Los pacientes con artrosis también con frecuencia se ven obligados a someterse a dichos tratamientos farmacológicos durante períodos de tiempo prolongados, si no de por vida, exponiéndose de este modo a posibles daños a otros sistemas, tales como el sistema digestivo.

30 En caso de fracaso de dichos tratamientos, hoy en día se usa cirugía ortopédica, con la colocación de implantes u otros dispositivos ortopédicos, lo que implica molestias conocidas.

35 En los últimos años, junto con los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos mencionados anteriormente, también se ha hecho un uso generalizado de suplementos condroprotectores, tales como glicosaminoglicanos, glucosamina y/o sulfato de condroitina, que se sabe que son sustancias adecuadas para nutrir el cartílago articular y activar la producción del mismo. En particular, los condroprotectores pueden mejorar el metabolismo del cartílago y, por tanto, se usan con vistas a retrasar la progresión de la artrosis mediante la estimulación de la síntesis de determinados componentes del cartílago y ralentizar el proceso de degeneración del tejido cartilaginoso en la articulación afectada.

40 Los suplementos disponibles en el mercado incluyen, por ejemplo, formulaciones conocidas que contienen glicosaminoglicanos (por ejemplo, sulfato de condroitina y/o sulfato de glucosamina), con otros componentes adicionales, tales como colágeno de tipo I y II, diacarina, extractos de aguacate y/o extractos de soja (fitoterapia).

45 Estos productos son bien tolerados por los pacientes, pero tienen poco efecto sobre los síntomas y, en las etapas caracterizadas por dolor agudo, deben combinarse con fármacos convencionales (tales como los AINE).

50 Los suplementos adicionales actuales incluyen formulaciones conocidas que contienen glicosaminoglicanos (por ejemplo, sulfato de condroitina y/o sulfato de glucosamina) a los que se les añaden diversas sustancias activas, tales como aminoácidos (por ejemplo, metionina), vitaminas (por ejemplo, vitamina C, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B12, vitamina D), minerales (cinc, cobre) y/o ácidos grasos (por ejemplo, DHA, EPA), que están implicadas de diversas maneras en la regulación de los procesos subyacentes de la artrosis (formulaciones cuyos nombres comerciales habitualmente contienen prefijos o sufijos tales como "plus" o "forte" (es decir, fuerte), por ejemplo, Flexart plus, Fortilase, Reumilasesd).

55 De hecho, la función de la metionina, por ejemplo, se conoce, puesto que la metionina es un aminoácido que el cuerpo humano no puede sintetizar y es esencial para activar la formación de cartílago debido a su capacidad de actuar como donador.

60 Además, el documento n.º CN101780181A informa de la posibilidad de usar una composición que comprenda arginina y citrulina combinadas con otros principios activos (por ejemplo, vitaminas, curcumina, ácido fólico, extractos vegetales, sulfato de glucosamina, sulfatos de condroitina y otros componentes) para tratar la osteoartritis, usando una gran cantidad de arginina (4-6 g). Existe, por tanto, una clara necesidad de un enfoque nuevo y mejorado para tratar y prevenir la artritis que tenga una mayor eficacia y menos efectos secundarios que los tratamientos utilizados hasta ahora.

65

Descripción de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que la arginina y/o la citrulina desempeñan una función importante en el tratamiento y/o la prevención de la artrosis.

La arginina y/o la citrulina de acuerdo con la presente descripción representan un enfoque nuevo y mejorado para el tratamiento y/o la prevención de la artrosis, puesto que ambas sustancias pueden actuar para mejorar el metabolismo óseo, vascularizar el hueso y activar la reparación del daño que afecta al cartílago.

Como puede observarse claramente a partir de los datos preclínicos que se ilustran en la parte experimental, sorprendentemente se ha descubierto que una composición que comprende una solución acuosa de arginina (administrada a animales en dosificaciones diarias de aproximadamente 20 y 50 mg) demuestra ser particularmente eficaz para reducir y/o prevenir el desarrollo de daño de cartílago y el consiguiente daño óseo en modelos animales de daño de cartílago inducido.

Este efecto también se ha observado en composiciones que comprenden una mezcla de arginina y citrulina combinada con otros principios activos (tales como la cúrcuma, la vitamina D3 y el resveratrol). Esta mezcla se administró a animales partiendo de una dosis mínima de 93 mg de la mezcla, correspondiente a 10,3 mg de arginina.

En general, en el estudio preclínico, se administró arginina a ratas en dosis que variaban de 10,3 a 51,6 mg. Basándose en la traducción de dosis para ratas/dosis para seres humanos descrita por Reagan-Shaw S. et al. en "*Dose translation from animal to human studies revisited*", *The FASEB Journal* 22, 659-661 (2007), estas cantidades corresponden a dosis en seres humanos que varían de 400 mg a 2000 mg.

La dosificación máxima utilizada es, por tanto, eficaz en cantidades inferiores a las publicadas en la bibliografía (documento CN101780181A).

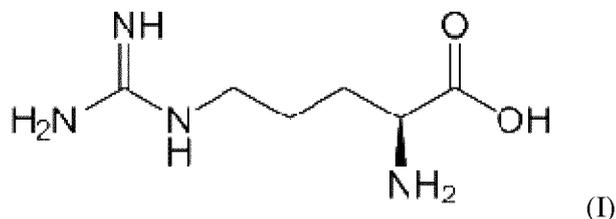
Por tanto, un objetivo de la presente invención es usar arginina como el único principio activo en el tratamiento y/o la prevención de la artrosis, caracterizado porque la dosis diaria de la misma varía de 400 mg a 2000 mg.

El término "artrosis" u "osteoartrosis/osteoartritis" de acuerdo con la presente invención se refiere a todas las clasificaciones de artrosis u osteoartrosis, es decir, en la forma primaria (idiopática, provocada por factores genéticos), la forma secundaria (provocada por traumatismo, cirugía, problemas mecánicos o problemas sépticos), la forma localizada (monoarticular) y la forma generalizada (pluriarticular).

El término "arginina" de acuerdo con la presente invención se refiere a un aminoácido no esencial (es decir, uno que puede ser sintetizado por el cuerpo humano cuando se suministran otros aminoácidos esenciales en una cantidad superior a la que necesita el sujeto) que está implicado en la síntesis de óxido nítrico.

La arginina es una molécula quiral, es decir, una molécula que tiene una imagen especular tridimensional no superponible.

El término "arginina" de acuerdo con la presente invención se refiere tanto al enantiómero "L" como al enantiómero "D" de la molécula y, preferentemente, al enantiómero L de arginina, como se indica en la Fórmula I a continuación.

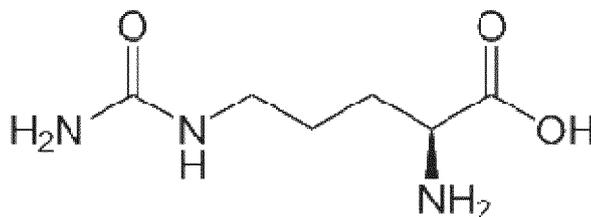


El término "citrulina" se refiere a un alfa aminoácido no esencial (es decir, uno que puede ser sintetizado por el cuerpo humano). La citrulina es un aminoácido que está implicado en la vía metabólica de la arginina y en la síntesis de óxido nítrico.

Se considera que la citrulina es un precursor metabólico de la arginina, puesto que la citrulina se transforma en arginina en presencia de aspartato y de la enzima succinato de arginina sintetasa, de acuerdo con la vía metabólica que se muestra en la Figura 1.

La citrulina también es una molécula quiral, es decir, una molécula que tiene una imagen especular tridimensional no superponible.

