

(11) Número de Publicação: **PT 1148882 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/519 (2006.01) **A61K 31/57** (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01) **A61P 7/02**
(2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2000.01.28	(73) Titular(es): GÁBOR BOGYE	
(30) Prioridade(s): 1999.02.01 HU 9900213	FRANKEL LEO U. 7 H-1027 BUDAPEST	HU
(43) Data de publicação do pedido: 2001.10.31	(72) Inventor(es): GÁBOR BOGYE	HU
(45) Data e BPI da concessão: 2007.08.01 117/2007	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE UM AGENTE REDUTOR DO TEOR DE HOMOCISTEÍNA NO PLASMA PARA REDUÇÃO DO RISCO DE EFEITOS SECUNDÁRIOS TROMBOEMBÓLICOS INDUZIDOS POR HORMONAS DO TIPO DOS GESTAGÉNIOS**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE UM AGENTE REDUTOR DO TEOR DE HOMOCISTEÍNA NO PLASMA PARA REDUÇÃO DO RISCO DE EFEITOS SECUNDÁRIOS TROMBOEMBÓLICOS INDUZIDOS POR HORMONAS DO TIPO DOS GESTAGÉNIOS"

A presente invenção refere-se a composição(ões) farmacêutica(s) compreendendo hormona(s) esteróide(s) do tipo dos gestagénios e composto(s) de diminuição do nível de homocisteína no plasma humano, capazes de baixar o risco de efeitos secundários tromboembólicos de composições do tipo dos gestagénios. Os agentes redutores do teor de homocisteína no plasma podem ser seleccionados de ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaina, colina, acetilcisteína e seus precursores metabólicos, análogos e/ou derivados. A invenção também é dirigida à utilização dos referidos agentes redutores do plasma.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE UM AGENTE REDUTOR DO TEOR DE HOMOCISTEÍNA NO PLASMA PARA REDUÇÃO DO RISCO DE EFEITOS SECUNDÁRIOS TROMBOEMBÓLICOS INDUZIDOS POR HORMONAS DO TIPO DOS GESTAGÉNIOS"

A presente invenção refere-se à utilização de compostos que baixam o nível de homocisteína no plasma em humanos para o fabrico de medicamentos para diminuição do risco de efeitos secundários tromboembólicos de composições de hormonas esteróides do tipo dos gestagénios.

Sabe-se que o efeito secundário mais importante da utilização de algumas composições contendo hormonas esteróides, tais como gestagénios, é a ocorrência acrescida de doenças tromboembólicas. Estes efeitos secundários podem ocorrer por administração de qualquer composição farmacêutica compreendendo hormona do tipo dos gestagénios, e frequentemente são letais.

Este problema foi até agora resolvido por dois métodos:

- a) Os doentes em cujo caso a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários tromboembólicos é muito elevada (obesos, fumadores, doentes com idade superior a 35 anos, doentes cuja anamnese já mostrou doença tromboembólica) foram excluídos desta terapêutica hormonal.
- b) Com base na correlação positiva da ocorrência das complicações tromboembólicas e da dose da hormona utilizada, a ocorrência de complicações tromboembólicas pode ser reduzida por diminuição do teor de hormona das

composições farmacêuticas.

Estes métodos conhecidos apresentam numerosas desvantagens:

Os doentes excluídos da terapêutica hormonal com base em contra-indicações absolutas e relativas não podem obter um tratamento de resto necessário.

Por redução do teor de hormona da composição farmacêutica administrada, não só é reduzida a ocorrência dos efeitos secundários, mas também a extensão e segurança do efeito a ser obtido.

Uma desvantagem adicional deste último método conhecido é que embora seja reduzido o risco da ocorrência dos efeitos secundários, não podem ser inteiramente eliminados os efeitos secundários potencialmente letais.

Com base em investigação recente ficou a saber-se que o aumento do teor de homocisteína no plasma humano é um factor de risco independente de trombose arterial e venosa e de embolia. Faz-se referência a estudos recentes que sumariam este problema: Welch, G. N., Loscalzo, J., Homocysteine and atherothrombosis, *N. Engl. J. Med.* 338 (1998) 1042-1050; den Heijer, M., Koster, T., Blom, H. J., et al., Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis, *N. Engl. J. Med.* 334 (1996) 759-762; Graham, I. M., Daly, I. E., Refsum, H. et al., Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease, *JAMA*, 277 (1997) 1775-1781).

