



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 674**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01271228 .7**

96 Fecha de presentación : **18.12.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1352658**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

54 Título: **Fármacos preventivos o curativos para la endometriosis.**

30 Prioridad: **18.12.2000 JP 2000-383224**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.08.2010

73 Titular/es:
TOCHIGI INSTITUTE OF CLINICAL PATHOLOGY
2308-3, Minamiakatsuka, Nogi-machi
Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0112, JP

72 Inventor/es: **Sugamata, Masao**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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

Fármacos preventivos o curativos para la endometriosis.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un fármaco para la prevención y/o terapia de la endometriosis.

Técnica anterior

10

La endometriosis es una enfermedad en la que el endometrio o un tejido similar al endometrio prolifera ectópicamente fuera de la superficie interna de la cavidad uterina, que es su emplazamiento natural. La causa de la endometriosis es desconocida y se llevan a cabo terapias tales como la separación de los tejidos adheridos por cirugía, la administración de hormonas y la administración de analgésicos. Sin embargo, estas terapias son tratamientos sintomáticos, no existiendo una terapia completa.

15

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco efectivo para la prevención y la terapia de la endometriosis.

20

El presente inventor estudió un tejido ectópico similar al endometrio (muestra de endometriosis) y el tejido tomado como muestra del mismo emplazamiento en individuos sanos mediante su tinción por diversos procedimientos y su observación con un microscopio óptico y un microscopio electrónico. Como resultado, en las muestras de endometriosis de pacientes que sufrían endometriosis se observó la invasión de mastocitos y su desgranulación, así como una proliferación del componente intersticial. Estos son los síntomas típicos de la alergia de tipo I, de modo que se encontró que la esencia de la endometriosis es una inflamación alérgica. El presente inventor pensó que podría ser posible curar la endometriosis por medio de un agente antialérgico y administró diversos agentes antialérgicos disponibles comercialmente en un modelo de endometriosis animal para examinar sus efectos terapéuticos. Como resultado, según lo esperado, se confirmó experimentalmente que los agentes antialérgicos inhiben claramente los síntomas de la endometriosis, completando de este modo la presente invención.

25

30

Es decir, la presente invención proporciona el uso de un agente antialérgico para alergias de tipo I para la producción de un fármaco para la prevención y/o la terapia de la endometriosis.

35

Por la presente invención, se proporciona por primera vez un fármaco efectivo para la prevención y la terapia de la endometriosis que puede curar la endometriosis. El número de pacientes que sufren endometriosis aumenta rápidamente en la actualidad y esta enfermedad es en este momento una de las causas principales de dismenorrea e infertilidad. Por lo tanto, se piensa que la presente invención representa una gran contribución en el ámbito de la terapia de la infertilidad y de la terapia y la prevención de la dismenorrea.

40

Mejor modo de realización de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, el fármaco para la prevención o la terapia de la endometriosis según la presente invención es efectivo tanto para la prevención como para la terapia de la endometriosis (es decir, el fármaco puede usarse como fármaco para terapia, como fármaco para prevención y como fármaco dirigido simultáneamente a la terapia y a la prevención) y comprende un agente antialérgico para alergias de tipo I como principio activo.

45

El presente inventor fue el primero en el mundo en descubrir que la esencia de la endometriosis es una inflamación alérgica. La presente invención se basa en este descubrimiento. Dado que los síntomas de la endometriosis pueden suavizarse suavizando los síntomas de la alergia, cualquier agente antialérgico para alergias de tipo I efectivo para la terapia y/o la prevención de alergias puede emplearse como el agente antialérgico contenido como principio activo en el fármaco para la prevención y/o la terapia de la endometriosis según la presente invención.

50

El agente antialérgico usado en la presente invención es un inhibidor o un antagonista contra la reacción alérgica de tipo I e incluye inhibidores de la liberación de mediadores químicos por los mastocitos, inhibidores de sintetasa y antagonistas de mediadores químicos (como los antihistamínicos). Se conocen diversos agentes antialérgicos semejantes, usados para la terapia del asma bronquial, de la rinitis alérgica y de la dermatitis alérgica, que son enfermedades representativas de la alergia de tipo I, incluyendo tanto aquellos con acción antihistamínica como aquellos sin acción antihistamínica. Algunos ejemplos de agentes antialérgicos que pueden usarse en la presente invención incluyen ácido cromoglicólico, tranilast, amlexanoxo, repirinast, tazanast, pemirolast potásico, suplatast, cetotifeno, azelastina, oxatomida, terfenadina, mequitazina, emedastina, epinastina, astemizol, ibudilast, ozagrel, seratrodist, pranlukast, ebastina, cetirizina, ciproheptadina, clorfeniramina, homoclorciclizina, hidroxizina y clemastina, así como las sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos. Entre estos se prefieren especialmente epinastina, cetotifeno y pranlukast, así como las sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

55

60

65

Algunos ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición, tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fumárico, sal de ácido maleico, sal de ácido tartárico, sal de ácido

cítrico y sal de ácido tosílico, así como sales de metales como sal de sodio, sal de potasio y sales de calcio, cuando el compuesto activo es un ácido, aunque las sales farmacéuticamente aceptables no se limitan a estas.