De acuerdo con la presente descripción, el término "citrulina" se refiere tanto al enantiómero "L" como al enantiómero "D" de la molécula y, preferentemente, al enantiómero "L" de citrulina, como se indica en la Fórmula II a continuación.



(II)

5

La arginina de acuerdo con la presente invención puede usarse en las formas descritas anteriormente o en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferentemente, la arginina está en forma de sal de clorhidrato (clorhidrato de arginina).

10

De acuerdo con la presente invención, la arginina puede administrarse por vía oral o por vía tópica. Cuando se administra por vía oral, la arginina de acuerdo con la presente invención puede estar en forma sólida o líquida y, preferentemente, en una de las siguientes formas: comprimido, cápsula, gránulos, granulado, polvo, píldora, cápsula de gel, solución, suspensión, emulsión, gotas, jarabe, polvo para soluciones, gránulos para soluciones, polvo para suspensiones o gránulos para suspensiones; más preferentemente en una de las siguientes formas: comprimido, cápsula, gránulos o polvo.

15

Cuando se administra por vía tópica, la arginina de acuerdo con la presente invención puede estar en forma sólida, en forma semisólida o en forma líquida y, preferentemente, en una de las siguientes formas: crema, bálsamo, pomada, gel, pasta, leche, espuma, parche medicinal, loción, polvo para aplicación tópica, solución, suspensión, emulsión; más preferentemente en una de las siguientes formas: crema, bálsamo, pomada o gel.

20

De acuerdo con la presente descripción, la arginina puede administrarse en cantidades que varían de 10 mg a 600 mg por dosis, preferentemente de 10 mg a 400 mg por dosis y, más preferentemente, de 15 mg a 400 mg por dosis y, aún más preferentemente, de 15 mg a 300 mg por dosis y, aún más preferentemente, en cantidades de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 200 o 400 mg por dosis. De acuerdo con estudios en el campo cardiovascular, se ha observado que la administración de arginina en agua a esta dosis mantuvo la relación ARN/ADMA próxima a la de controles sanos.

25

De acuerdo con la presente invención, las dosificaciones mencionadas anteriormente se refieren a la arginina individualmente.

30

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la arginina puede administrarse como el único principio activo, combinada con excipientes fisiológicamente aceptables

35

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, la citrulina puede administrarse como el único principio activo, combinada con excipientes fisiológicamente aceptables.

40

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, puede administrarse una mezcla de arginina y citrulina como los únicos principios activos, combinada con excipientes fisiológicamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, puede administrarse una mezcla de arginina y citrulina con un principio activo adicional, combinada con excipientes fisiológicamente aceptables.

45

Cuando se mezclan, la arginina y la citrulina pueden administrarse en cantidades iguales o en cantidades diferentes, aunque preferentemente en cantidades iguales. Cuando se administran mezclas, la relación de preferencia puede variar de 1:5 a 1:1.

De acuerdo con una realización de la presente descripción, cuando se administra por vía oral, la arginina puede administrarse una vez al día, dos veces al día o de una a cuatro veces al día, durante un período de no menos de 6 meses y, más preferentemente, una vez al día durante 4 semanas, e incluso más preferentemente dos veces al día.

50

De acuerdo con una realización de la presente invención, la dosificación diaria de arginina varía preferentemente de 400 mg a 1600 mg.

55

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, la arginina y/o la citrulina pueden administrarse combinadas o en proximidad temporal cercana con al menos un principio activo adicional.

5 Por tanto, dicho al menos un principio activo adicional de acuerdo con la presente descripción puede administrarse junto con la arginina y/o la citrulina (por ejemplo, contenidos en la misma formulación) o puede administrarse por separado de la arginina y/o la citrulina (por ejemplo, contenidos en composiciones diferentes) o en proximidad temporal con respecto a la arginina y/o la citrulina (por ejemplo, contenidos en diferentes composiciones pero administrados en proximidad temporal cercana).

10 Dicho al menos un principio activo útil adicional de acuerdo con la presente descripción debe elegirse preferentemente entre los siguientes: aminoácidos, vitaminas, ácidos grasos, glicosaminoglicanos, cúrcuma, mangostina, *boswellia serrata*, resveratrol y/o una mezcla de los mismos.

15 Los aminoácidos útiles de acuerdo con la presente descripción pueden elegirse entre los siguientes: metionina, S-adenosilmetionina y/o una mezcla de las mismas. Más preferentemente, S-adenosilmetionina.

20 Las vitaminas útiles de acuerdo con la presente descripción pueden elegirse preferentemente entre las siguientes: vitamina B6, vitamina B9, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina D3, vitamina K y/o una mezcla de las mismas. Más preferentemente, vitamina D3 y vitaminas del grupo B, tales como vitamina B6, vitamina B9 y/o vitamina B12.

25 Los ácidos grasos útiles de acuerdo con la presente descripción pueden elegirse entre los siguientes: ácidos grasos de clase omega-3, tales como ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), ácidos grasos de clase omega-6, ácidos grasos de clase omega-9 y/o una mezcla de los mismos; más preferentemente, ácidos grasos de clase omega-3 y/u omega-6. Los glicosaminoglicanos útiles de acuerdo con la presente descripción pueden elegirse preferentemente entre los siguientes: sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, colágeno de tipo II y/o una mezcla de los mismos.

30 La cúrcuma útil de acuerdo con la presente descripción está preferentemente en forma de extracto seco valorado en curcuminoides, debido a la acción antiinflamatoria de los mismos, como se demostró en varios estudios clínicos, incluyendo estudios sobre enfermedades osteoarticulares (B. Chandran et al. *A Randomised, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. Phytother Res.* 9 de marzo de 2012. doi: 10.1002/ptr.4639).

35 El resveratrol es útil de acuerdo con la presente descripción debido a los efectos beneficiosos de su actividad antioxidante sobre la DMO (densidad mineral ósea) y el riesgo de fracturas, como se demostró en varios estudios clínicos (Mukamal KJ et al. *Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. Osteoporos Int.* 18(5):593-602, 2007; Tucker K.L. et al. *Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. Am. J.Clin.Nutr.* 89(4):1188-96, 2009; Yin J. et al. *Beverage-specific alcohol intake and bone loss in older men and women: a longitudinal study. Eur. J. Clin Nutr.* 16 de febrero de 2011).

40

45 Dicho al menos un principio activo adicional de acuerdo con la presente descripción puede administrarse en una cantidad variable dependiendo del principio activo adicional utilizado. Preferentemente, dicho al menos un principio activo adicional puede administrarse en una cantidad que pesa de 0,001 mg a 2100 mg por dosis, preferentemente de 0,01 mg a 1600 mg por dosis.

50 De acuerdo con un aspecto preferido, la S-adenosilmetionina se administra en una cantidad que pesa de 100 mg a 800 mg por dosis, más preferentemente de 200 mg a 400 mg por dosis y, aún más preferentemente, aproximadamente 250 mg.

55 De acuerdo con otro aspecto preferido, la vitamina B6 se administra en una cantidad que pesa de 0,5 mg a 5 mg por dosis, preferentemente de 1 mg a 3 mg por dosis y, más preferentemente, a una cantidad de aproximadamente 1,4 mg por dosis.

De acuerdo con un aspecto aún más preferido, la vitamina D3 se administra en una cantidad que pesa de 0,001 mg a 0,005 mg por dosis, preferentemente de 0,002 mg a 0,003 mg por dosis y, más preferentemente, aproximadamente 0,0025 mg por dosis.

60 De acuerdo con un aspecto aún más preferido, la vitamina B9 se administra en una cantidad que pesa de 0,100 mg a 0,400 mg por dosis, más preferentemente aproximadamente 0,200 mg por dosis.