O documento EP 0347864 A2 divulga que a aterosclerose pode ser reduzida por utilização de algumas composições farmacêuticas que reduzem o teor de homocisteína do plasma e/ou das paredes

arteriais.

Sabe-se que alguns compostos (ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaina, colina, acetilcisteína) reduzem o teor de homocisteína do plasma em casos de certos tipos de hiper-homocisteinemia (não todos os tipos), ver Welch, G. N., Loscalzo, J., Homocysteine and atherothrombosis, *N. Engl. J. Med.* 338 (1998) 1042-1050; Refsum, H., Ueland, P. M., Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism, *TIPS* 11 (1990) 411-416).

No caso de algumas destas vitaminas B (ácido fólico, vitaminas B₆ e B₁₂), pode considerar-se como provado que reduzem a ocorrência de complicações tromboembólicas não induzidas por medicamentos, ver Graham, I. M., Daly, I. E., Refsum, H., *et al.*, Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 277 (1997) 1775-1781; Herbert, V., Bigaouette, J., Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B₁₂ to any folate fortification or supplement. *Am. J. Clin. Nutr.* 65 (1997) 572-573).

No caso de hormonas esteróides contendo estrogénio, já foi sugerido que estas hormonas tendem a tornar susceptível à tromboembolia através do aumento do teor de homocisteína do plasma, mas esta hipótese não pode ser comprovada pelos ensaios realizados até agora (Brattstrom, L., Israelsson, B., Olsson, A., Andersson, A., Hultberg, B., Plasma homocysteine in women on oral oestrogen-containing contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma, *Scand. J. Clin. Invest.*, 52 (1992) 283-287).

A publicação de Whitehead, N., Reyner, F. e Lindenbaum, J., *Megaloblastic Changes in the Cervical Epithelium*, *JAMA* 226 (1973) 1421-1424, refere-se a um estudo que demonstra que em mulheres que tomam contraceptivos orais (do tipo associação ou só progesterona), o tratamento com ácido fólico reverteu para anomalias normais ou melhoradas megalobásticas das células cérvico-vaginais semelhantes às observadas em deficiência grave de folato e vitamina B₁₂. Neste estudo, 17-21% das mulheres tinham concentração diminuída de folato no soro. Esta publicação não faz referência à redução dos níveis de homocisteína no plasma nem ao risco de efeitos secundários tromboembólicos induzidos por hormonas gestagénios.

O documento WO 00/38601, que representa um documento da técnica anterior em conformidade com o Artigo 54(3) e (4) da CPE, divulga combinações de um estrogénio e um progestogénio para contracepção oral que pode compreender suplementos nutricionais tal como ácido fólico.

Assim, existe uma necessidade continuada de um medicamento cuja utilização resulte num risco reduzido de doenças tromboembólicas ao mesmo tempo que mantém a actividade original da(s) hormona(s).

Surpreendentemente, verificou-se agora que a ocorrência de doenças tromboembólicas que podem ser correlacionadas com a administração de composições farmacêuticas contendo hormonas esteróides do tipo dos gestagénios, é em grande parte devida à actividade das hormonas gestagénios que aumenta o nível de homocisteína no plasma. Foi também reconhecido que este aumento do nível de homocisteína no plasma causado pelas hormonas gestagénios pode ser eficientemente reduzido ou impedido por agentes redutores do nível de homocisteína conhecidos, e. g.

ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaina, colina e acetilcisteína, que até agora não foram utilizados para este fim.

Assim, tendo em conta a técnica anterior acima referida, o problema subjacente à presente invenção é proporcionar um medicamento para a redução de efeitos secundários tromboembólicos induzidos por composições de hormonas do tipo dos gestagénios.

O problema acima referido é solucionado de acordo com a reivindicação 1 pela utilização de um ou mais agentes redutores do teor de homocisteína no plasma para o fabrico de medicamentos para a redução do risco de efeitos secundários tromboembólicos induzidos por composições contendo hormonas do tipo dos gestagénios.