El fármaco para la prevención y/o la terapia de la endometriosis según la presente invención puede administrarse por la vía permitida para el agente antialérgico que contiene como principio activo. Las vías de administración incluyen la administración por vía oral y la administración por vías parenterales, tales como la administración por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular y rectal. Habitualmente se prefiere la administración por vía oral, debido a su simplicidad. Aunque la dosis de administración se selecciona apropiadamente en función del grado sintomático del paciente y del tipo de agente antialérgico, por ejemplo, en el caso de clorhidrato de epinastina, la dosis es de aproximadamente 10 a 20 mg por día y por adulto. Los agentes antialérgicos son efectivos a las dosis de administración empleadas para la terapia de alergias con el agente antialérgico respectivo.

La adenomiosis uterina es el estado en que el endometrio o un tejido similar al endometrio prolifera ectópicamente en el miometrio, de modo que es una forma de endometriosis y se incluye en la endometriosis ("Surgical Pathology", págs. 713-715, publicado por Bunkodo; "Clinical Histopathology", pág. 661, publicado por Kyorin Shoin).

En cuanto a la formulación del fármaco, puede emplearse cualquier procedimiento de formulación empleado normalmente en el ámbito de los productos farmacéuticos. Por ejemplo, el agente antialérgico puede granularse junto con un aditivo como lactosa, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, propilenglicol o laurato de sodio y el producto resultante puede procesarse para obtener comprimidos, pero el procedimiento de formulación no se limita a esto. Los diversos agentes antialérgicos mencionados anteriormente están disponibles comercialmente en formas formuladas y estos agentes antialérgicos formulados pueden emplearse en la presente invención.

Dado que los agentes antialérgicos se han usado ya como agentes terapéuticos para varias alergias como el asma bronquial, la rinitis alérgica y la dermatitis alérgica, su seguridad ha sido confirmada en la medida requerida para productos farmacéuticos.

La presente invención se describirá ahora más concretamente por medio de ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

Observación de especímenes de endometriosis humana

Se tomaron muestras de lesiones adheridas en la cavidad pélvica de pacientes que sufrían endometriosis (endometriosis externa) y se tiñeron con hematoxilina y eosina o con azul de toluidina, según los procedimientos convencionales y, a continuación, las muestras teñidas se observaron con un microscopio óptico. La amplificación fue de 10x al observar los especímenes teñidos con hematoxilina y eosina y de 20x o de 100x al observar los especímenes teñidos con azul de toluidina. El tejido se sometió también a una tinción doble con uranio y plomo según el procedimiento convencional y los especímenes obtenidos se observaron con un microscopio electrónico con una amplificación de 3.000x a 5.000x.

Como resultado, en los especímenes teñidos con azul de toluidina de los tejidos de pacientes que sufrían endometriosis se observó la invasión de mastocitos. Adicionalmente, en la observación con el microscopio electrónico, además de la invasión de mastocitos se observó la desgranulación de dichos mastocitos. También se observaron además fibras de colágeno que son el resultado principal del crecimiento del componente intersticial. Por otro lado, en los especímenes de individuos sanos no se observó la invasión ni la desgranulación de mastocitos, ni tampoco fibras de colágeno. La invasión de mastocitos y su desgranulación son síntomas de la alergia del tipo I. A partir de las observaciones al microscopio anteriores se descubrió que la esencia de la endometriosis es una inflamación alérgica.

Ejemplo comparativo 1

Observación de ratas modelo con endometriosis sin tratar

Se prepararon ratas modelo con endometriosis por el procedimiento descrito en Michael W. Vernon y col., FERTILITY AND STERILITY, vol. 44, nº 5, noviembre de 1985. Es decir, se prepararon ratas modelo con endometriosis de la manera siguiente: se aclimataron ratas Sprague-Dawley (hembra) de ocho semanas de edad en condiciones de 12 horas de día-noche durante dos semanas. El cuerno uterino derecho de cada rata se escindió con anestesia general con sevoflurano y clorhidrato de ketamina y a partir de este se preparó una pieza de tejido de un tamaño de 5 mm x 5 mm. La pieza de tejido se sometió a autotransplante, de modo que la superficie del endometrio quedara pegada al peritoneo.