65 De acuerdo con un aspecto aún más preferido, la vitamina B12 se administra en una cantidad que pesa de 0,001 mg a 0,005 mg por dosis, más preferentemente aproximadamente 0,0025 mg por dosis.

De acuerdo con un aspecto aún más preferido, el ácido graso DHA se administra en una cantidad que pesa de

100 mg a 1000 mg por dosis, preferentemente de 150 mg a 500 mg por dosis y, más preferentemente, aproximadamente 200 mg por dosis.

5 De acuerdo con un aspecto aún más preferido, el ácido graso EPA en la composición mencionada anteriormente se administra en una cantidad que pesa de 10 mg a 200 mg por dosis, preferentemente de 20 mg a 100 mg por dosis y, aún más preferentemente, aproximadamente 40 mg por dosis.

10 De acuerdo con un aspecto aún más preferido, el sulfato de glucosamina contenido en la composición mencionada anteriormente se administra en una cantidad que pesa de 250 mg a 2000 mg por dosis, preferentemente de 750 mg a 1800 mg por dosis y, aún más preferentemente, aproximadamente 1500 mg por dosis.

15 De acuerdo con un aspecto aún más preferido, el sulfato de condroitina se administra en una cantidad que pesa de 500 mg a 1800 mg por dosis, preferentemente de 800 mg a 1500 mg por dosis y, más preferentemente, aproximadamente 1200 mg por dosis.

La arginina de acuerdo con la presente invención se administra preferentemente a seres humanos, entendiendo por ello tanto adultos como la "población pediátrica", donde la expresión "población pediátrica" se refiere a la parte de la población que va desde el nacimiento hasta los dieciocho años de edad.

20 Una ventaja del uso de arginina de acuerdo con la presente invención es, por tanto, el tratamiento y/o la prevención mejorados de la artrosis (u osteoartrosis). Este tratamiento y/o prevención mejorados se deben ante todo a la capacidad de la sustancia o sustancias para actuar a nivel óseo, mejorando el metabolismo óseo y la vascularización. En segundo lugar, la arginina de acuerdo con la invención también actúa sobre la activación de la reparación del daño que afecta al cartílago, contribuyendo de este modo a la acción mencionada anteriormente a nivel óseo para completar el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad.

30 Un aspecto adicional de la presente descripción es proporcionar una composición farmacéutica y/o alimentaria (por ejemplo, un suplemento) y/o un dispositivo médico que contengan arginina y/o citrulina y, opcionalmente, al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable.

Dicho al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable de acuerdo con la presente descripción puede elegirse entre cualquier excipiente y/o adyuvante que sea útil y/o adecuado para la formulación de composiciones farmacéuticas y/o alimentarias y/o dispositivos médicos.

35 Preferentemente, dicho al menos un excipiente y/o adyuvante puede elegirse entre los siguientes: diluyentes, sustancias de deslizamiento, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, emulsionantes, antiaglomerantes, estabilizantes, agentes de recubrimiento, aromas, edulcorantes, acidificantes, conservantes, solubilizantes, humectantes, viscosizantes, agentes de suspensión, tensioactivos, agentes humectantes, tampones, agentes acidificantes, agentes basificantes, antioxidantes, agentes quelantes, colorantes, agentes formadores de complejos, emolientes, agentes mejoradores del olor (perfumes), agentes espesantes, agentes para mejorar la absorción intestinal y/o una mezcla de los mismos.

45 Más preferentemente, pueden seleccionarse entre los siguientes: estabilizantes, disgregantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, aglutinantes, conservantes, diluyentes y agentes para mejorar la absorción intestinal y/o una mezcla de los mismos. Dicha composición farmacéutica y/o alimentaria puede formularse en forma sólida, semisólida o líquida.

50 Cuando se formula en forma sólida, la composición de acuerdo con la presente descripción está preferentemente en una de las siguientes formas: comprimido, cápsula, gránulos, granulado, polvo, píldora, cápsula de gel, solución, suspensión, emulsión, gota, jarabe, polvo para soluciones, gránulos para soluciones, polvo para suspensiones o gránulos para suspensiones. Más preferentemente, la composición está en una de las siguientes formas: comprimido, cápsula, gránulos, granulado o polvo.

55 Opcionalmente, las formas sólidas a las que se ha hecho referencia anteriormente pueden formularse en una forma gastrorresistente, que comprende preferentemente un recubrimiento gastrorresistente.

Cuando está en forma de comprimido, la composición puede estar en cualquiera de las siguientes formas: tragable, efervescente, soluble, dispersable, bucodispersable y/o gastrorresistente.

60 El comprimido de acuerdo con la presente descripción también puede, opcionalmente, ser de la variedad de liberación modificada o controlada.

La expresión "liberación modificada" o "liberación controlada" se refiere a una formulación capaz de liberar el principio activo de acuerdo con las concentraciones y la cinética planificadas.

65 Cuando está en forma de cápsula, la composición de acuerdo con la presente descripción puede tomar cualquiera

de las siguientes formas: cápsula dura, cápsula blanda, cápsula gastrorresistente, comprimido o cápsula de liberación modificada o controlada.

5 Cuando está en forma de gránulos, granulado o en polvo, la composición de acuerdo con la presente descripción puede tomar cualquiera de las siguientes formas: efervescente, soluble, dispersable, gastrorresistente, aunque preferentemente la forma gastrorresistente, contenida en un sobre.

10 Los gránulos, granulado o polvo de acuerdo con la descripción también pueden, opcionalmente, ser de la variedad de liberación modificada o controlada.

10 Las formas sólidas indicadas anteriormente también pueden formularse en, o contener, al menos un enterosoma.

15 El término "enterosoma" de acuerdo con la presente descripción se refiere a un sistema de entrega capaz de modular la descomposición de la forma sólida y la consiguiente liberación del principio activo, a nivel intestinal.

15 En particular, el enterosoma está incluido o contenido dentro de la forma sólida, que es preferentemente un comprimido, cápsula o granulado, donde constituye un núcleo dentro del cual, a su vez, hay contenidos al menos un principio activo y al menos un excipiente y/o adyuvante. Dicho excipiente y/o adyuvante están presentes en el núcleo con el fin de modular la liberación del principio activo dentro del intestino, mejorando de este modo la absorción del mismo a través del epitelio intestinal.

20 Este núcleo también puede recubrirse con un recubrimiento gastrorresistente que garantice su llegada intacto a nivel intestinal.

25 Cuando se formula en forma semisólida, la composición de acuerdo con la presente descripción está preferentemente en una de las siguientes formas: crema, bálsamo, pomada, gel, pasta, leche, espuma, parche medicinal, loción, polvo para aplicación tópica, solución, suspensión o emulsión; más preferentemente en una de las siguientes formas: crema, bálsamo, pomada o gel.

30 Cuando se formula en forma líquida, la composición de acuerdo con la presente descripción está preferentemente en una de las siguientes formas: solución, suspensión o emulsión.

35 La arginina y/o la citrulina están contenidas en la composición farmacéutica y/o alimentaria de acuerdo con la presente descripción en una cantidad que pesa de 10 mg a 600 mg, preferentemente de 10 mg a 400 mg, más preferentemente de 15 mg a 400 mg, incluso más preferentemente de 15 mg a 300 mg e incluso más preferentemente aproximadamente 20 mg, aproximadamente 75 mg, o aproximadamente 200 o 400 mg.

40 De acuerdo con la presente descripción, las dosificaciones mencionadas anteriormente se refieren a la arginina o la citrulina en la composición individualmente.

40 De acuerdo con un aspecto de la presente descripción, la arginina contenida en la composición farmacéutica y/o alimentaria puede administrarse como el único principio activo, combinada con excipientes fisiológicamente aceptables.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, la citrulina contenida en la composición puede administrarse como el único principio activo, combinada con excipientes fisiológicamente aceptables.

