



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 898**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **01119436 .2**
86 Fecha de presentación : **13.08.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1285659**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.02.2003**

54 Título: **Uso de composiciones de claritromicina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis deformante.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **Fondazione Salvatore Maugeri - Clinica del Lavoro e della Riabilitazione
Via Salvatore Maugeri, 4
27100 Pavia, IT**

72 Inventor/es: **Saviola, Gianantonio**

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

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

Uso de composiciones de claritromicina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis deformante.

Técnica anterior

La artritis deformante es un síndrome crónico que normalmente se caracteriza por la inflamación simétrica de las articulaciones periféricas, lo que puede dar lugar a la destrucción progresiva de las estructuras articulares y periarticulares.

La etiología de la artritis deformante no se conoce, sin embargo, un factor importante desde el punto de vista patológico consiste en acatastasias de tipo inmunológico.

Se sabe que el tratamiento de la artritis deformante se lleva a cabo mediante la administración de fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, de compuestos de oro y fármacos citotóxicos tales como, por ejemplo, metotrexato, azatioprina y ciclosporina (The Merk Manual, Centennial Edition, págs. 416-422).

Sin embargo, son conocidos los graves efectos secundarios causados por la toma de dichos fármacos.

Por ejemplo, los fármacos antiinflamatorios esteroideos pueden causar osteoporosis y fracturas por compresión vertebral, alcalosis hipocalcémica y edema, susceptibilidad aumentada a las infecciones y enfermedades del comportamiento.

Los fármacos no esteroideos tienen efectos sobre el aparato gastrointestinal y efectos sobre el sistema nervioso central tales como, por ejemplo, vértigos.

El metotrexato ejerce notables efectos tóxicos sobre la mucosa gastrointestinal y sobre la médula ósea y el hígado, produciendo también la caída del cabello.

Para el tratamiento de la artritis deformante se han sugerido incluso algunos antibióticos, pero con escasos resultados, tal como describen, por ejemplo, Pruzanski W. y col. en J. Rheumatol. 1992, 19:1495-1496.

La técnica anterior describe además: formulaciones en comprimido que comprenden claritromicina en la solicitud de patente WO 01/49246; un procedimiento para preparar polimorfos de claritromicina en la solicitud de patente WO 01/51059.

Más aún, el documento US 5.985.890 informa de que la rapamicina reduce la hinchazón en un modelo experimental de desarrollo de la artritis. Matsuoka y col. describen que la claritromicina regula al alza la expresión coestimuladora de la molécula (Clin. Exp. Immunol., 1996, 104:501-508), mientras que Darling y col. describen que la claritromicina se usa para el tratamiento del *Mycobacterium haemophilum* (British J. Dermatol. 1994 131:376-379). El documento WO 00/50620 reivindica que la artritis reumatoide, entre otras enfermedades, puede tratarse con un antagonista de la endocina-alfa.

Por otra parte, se conoce el uso de un macrólido tal como claritromicina para el tratamiento de enfermedades gástricas asociadas con *Helicobacter pylori*, tal como describen, por ejemplo, Markham A. y col. en Drugs 1996; 51:161-178.

Resumen

En la actualidad se ha encontrado de forma sorprendente que la administración de claritromicina a pacientes que padecen artritis deformante permite una mejora sustancial de la enfermedad sin efectos secundarios relevantes.

Por tanto, la presente invención se refiere al uso de claritromicina para la preparación de una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de la artritis deformante.

De manera opcional, el tratamiento con claritromicina está asociado con el tratamiento de un fármaco de cortisona a dosis baja.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de claritromicina para preparar composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de la artritis deformante que contienen claritromicina como principio activo.

De acuerdo con este uso, se pueden formular composiciones con vehículos o diluyentes habitualmente usados en la tecnología farmacéutica, y se preparan, por ejemplo, en forma de pastillas.

Una formulación preferida incluye croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, gel de sílice, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, estearato de magnesio.

Preferiblemente, las pastillas tienen una película de recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa.

Cada pastilla contiene 500 mg de claritromicina.