As reivindicações dependentes referem-se a formas de realização preferidas.

De um modo preferido, o agente redutor do teor de homocisteína no plasma é seleccionado de ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaina, colina e acetilcisteína, sendo o ácido fólico e a vitamina B₆ particularmente preferidos.

A(s) composição(ões) farmacêutica(s) obtida(s) de acordo com a utilização de acordo com a presente invenção compreendem uma quantidade eficaz de composto(s) redutor(es) do nível de homocisteína no plasma, e. g. ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaina, colina, acetilcisteína, e podem ainda compreender uma quantidade eficaz de hormona(s) esteróide(s) do tipo dos gestagénios (hormona(s) do tipo da progesterona).

Uma característica vantajosa dessas composições farmacêuticas é que o(s) seu(s) componente(s) hormonal(is) é(são) adequado(s) para contracepção, terapia de substituição hormonal, anti-inflamação, promoção da fertilização *in vitro*, terapia dermatológica e/ou tratamento cosmético, e as composições podem ser utilizadas para estes fins.

O componente hormona e o componente redutor do nível de homocisteína podem ser administrados separadamente, mas é preferido administrar os componentes activos na forma de uma composição.

Com base na constatação acima, foram conseguidos os seguintes resultados inesperados:

- As composições farmacêuticas contendo hormonas esteróides do tipo dos gestagénios aumentam a concentração de homocisteína no plasma, significando o aumento do risco de doenças tromboembólicas.

- O nível aumentado de homocisteína no plasma devido a um medicamento contendo hormona do tipo dos gestagénios pode ser especialmente eficazmente reduzido por ácido fólico e vitamina B₆. Com base nos resultados disponíveis antes das presentes investigações, não se poderia ter chegado à conclusão de que as vitaminas B seriam eficazes contra a hiper-homocisteinemia induzida por medicamentos compreendendo hormonas do tipo dos gestagénios, uma vez que o ácido fólico e a vitamina B₆ não são eficazes em todos os tipos de hiper-homocisteinemia (Hong, S. Y., Yang, D. H., Chang, S. K., Plasma homocysteine, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and folic acid in end-stage renal disease during low-dose supplementation with folic acid, *Am. J. Nephrol.*, 18 (1998) 367-372).

- Na hiper-homocisteinemia induzida por medicamentos compreendendo hormonas do tipo dos gestagénios a terapia com ácido fólico e vitamina B₆ resulta numa redução muito mais intensa do nível de homocisteína no plasma do que seria de esperar com base na técnica anterior. De acordo com a técnica anterior no caso da terapia com ácido fólico contra a deficiência de ácido fólico, a concentração de homocisteína no plasma é diminuída em média em 45 a 50% e no caso da hiper-homocisteinemia de origem genética em média de 20 a 25% (Guttormsen, A. B., Schneede, J., Ueland, P. M., Refsum, H., Kinetics of total plasma homocysteine in subject with hyperhomocysteinaemia due to folate or cobalamin defficiency, *Am. J. Clin. Nutr.* 63 (1996) 194-202).

A vantagem da(s) composição(ões) farmacêutica(s) utilizada(s) de acordo com a invenção em comparação com composições contendo só hormona é o menor risco de efeitos secundários tromboembólicos. A utilização de hormonas do tipo dos gestagénios torna-se mais segura pelos medicamentos utilizados de acordo com a invenção, e pode-se esperar que para grupos de doentes (fumadores, doentes com mais de 35 anos, doentes sofrendo de excesso de peso, em caso de dados anamnésicos, etc.) que foram excluídos da utilização de composições contendo somente hormonas, a(s) referida(s) composição(ões) farmacêutica(s) pode(m) ser prescrita(s). Uma vantagem adicional é que tanto a(s) hormona(s) como os compostos que reduzem a concentração de homocisteína no plasma podem ser acabados numa unidade de dosagem (comprimidos, cápsulas, ampolas, pós, soluções, grânulos, xaropes, etc.) assegurando assim a aplicação simultânea do ingrediente activo hormona e do "antídoto" que actua contra o mais importante efeito secundário da hormona, i. e., o agente de redução da homocisteína do plasma.