50 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, la mezcla de arginina y citrulina presente en la composición puede administrarse como los únicos principios activos, combinada con excipientes fisiológicamente aceptables.

55 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, la mezcla de arginina y citrulina puede estar presente en la composición con un principio activo adicional, combinada con excipientes fisiológicamente aceptables.

55 Cuando se mezclan, la arginina y la citrulina pueden estar contenidas en la composición en cantidades iguales o en cantidades diferentes, aunque preferentemente en cantidades iguales.

60 La composición farmacéutica y/o alimentaria de acuerdo con la presente descripción también puede contener al menos un principio activo adicional. Dicho al menos un principio activo adicional puede elegirse entre los siguientes: aminoácidos, vitaminas, ácidos grasos, glicosaminoglicanos, cúrcuma, *boswellia serrata*, resveratrol, mangostina y/o una mezcla de los mismos.

65 Los aminoácidos útiles de acuerdo con la presente descripción pueden elegirse entre los siguientes: metionina, S-adenosilmetionina y/o una mezcla de las mismas.

Las vitaminas útiles de acuerdo con la presente descripción pueden elegirse preferentemente entre las siguientes: vitamina B6, vitamina B9, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina D3, vitamina K y/o una mezcla de las mismas.

5 Los ácidos grasos útiles de acuerdo con la presente descripción se eligen preferentemente entre los siguientes: ácidos grasos de clase omega-3, tales como ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), ácidos grasos de clase omega-6, ácidos grasos de clase omega-9 y/o una mezcla de los mismos.

10 Los glicosaminoglicanos útiles de acuerdo con la presente descripción pueden elegirse preferentemente entre los siguientes: sulfato de glucosamina, glicosaminoglicano, sulfato de condroitina y/o una mezcla de los mismos.

15 Preferentemente, dicho al menos un principio activo adicional puede estar contenido en la composición de acuerdo con la presente descripción en una cantidad que pesa de 0,001 mg a 2100 mg por dosis, preferentemente de 0,01 mg a 1600 mg por dosis.

De acuerdo con un aspecto preferido de la descripción, la S-adenosilmetionina está contenida en la composición en una cantidad que pesa de 200 mg a 800 mg por dosis, más preferentemente de 200 mg a 400 mg por dosis y, aún más preferentemente, aproximadamente 250 mg.

20 De acuerdo con un aspecto preferido adicional de la descripción, la vitamina B6 está contenida en la composición en una cantidad que pesa de 0,5 mg a 5 mg por dosis, más preferentemente de 1 mg a 3 mg por dosis y, aún más preferentemente, aproximadamente 1,4 mg. De acuerdo con un aspecto adicional más de la descripción, la vitamina D3 está contenida en la composición en una cantidad que pesa de 0,001 mg a 0,005 mg por dosis, más preferentemente de 0,002 mg a 0,003 mg por dosis y, aún más preferentemente, aproximadamente 0,0025 mg.

25 De acuerdo con un aspecto adicional más de la descripción, la vitamina B9 está contenida en la composición en una cantidad que pesa de 0,100 mg a 0,400 mg por dosis, más preferentemente aproximadamente 0,200 mg.

30 De acuerdo con un aspecto adicional más de la descripción, la vitamina B12 está contenida en la composición en una cantidad que pesa de 0,001 mg a 0,005 mg por dosis, más preferentemente aproximadamente 0,0025 mg.

35 De acuerdo con un aspecto adicional más de la descripción, el ácido graso DHA está contenido en la composición en una cantidad que pesa de 100 mg a 1000 mg por dosis, preferentemente de 150 mg a 500 mg y, más preferentemente, aproximadamente 200 mg.

De acuerdo con un aspecto adicional más de la descripción, el ácido graso EPA está contenido en la composición en una cantidad que pesa de 10 mg a 200 mg por dosis, preferentemente de 20 mg a 100 mg y, más preferentemente, aproximadamente 40 mg, con respecto al peso total de la composición.

40 De acuerdo con un aspecto adicional más de la descripción, el sulfato de glucosamina está contenido en la composición en una cantidad que pesa de 250 mg a 2000 mg por dosis, preferentemente de 750 mg a 1800 mg y, más preferentemente, aproximadamente 1500 mg, con respecto al peso total de la composición.

45 De acuerdo con un aspecto adicional más de la descripción, el sulfato de condroitina está contenido en la composición en una cantidad que pesa de 500 mg a 1800 mg por dosis, preferentemente de 800 mg a 1500 mg y, más preferentemente, aproximadamente 1200 mg, con respecto al peso total de la composición.

50 De acuerdo con la descripción, la composición farmacéutica o alimentaria de acuerdo con la presente invención puede administrarse a seres humanos, entendiéndose por ello tanto adultos como la "población pediátrica", donde la expresión "población pediátrica" se refiere a la parte de la población que va desde el nacimiento hasta los dieciocho años de edad.

55 Un aspecto adicional de la presente descripción es proporcionar una composición farmacéutica o alimentaria, como se ha descrito en detalle anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la artrosis, como se ha indicado en detalle anteriormente.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto simplemente permitir una mejor comprensión de la invención sin limitarla de ninguna manera.

60 Descripción de las figuras

Figura 1. Vías bioquímicas de la arginina y la citrulina

65 Figura 2. Evaluación histológica del efecto de los compuestos de ensayo sobre el daño de cartílago (A), la resorción ósea (B), la formación de "paño" (C) y la infiltración celular reactiva (D).

Figura 3. Evaluación histológica del efecto de las composiciones bajo examen expresada como una Puntuación Histológica Total.

5 Figura 4. Evaluación radiológica del efecto de las composiciones bajo examen sobre la erosión ósea (A), la erosión articular (B), el espacio intraarticular (C) y el edema de las extremidades (D).

Figura 5. Evaluación radiológica del efecto de las composiciones bajo examen expresada como una Puntuación Radiológica Total.

10 Parte experimental

Ejemplos

Ejemplo 1: La composición farmacéutica o alimentaria en forma de un comprimido gastroresistente

15

- Citrulina 200 mg
- Arginina 75 mg
- Vitamina D3 0,0025 mg
- Resveratrol 15 mg
- 20 - Cúrcuma 225 mg
- Excipientes: cantidad necesaria

Ejemplo 2: Composición farmacéutica o alimentaria en forma de granulado gastroresistente, en sobres:

25

- Arginina 400 mg
- Citrulina 200 mg
- Cúrcuma 225 mg
- Vitamina D3 0,0025 mg
- Resveratrol 10 mg
- 30 - Excipientes: cantidad necesaria

Ejemplo 3. Análisis de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con artrosis.

Definiciones

35

El término "MAD" de acuerdo con la presente invención se refiere a malondialdehído, un aldehído reactivo producido por la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados que actúa como un marcador de estrés oxidativo.

40

El término "ARN" de acuerdo con la presente invención se refiere a arginina neutra, que está implicada en la producción de óxido nítrico.

45

El término "ADMA" de acuerdo con la presente invención se refiere a dimetilarginina asimétrica, un producto químico natural que se encuentra en el plasma sanguíneo y cuya función es interferir con la arginina en la síntesis de óxido nítrico.

El término "SDMA" de acuerdo con la presente invención se refiere a dimetilarginina simétrica, un producto químico natural que actúa sobre la vía de inhibición del óxido nítrico.

Materiales y métodos

50

Los sujetos seleccionados comprendieron 32 pacientes con artrosis idiopática con cirugía de reemplazo de rodilla protésica planificada y 32 sujetos de control sanos.

55

Se tomó una muestra de 3 ml de sangre periférica y una muestra de 3 ml de líquido sinovial tanto de los pacientes con artrosis como de los sujetos de control sanos correspondientes.