Siete días después de la preparación de las ratas modelo, momento en el que la lesión modelo alcanzó su máximo, se escindió el tejido peritoneal, incluyendo el injerto hasta el músculo abdominal, para obtener una muestra de la lesión. A partir de las muestras así obtenidas se prepararon especímenes para el microscopio óptico (tinción con hematoxilina y eosina, tinción con azul de toluidina) y especímenes para el microscopio electrónico (tinción doble con uranio y plomo) y se llevaron a cabo observaciones con un microscopio óptico (las amplificaciones fueron de 4x para los especímenes teñidos con hematoxilina y eosina y de 20x para los especímenes teñidos con azul de toluidina, respectivamente) y con un microscopio electrónico como en el ejemplo de referencia 1.

Como resultado, en la tinción con azul de toluidina se observó la invasión de mastocitos y la proliferación de células intersticiales y con el microscopio electrónico se observó la invasión de eosinófilos y linfocitos.

Ejemplo 1

Efecto terapéutico de la administración de clorhidrato de epinastina

Se prepararon ratas modelo con endometriosis por el mismo procedimiento del ejemplo comparativo 1. A partir de 24 horas después de la preparación de las ratas modelo con endometriosis se administró por vía oral a dichas ratas un agente antialérgico (marca comercial "Alesion Tablet", producido por Boehringer Ingelheim) con clorhidrato de epinastina como principio activo, durante seis días a una dosis de 0,04 mg/kg de peso corporal por día, en términos de clorhidrato de epinastina. Siete días después de la preparación de las ratas modelo, momento en el que la lesión modelo alcanzó su máximo, se escindieron los tejidos peritoneales, incluyendo el injerto hasta el músculo abdominal, para obtener muestras de las lesiones. Las muestras patológicas obtenidas se tiñeron como en el ejemplo de referencia 1 y los especímenes resultantes se observaron con un microscopio óptico y un microscopio electrónico.

Como resultado, la invasión de mastocitos se redujo aparentemente en comparación con el caso del ejemplo comparativo 1. En las observaciones con el microscopio óptico y con el microscopio electrónico se observó la apoptosis de fibroblastos y se observó una marcada inhibición de la proliferación de las células intersticiales por la inducción de la apoptosis de dichas células intersticiales, especialmente fibroblastos. Con esto se demostró que epinastina es efectiva para la terapia de la endometriosis.

Ejemplo 2

Efecto terapéutico de la administración de fumarato de cetotifeno

Se repitieron los mismos procedimientos del ejemplo 1, con la excepción de que, en lugar del agente antialérgico con clorhidrato de epinastina como principio activo, se administró un agente antialérgico con fumarato de cetotifeno como principio activo (marca comercial "Zaditen", producido por Ciba-Geigy Japan Limited).

Como resultado, la invasión de mastocitos se redujo aparentemente en comparación con el caso del ejemplo comparativo 1. En las observaciones con el microscopio óptico y con el microscopio electrónico se observó la apoptosis de fibroblastos y se observó una marcada inhibición de la proliferación de las células intersticiales por la inducción de la apoptosis de dichas células intersticiales, especialmente fibroblastos. Con esto se demostró que cetotifeno es efectivo para la terapia de la endometriosis.

Ejemplo 3

Efecto terapéutico de la administración de hidrato de pranlukast

Se repitieron los mismos procedimientos del ejemplo 1, con la excepción de que, en lugar del agente antialérgico con clorhidrato de epinastina como principio activo, se administró un agente antialérgico con hidrato de pranlukast como principio activo (marca comercial "ONON CAPSULE", producido por ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) y que la dosis diaria de administración fue de 9 mg/kg en términos de hidrato de pranlukast.

Como resultado, la invasión de mastocitos se redujo marcadamente en comparación con el caso del ejemplo comparativo 1. El efecto de inhibición de la invasión de mastocitos fue más marcado que en los ejemplos 1 y 2. En las observaciones con el microscopio óptico y con el microscopio electrónico se observó la apoptosis de fibroblastos y se observó una marcada inhibición de la proliferación de las células intersticiales por la inducción de la apoptosis de dichas células intersticiales, especialmente fibroblastos. Con esto se demostró que pranlukast es efectivo para la terapia de la endometriosis.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

- Surgical Pathology. Bunkodo, 713-715 [0012]
- Clinical Histopathology. Kyorin Shoin, 661 [0012]
- Michael W. Vernon *et al.* FERTILITY AND STERILITY, November 1985, vol. 44 n° 5 [0018]

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente antialérgico para alergias de tipo I para la producción de un fármaco para la prevención y/o la
5 terapia de la endometriosis.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho agente antialérgico es epinastina, cetotifeno o pranlukast o una
sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de estos.

3. Un fármaco que comprende un agente antialérgico para alergias de tipo I para uso en la prevención/y o la terapia
10 de la endometriosis.

4. Un fármaco para uso según la reivindicación 3, en el que dicho agente antialérgico es epinastina, cetotifeno o
pranlukast o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de estos.