O(s) componente(s) hormonal(is) e o(s) composto(s) redutor(es) do nível de homocisteína no plasma podem também ser aplicados em unidades de dosagem separadas, uma vez que de acordo com resultados de ensaios tanto no caso de administração simultânea como separada, a hiper-homocisteinemia induzida por hormonas do tipo dos gestagénios pode ser reduzida ou impedida.

Para tratamento de doentes que estão a tomar medicamentos contendo hormona(s) do tipo dos gestagénios, é administrado um medicamento obtido de acordo com a invenção compreendendo uma dosagem eficaz de agentes redutores do teor de homocisteína no plasma, de um modo preferido seleccionados de ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaína, colina e acetilcisteína.

A dosagem eficaz está geralmente na gama de 100 µg a 9 g por dia de agentes redutores do teor de homocisteína no plasma, variando, por exemplo, de 0,5 a 5 mg por dia para ácido fólico, de 10 a 300 mg de vitamina B₆, de 300 µg a 5 mg por dia de vitamina B₁₂, de 0,5 a 9 g por dia para a betaína e de 100 mg a 1 g por dia para acetilcisteína.

A dosagem eficaz de componentes gestagénios está geralmente na gama de 0,05 a 5 mg por dia.

A invenção vai ser adicionalmente explicada pelos seguintes exemplos não limitativos.

Exemplo 1

47 mulheres saudáveis de meia-idade foram envolvidas no ensaio. Foram divididas em dois grupos com base em tomarem ou não tomarem contraceptivos, e depois a sua concentração de

homocisteína no plasma em jejum foi determinada pelo método de HPLC. O teor médio de homocisteína das mulheres que obtinham terapia contraceptiva contendo gestagénios total ou parcialmente (diariamente 1) 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 2) 0,25 mg de levonorgestrel e 0,05 mg de etinilestradiol, ou 3) 0,15 mg de desogestrel e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 4) 0,075 mg de gestodeno e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 5) 0,25 mg de norgestinato e 0,035 mg de etinilestradiol ou 6) 0,5 mg de diacetato de etinodiol) era significativamente mais elevado do que o do grupo de controlo.

Exemplo 2

32 mulheres saudáveis de meia-idade foram envolvidas no ensaio. Estavam a tomar contraceptivo oral com teor de gestagénio (diariamente 1) 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 2) 0,25 mg de levonorgestrel e 0,05 mg de etinilestradiol, ou 3) 0,15 mg de desogestrel e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 4) 0,075 mg de gestodeno e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 5) 0,25 mg de norgestinato e 0,035 mg de etinilestradiol, ou 6) 0,5 mg de diacetato de etinodiol). O teor de homocisteína no plasma em jejum foi determinado por HPLC. Verificou-se que a extensão do aumento do teor de homocisteína no plasma se correlacionava com a dose diária de gestagénios. Também se observou um aumento do teor de homocisteína no plasma, quando era administrada aos doentes uma composição contendo exclusivamente gestagénios. É evidente que os gestagénios são responsáveis pelo aumento da concentração de homocisteína.

Exemplo 3

31 mulheres saudáveis de meia-idade foram examinadas. Obtiveram, para além do contraceptivo contendo gestagénio (diariamente 1) 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 2) 0,25 mg de levonorgestrel e 0,05 mg de etinilestradiol, ou 3) 0,15 mg de desogestrel e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 4) 0,075 mg de gestodeno e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 5) 0,25 mg de norgestinato e 0,035 mg de etinilestradiol, ou 6) 0,5 mg de diacetato de etinodiol), 1 ou 3 mg/dia de ácido fólico ou 20 mg/dia de vitamina B₆. Quando a concentração de homocisteína em jejum no plasma foi determinada por HPLC, observou-se uma redução significativa ($p < 0,05$) (em média de 69%). Algumas participantes (n=14) tomaram separadamente comprimidos de vitaminas a seguir aos comprimidos de contraceptivos, e noutros casos (n=17) o contraceptivo e o ácido fólico ou a vitamina B₆ foram triturados até um pó, misturados e embalados numa saqueta ou cápsula e a mistura assim obtida foi administrada. Quanto à concentração de homocisteína no plasma, não se observou diferença entre os dois métodos de administração (em comprimidos separados ou numa só formulação). Durante o período de observação não ocorreu nenhuma gravidez indesejada ou complicação tromboembólica.