Los siguientes marcadores, que se usan para mostrar la gravedad y/o progresión de la artrosis, se sometieron a ensayo usando una HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) con el fin de establecer los niveles de los mismos en la sangre y el líquido sinovial.

60

Resultados

Tabla 1. Concentración de marcadores de estrés oxidativo en plasma de pacientes con artrosis y sujetos de control.

Marcadores de estrés oxidativo	Concentración media en pacientes (μM)	Desv. típica	Concentración media en sujetos de control (μM)	Desv. típica	p
MDA	1,82	1,42	0,55	0,12	P<0,001
ARN	53,55	16,73	70,20	25,68	P<0,05
ADMA	0,69	0,14	0,64	0,14	N.S.
SDMA	0,69	0,15	0,61	0,10	P<0,05
ARN/ADMA	80,85	29,58	105,57	30,48	P<0,05

5 Los resultados proporcionados en la Tabla 1 muestran que la concentración de MDA es mayor en el plasma de los pacientes que en el de los sujetos de control (1,82 frente a 0,55 μM , p <0,001), la concentración de ARN es menor en el plasma de los pacientes (53,55 frente a 70,06 μM , p <0,05), la concentración de SDMA es mayor en el plasma de los pacientes (0,69 frente a 0,61 μM , p <0,05), mientras que la relación ARN/ADMA es menor en los pacientes que en los sujetos de control. Esto significa que hay más arginina en los sujetos sanos que en los pacientes con artrosis, para quienes la arginina debe suplementarse.

Tabla 2. Concentración de marcadores de estrés oxidativo en el plasma y el líquido sinovial de pacientes con artrosis

Marcadores de estrés oxidativo	Concentración media en el plasma (μM)	Desv. típica	Concentración media en el líquido sinovial (μM)	Desv. típica	p
MDA	1,82	1,42	0,74	0,26	P<0,0001
ARN	53,55	16,73	76,96	6,83	P<0,00001
ADMA	0,69	0,14	0,75	0,09	P<0,05
SDMA	0,69	0,15	0,66	0,10	N.S.
ARN/ADMA	80,85	29,58	103,37	13,65	P<0,0005

10 Los resultados proporcionados en la Tabla 2 muestran que la concentración de MDA en el líquido sinovial de los pacientes es menor que la concentración en el plasma (0,74 frente a 1,82, p <0,0001), la concentración de ARN es mayor (76,96 frente a 53,55, p <0,00001), mientras que la relación ARN/ADMA es mayor en el líquido sinovial que en el plasma (103,37 frente a 80,85 p <0,0005).

15 La menor cantidad de ARN en el plasma de los pacientes explica la poca disponibilidad de óxido nítrico (NO), que está relacionada con que el entorno sea más susceptible al estrés oxidativo y tenga una mayor rigidez de la pared.

20 Los resultados obtenidos demuestran, por primera vez, cómo dos moléculas que están fuertemente relacionadas con el estrés oxidativo, tales como la dimetilarginina asimétrica (ADMA) y el malondialdehído (MDA), aumentan en el líquido sinovial y la sangre de pacientes que padecen artrosis.

25 Por tanto, los resultados demuestran, por primera vez, una estrecha correlación entre la artrosis, el estrés oxidativo y el daño vascular que afecta al cartílago en las articulaciones. Por tanto, se muestra cómo las especies reactivas de oxígeno, que son responsables del estrés oxidativo, desempeñan una función activa en el proceso de alteración del cartílago en las articulaciones y, análogamente, una función importante en el inicio y la progresión de la artrosis.

30 Puesto que la arginina y/o la citrulina de acuerdo con la presente invención son precursoras del óxido nítrico, conocido por ser un potente vasodilatador, el tratamiento de acuerdo con la presente invención permite la acción sobre la vascularización del hueso y el cartílago articular, con la sorprendente ventaja de que restablece el potencial de relajación del músculo liso del endotelio de los vasos subcondrales, que provoca estrés oxidativo y el daño artrósico resultante.

35 **Ejemplo 4. Evaluación de la eficacia de dos composiciones, después de la administración oral crónica, en un modelo animal de daño de cartílago inducido por colágeno en ratas Lewis.**

Introducción

40 La eficacia de las dos composiciones bajo examen para reducir y/o prevenir el desarrollo de daño de cartílago y el daño óseo resultante se evaluó en un modelo animal usando ratas Lewis.

Este modelo se basa en la administración de colágeno de tipo II heterólogo emulsionado en adyuvante incompleto de Freund. Después de este tratamiento, se observó la aparición de daño erosivo poliarticular tanto a nivel cartilaginoso como a nivel óseo, que alcanzó el nivel de gravedad máximo después de aproximadamente 30 días.

- 5 La eficacia de los tratamientos farmacológicos destinados a reducir el daño osteocartilaginoso en las extremidades afectadas se evaluó después radiográfica e histológicamente al final del período experimental.

Materiales y métodos

- 10 El estudio se realizó en una instalación de ensayo con certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio y de conformidad con el Decreto Legislativo Italiano N.º 116/92 (27.01.92) sobre experimentación con animales.

Inducción de la enfermedad

- 15 Se usaron 36 ratas Lewis macho (Harlan Italia) con edades entre 7 y 10 semanas. Después de un período de aclimatación de al menos 4 días, se indujo la enfermedad (día 0) mediante inyección intradérmica (en la base de la cola) de 400 microgramos de colágeno bovino de tipo II (BCII) en un volumen de 0,2 ml de adyuvante incompleto de Freund (IFA) acidificado con ácido acético.

- 20 Todas las inyecciones intradérmicas en la base de la cola se realizaron en animales anestesiados con isoflurano. Después de ocho días (día 7), se administró una segunda dosis de BCII (100 g) en un volumen de 0,05 ml.

- 25 En ambos tiempos experimentales, los animales de control (no tratados anteriormente) se trataron solamente con IFA acidificado.

El día 29º, se realizó un análisis radiográfico en las patas traseras y se realizó un análisis histológico solamente en una extremidad.

- 30 El análisis radiológico se realizó "con ocultación" e implicó la asignación de una Puntuación Radiológica (PR), que se define de la siguiente manera:

- AEI - alteraciones en el espacio intraarticular
- EA - erosión articular
- 35 - EO - erosión ósea
- Etot, erosión osteoarticular (suma de EA y EO)
- PR total, la suma de todas las demás puntuaciones radiológicas

- 40 La puntuación, que varía de 0 (normal) a 4 (daño total), es la suma de las puntuaciones (0 o 1, es decir, presente o ausente) obtenidas basándose en la observación de los cuatro objetivos (edema, erosión articular, erosión ósea y espacio intraarticular).

El análisis histológico se realizó "con ocultación" e implicó la asignación de una Puntuación Histológica (PH), que se define de la siguiente manera:

- 45
- Infiltración de células inflamatorias
 - Presencia de "paño"
 - Daño de cartílago
 - Reabsorción ósea

- 50 Donde "paño" es la capa de tejido fibrótico y de granulación, que comprende fibroblastos y células inflamatorias, que se forma en la articulación y provoca la destrucción del cartílago y el hueso.

- 55 Cada uno de los cuatro objetivos de enfermedad contribuye a la puntuación total con su propia puntuación que varía de 0 (normal) a 3 (grave), pasando por ligero y evidente (1 y 2, respectivamente).

Puesto que el desarrollo de la enfermedad puede variar de un sujeto a otro, el análisis de datos se realizó en 4 animales/grupo, después de excluir aquellos animales dentro de cada grupo de tratamiento que mostraron diferentes velocidades de crecimiento con respecto al crecimiento promedio del grupo respectivo.