5 Experimentación clínica

La experimentación clínica se llevó a cabo con 18 pacientes, de los cuales 14 eran mujeres y 4 eran varones, que tenían una edad promedio igual a 62 años, seleccionados mediante los criterios de inclusión y exclusión que se recogen más adelante.

Los pacientes sometidos a la experimentación clínica padecían de artritis deformante diagnosticada de acuerdo con los criterios internacionales de ARA desde al menos dos años antes, perteneciendo a la 2ª y 3ª clase funcional de acuerdo con Steinbrocker.

La enfermedad era clínicamente activa, a pesar del uso de fármacos conocidos como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS) capaces de modificar el curso de la enfermedad, tales como, por ejemplo, metotrexato, azatropina, cloroquina, hidroxiclolorquina y ciclosporina, y a pesar del uso de fármacos esteroideos y no esteroideos.

Los pacientes que padecían artritis deformante de la 4ª clase funcional de acuerdo con Steinbrocker se excluyeron de la experimentación, es decir, los pacientes inválidos con lesiones permanentes, los pacientes con enfermedades sistémicas graves asociadas, enfermedades psiquiátricas y neurológicas relevantes, los adictos a las drogas, los pacientes que padecen hipersensibilidad a los macrólidos y los pacientes en tratamiento con carbamazepina, ciclosporina y antihistaminas.

La administración de claritromicina se inició un mes después de suspender la administración de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

En seis pacientes que tomaban 3 fármacos antiinflamatorios esteroideos desde al menos dos semanas antes, la administración del mismo fármaco esteroideo con una dosis de 6 mg de un equivalente de prednisona se ha asociado con la administración de claritromicina. La administración de claritromicina fue 500 mg dos veces al día durante 8-14 días, y posteriormente se aplicó una dosificación personalizada entre 500 y 2.000 mg por día, en una o dos administraciones.

Se llevó a cabo el control periódico de los pacientes a los 0, 10, 30, 60, 90 y 180 días mediante examen médico y determinación de los índices hematológicos y funcionales.

En particular, se controlaron los siguientes índices:

- HAQ (Health Assessment Questionnaire, cuestionario de evaluación de la salud, 1986), validado internacionalmente como índice de referencia funcional en la enfermedad reumática;
- VAS (Visual Analogic Ache Scale, escala visuanalógica del dolor, de acuerdo con Scott Huskisson)
- ESR (Erythro Sedimentation Rate, tasa de sedimentación eritrocitaria).

Los pacientes que respondieron a la terapia fueron 14, mientras los 4 restantes no respondieron.

Se encontró una reducción significativa de la sintomatología a partir de la segunda semana de tratamiento.

Los resultados relativos a los índices definidos anteriormente se recogen en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Índices de control reumático			
Día	HAQ	VAS	ESR
0	20,2 ± 2,6	4,7 ± 0,51	44,8 ± 8,4
180	5,5 ± 0,51 (a)	1,32 ± 0,44 (b)	27 ± 5,8 (c)
(a) p < 0,0001 (prueba U de Mann-Whitney)			
(b) p < 0,05 (prueba U de Mann-Whitney)			
(c) p < 0,05 (prueba U de Mann-Whitney)			

ES 2 288 898 T3

Los resultados recogidos anteriormente muestran una actividad elevada de la claritromicina en el tratamiento de la artritis deformante, indicando por tanto que dicho fármaco puede usarse con éxito para la preparación de composiciones adecuadas para este tratamiento.

5 Dichas composiciones incluyen una cantidad farmacéuticamente eficaz de claritromicina mezclada con excipientes farmacéuticamente aceptables de uso común en la tecnología farmacológica.

10 El procedimiento terapéutico proporciona la administración por vía oral de una dosis de 500 mg de claritromicina por día como dosis de ataque durante 8-14 días, y posteriormente una dosis de mantenimiento personalizada comprendida entre 500 y 2.000 mg por día en una o dos administraciones.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de claritromicina para la preparación de una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de la
artritis deformante.

2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dichas composiciones contienen una cantidad farmacéuti-
camente eficaz de claritromicina mezclada con excipientes farmacéuticamente aceptables.