Exemplo 4

No caso de 6 mulheres durante uma terapia hormonal com gestagénios, que foi utilizada no programa de fertilização *in vitro* (a dosagem de 600 mg/dia de progesterona foi gradualmente reduzida durante 12 semanas), a alteração da concentração de homocisteína no plasma em jejum foi determinada por HPLC. O resultado foi que a concentração de homocisteína no

plasma mudou proporcionalmente à dosagem de gestagénio.

Exemplo 5

Durante a toma de hormona contendo gestagénio (600 mg/dia de progesterona) mediu-se a concentração de homocisteína no plasma em jejum, e a terapia foi então suplementada com 1 mg/dia e 3 mg/dia de ácido fólico ou 20 mg/dia de vitamina B₆ por colocação da hormona na forma de progesterona micronizada e a vitamina B na forma de ácido fólico ou vitamina B₆ numa cápsula ou hóstia, que foi administrada. A concentração de homocisteína no plasma foi reduzida em média de 65%.

As composições farmacêuticas de acordo com a utilização da invenção podem ser preparadas por métodos conhecidos *per se*. Dependendo da via de administração pode-se preparar comprimidos, comprimidos vaginais, cápsulas, grânulos, hóstias, xaropes, soluções, drageias, supositórios, ampolas, etc.

Em conformidade, os veículos sólidos ou líquidos utilizados convencionalmente podem ser adicionados aos ingredientes activos. Como veículo sólido pode-se utilizar fragrâncias, agentes lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, agentes deslizantes, agentes desintegrantes, agentes para produção de comprimidos ou cápsulas, tais como estearato de magnésio, talco, metilcelulose, gelatina, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona, lactose, etc.

Como veículos líquidos pode-se utilizar e. g. tampões, conservantes, agentes para controlo da viscosidade ou pressão osmótica, emulsionantes, solubilizantes, agentes edulcorantes, tais como água, derivados de celulose, álcoois, óleos ou ésteres

oleosos, etc.

Adiante vai ser apresentada uma breve descrição da preparação de composições contendo a hormona e o composto que reduz a concentração de homocisteína no plasma.

Exemplo 6

Comprimidos contendo 1) 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 2) 0,25 mg de levonorgestrel e 0,05 mg de etinilestradiol, ou 3) 0,15 mg de desogestrel e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 4) 0,075 mg de gestodeno e 0,03 mg de etinilestradiol, ou 5) 0,25 mg de norgestinato e 0,035 mg de etinilestradiol, ou 6) 0,5 mg de diacetato de etinodiol foram triturados até um pó, e em seguida adicionou-se comprimidos contendo 1 mg ou 3 mg de ácido fólico ou 20 mg de vitamina B₆ na forma de pó. A mistura foi inserida em hóstias ou cápsulas de gelatina dura.

Exemplo 7

Cápsulas de gelatina mole contendo 500 mg de progesterona micronizada foram abertas, e comprimidos contendo 3 mg de ácido fólico ou 20 mg de vitamina B₆ foram triturados até um pó. O conteúdo oleoso dos comprimidos de progesterona foi absorvido pelo pó dos comprimidos de vitamina e a mistura foi embalada em cápsulas de gelatina dura, seladas ou empacotadas em hóstias.

Lisboa, 25 de Outubro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um ou mais agentes redutores do teor de homocisteína no plasma para o fabrico de medicamentos para a redução do risco de efeitos secundários tromboembólicos induzidos por composições contendo hormonas do tipo dos gestagénios.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o agente redutor do teor de homocisteína no plasma é seleccionado de ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaína, colina e acetilcisteína.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que é utilizado ácido fólico.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que é utilizada vitamina B₆.
5. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que o medicamento fabricado compreende, pelo menos, uma hormona do tipo dos gestagénios.
6. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que o medicamento fabricado compreende progesterona.

Lisboa, 25 de Outubro de 2007