- 60 Más específicamente, las dos ratas en cada grupo que mostraron, respectivamente, el porcentaje más bajo y el más alto de aumento de peso corporal entre el día 0 y el día 14 se excluyeron de un análisis adicional.

Composiciones utilizadas:

- 65 **Composición A**

Rizoma de cúrcuma valorado en curcuminoides	225,0 mg
Vitamina D3	igual a 2,5 mcg de RDA al 50 %
Resveratrol	10,0 mg
Arginina	400,0 mg
Citrulina	400,0 mg
Excipientes	Cantidad necesaria hasta 3600 mg

Composición B

5 Arginina, solución al 30 % en agua.

Tratamiento de los animales

10 Se administró composición A (polvo) resuspendida en carboximetilcelulosa (CMC), mientras que la composición B (solución al 30 %) se diluyó en agua en la dosis deseada. Ambas composiciones se administraron por vía oral (1 ml/rata) desde el día 1 hasta el día 28 por sonda oral. Después del período de aclimatación, los animales se dividieron aleatoriamente en 6 grupos experimentales (n = 6) de acuerdo con la tabla a continuación.

15 Grupo V N-CIA: CMC (Animales 1, 2 y 3), agua (Animales 4, 5 y 6)
 Grupo V: CMC (Animales 1, 2 y 3), agua (Animales 4, 5 y 6)
 Grupo A1: Composición A, 93 mg/rata
 Grupo A2: Composición A, 187 mg/rata
 Grupo A3: Composición A, 516 mg/rata
 Grupo B1: Composición B, 70 µl/rata (correspondiente a 21 mg/rata)
 20 Grupo B2: Composición B, 172 µl/rata (correspondiente a 51,6 mg/rata)

La enfermedad se indujo en todos los grupos experimentales con la excepción del grupo V N-CIA, que constituye el grupo de control (animales sin tratamiento anterior).

25 *Resultados*

El efecto del tratamiento diario con las composiciones bajo examen se ha evaluado tanto histológica como radiológicamente.

30 Los resultados del análisis histológico se muestran en la Figura 2.

Con respecto al daño del cartílago (Figura 2A), los resultados obtenidos muestran que la Composición B (Grupo B2) es eficaz para reducir el daño de manera dependiente de la dosis.

35 A la dosis más alta (Grupo A3), la Composición A resultó activa, inhibiendo el desarrollo de daño de cartílago en aproximadamente un 50 %.

40 La resorción ósea (Figura 2B) se normalizó por completo en los animales del Grupo B2 y se redujo fuertemente en los animales del Grupo A3.

La formación de "pañeo" (Figura 2C) y la presencia de infiltrado (Figura 2D) se redujeron significativamente mediante ambas composiciones administradas en las dosis más altas (Grupo B12, B2, A2 y A3).

45 La mayor eficacia de la Composición B con respecto a la Composición A es clara cuando se analiza la Puntuación Total Histológica, como se muestra en la Figura 3.

Los resultados del análisis radiológico se muestran en la Figura 4 a continuación.

50 Ambas composiciones, en la dosis más alta, son eficaces para reducir la erosión ósea en aproximadamente un 50 % (Figura 4A).

La Composición B (Grupo B2) resultó ser mejor que la Composición A (Grupo A3) también con respecto a la alteración del espacio intraarticular (Figura 4C).

55 Por último, ambas composiciones, a la dosis más alta sola, demostraron ser capaces de inhibir por completo el desarrollo de edema (Figura 4D).

Tanto el análisis radiológico como el histológico confirman la mayor eficacia de la Composición B con respecto a la Composición A, como queda claro a partir del análisis de la Puntuación Radiológica Total que se muestra en la

Figura 5.

En general, los resultados obtenidos mostraron un potente efecto reductor del daño óseo y del cartílago tanto en la Composición A como en la Composición B. En particular, la Composición B, administrada a la dosis más alta, demostró producir el efecto máximo.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Arginina como el único principio activo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la artrosis, **caracterizada porque** la dosis diaria de la misma varía de 400 mg a 2000 mg.
2. Arginina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** dicha artrosis es una artrosis primaria, secundaria, localizada y/o generalizada.
- 10 3. Arginina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** se administra por vía oral.
4. Arginina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** se administra por vía tópica.
- 15 5. Arginina para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada porque** se administra en forma de comprimido, cápsula, gránulo, granulado, polvo, comprimido, cápsula de gel, solución, suspensión, emulsión, gotas, jarabe, polvo para soluciones, gránulos para soluciones, granulado para suspensiones o polvo para suspensiones.
- 20 6. Arginina para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada porque** se administra en forma de crema, bálsamo, pomada, gel, pasta, leche, espuma, emplastro medicinal, loción, polvo para aplicación tópica, solución, suspensión o emulsión.
7. Arginina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se administra a un ser humano.
- 25 8. Arginina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la dosificación diaria de la misma varía de 400 mg a 1600 mg.
9. Arginina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se usa en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal de clorhidrato.

Figura 1. Vías bioquímicas de la arginina y la citrulina

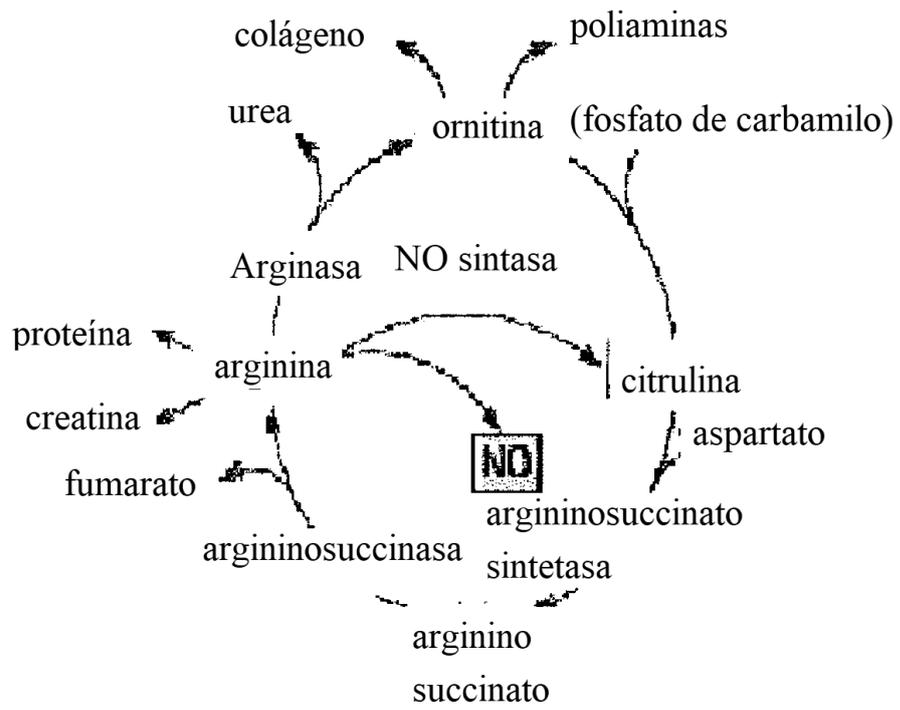
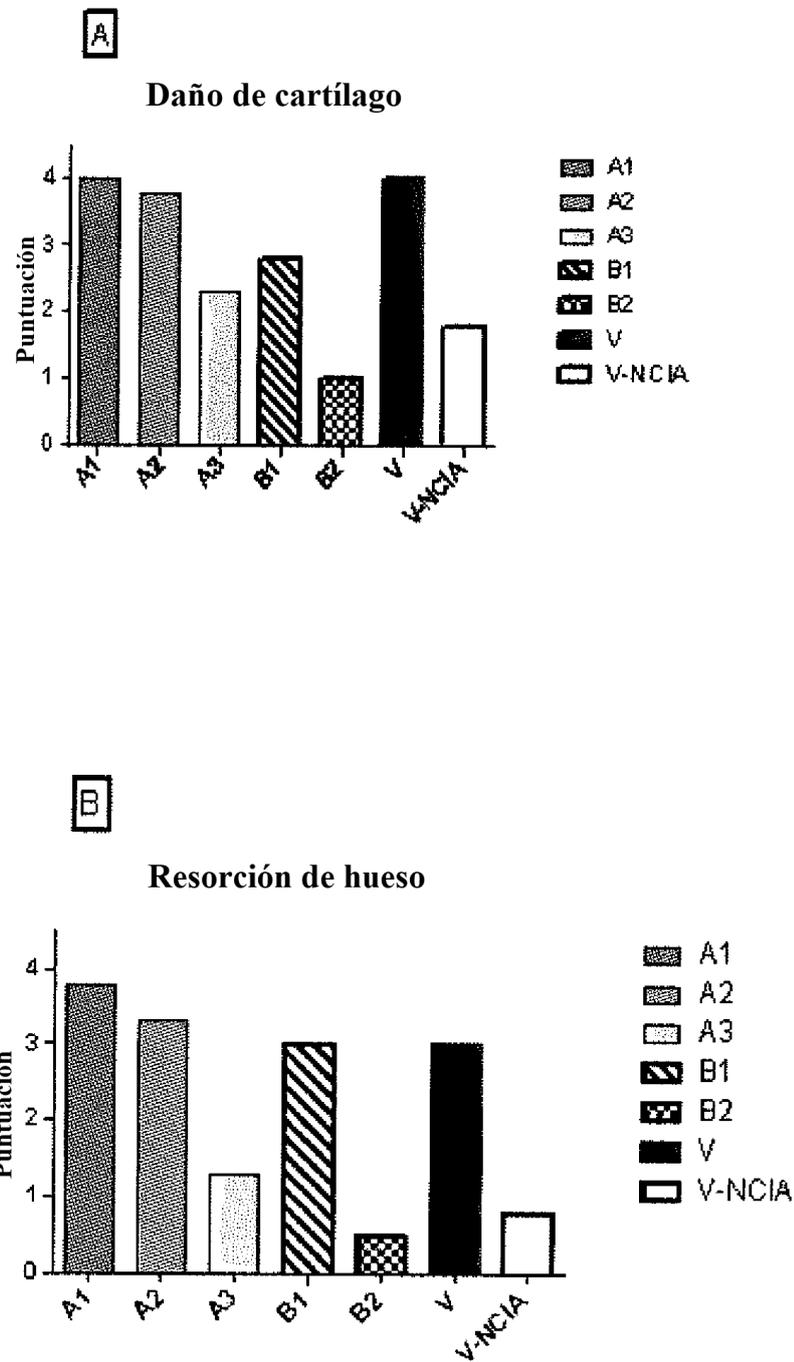
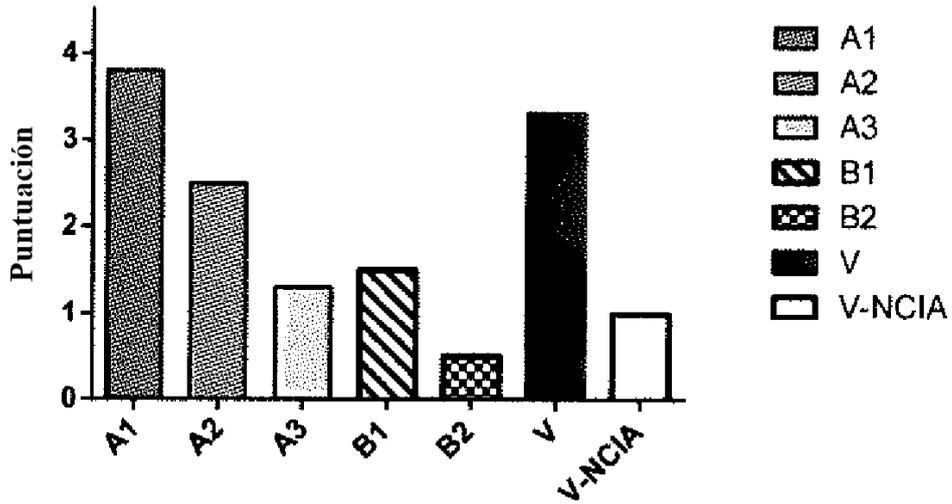


Figura 2. Evaluación histológica del efecto de las composiciones bajo examen.



C

Paño



D

Infiltración

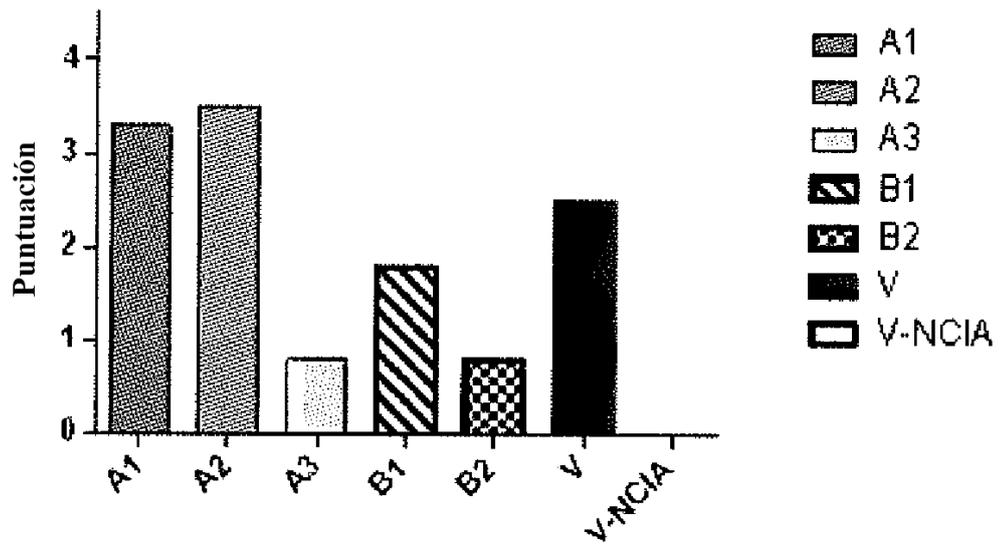


Figura 3. Evaluación histológica del efecto de las composiciones bajo examen expresada como Puntuación Histológica Total.

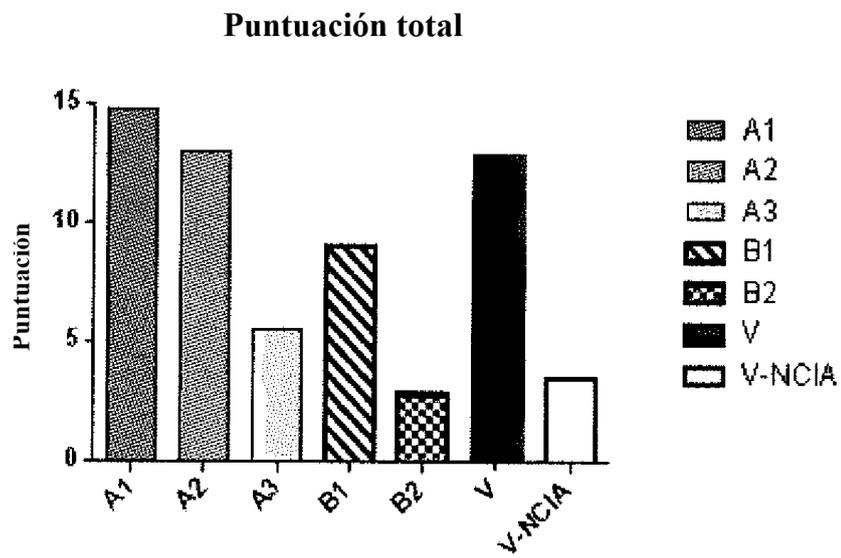
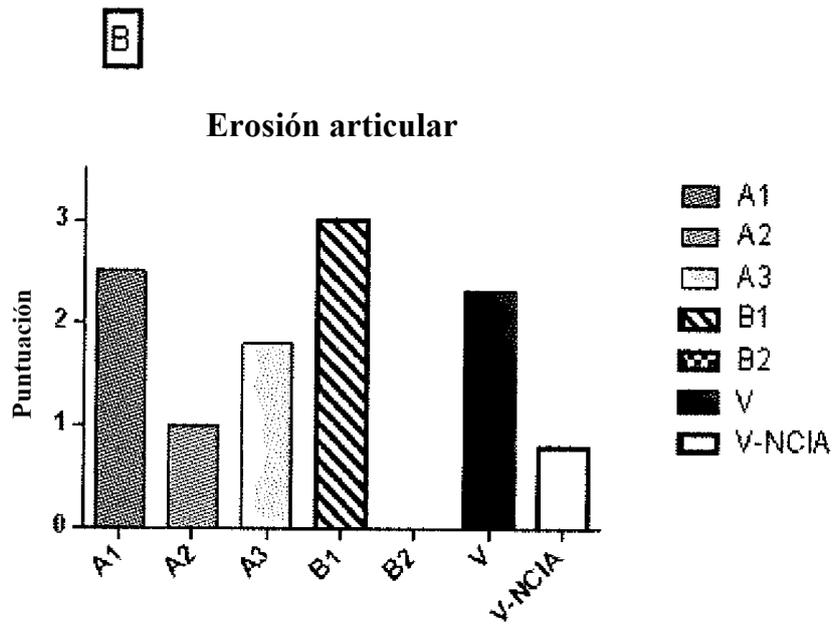
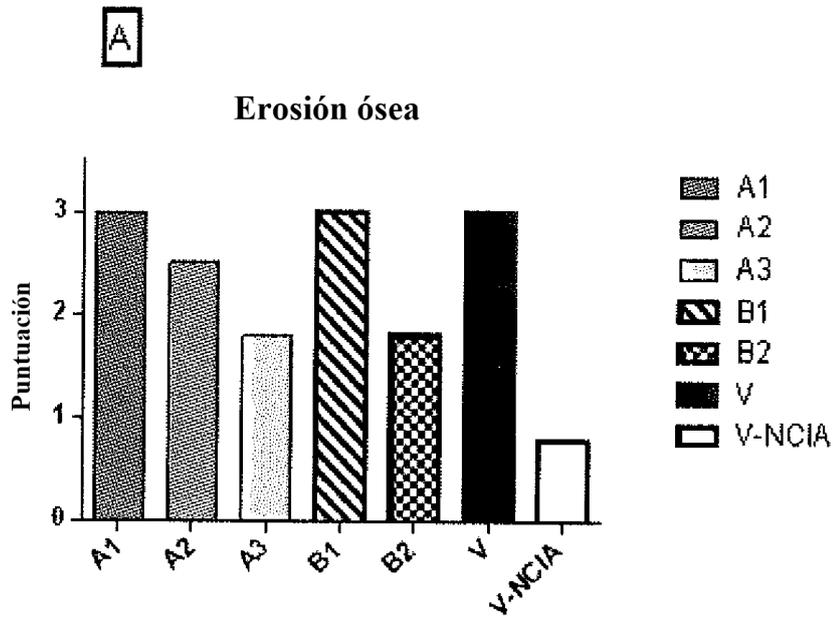


Figura 4. Evaluación radiológica del efecto de las composiciones bajo examen.



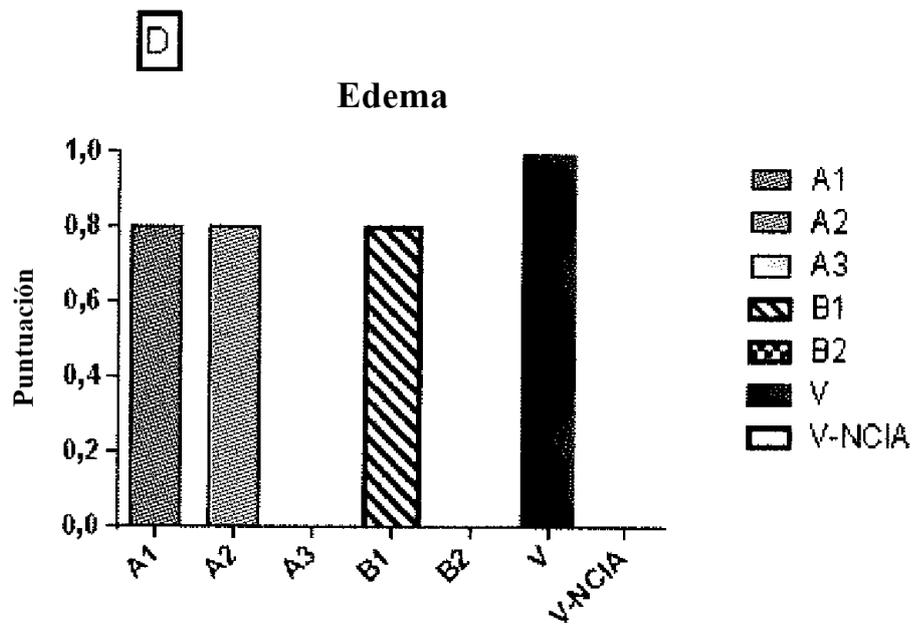
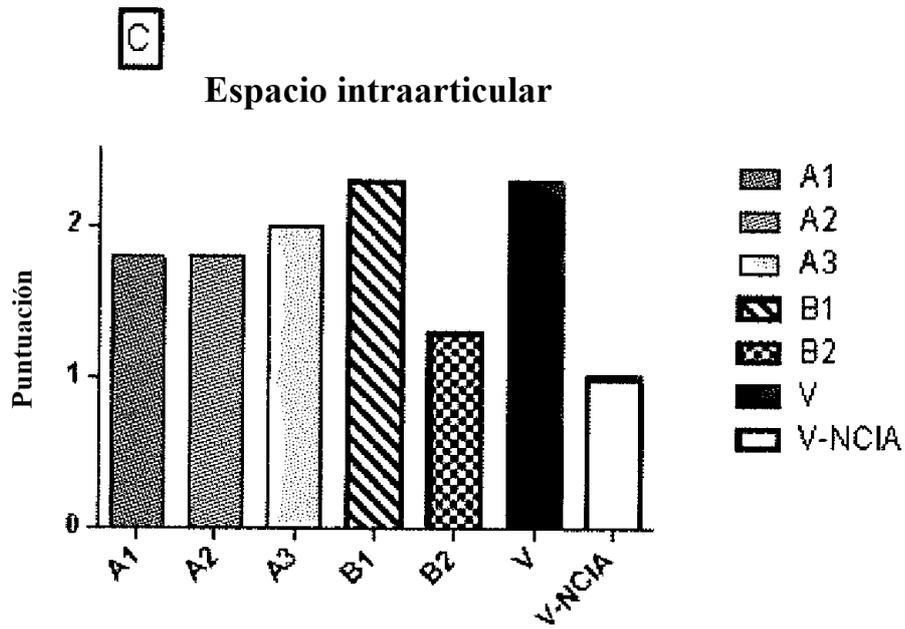


Figura 5. Evaluación radiológica del efecto de las composiciones bajo examen expresada como Puntuación Radiológica Total.

