



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 547**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/565** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 31/34** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07709154 .4**

96 Fecha de presentación : **09.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1971344**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Método para tratar un trastorno vascular agudo.**

30 Prioridad: **09.01.2006 EP 06100159**  
**09.01.2006 US 757027 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.02.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.02.2011**

73 Titular/es: **PANTARHEI BIOSCIENCE B.V.**  
**Boslaan 13**  
**3701 CH Zeist, NL**

72 Inventor/es:  
**Bennink, Herman Jan Thijmen Coelingh**

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

**ES 2 352 547 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**

Método para tratar un trastorno vascular agudo.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de un esteroide en la fabricación de una composición farmacéutica para el uso en un método para tratar un trastorno vascular agudo, por ejemplo un trastorno cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférico, dicho método comprendiendo la administración oral *ad libitum* al mamífero, a demanda, de una cantidad eficaz de un esteroide.

**Antecedentes de la invención**

La enfermedad vascular puede afectar a cualquier parte del sistema arterial. El tabaquismo, la presión sanguínea alta, la obesidad, el colesterol en sangre alto, y la diabetes son factores de riesgo para todos los tipos de enfermedad vascular.

Los trastornos cardiovasculares agudos incluyen, por ejemplo, angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto miocárdico y enfermedades que surgen de estados tromboticos en los que es activada la cascada de la coagulación.

La angina de pecho se describe típicamente como un malestar torácico subesterno que se percibe como opresión, pesadez, o presión, o una sensación de ardor. La angina de pecho resulta cuando la demanda de oxígeno miocárdico se incrementa a niveles que no se pueden satisfacer a través de un incrementado flujo sanguíneo coronario, normalmente debido a lesiones estenóticas ateroscleróticas en uno o más de los vasos coronarios epicárdicos. Por consiguiente, la angina es típicamente provocada por un esfuerzo físico excesivo o estrés emocional.

Muchos pacientes con angina estable pueden identificar actividades específicas o situaciones que suscitarán pre- visiblemente el malestar; el subir una pendiente o apresurarse son ejemplos comunes. La angina de pecho que re- cientemente ha progresado o incrementado espontáneamente en gravedad, frecuencia, o duración, en particular si está acompañada de dolor en reposo, se considera angina inestable. Los pacientes con los inicios recientes de angina, en particular si ocurre a niveles bajos de actividad o en reposo, también están incluidos en esta categoría.

La isquemia es una condición en la que un órgano o una parte del cuerpo no recibe un suministro de sangre suficiente. Cuando un órgano está privado de un suministro de sangre, se dice que está hipóxico. Un órgano se hará hipóxico incluso cuando cesa temporalmente el suministro de sangre, tal como durante un procedimiento quirúrgico o durante el bloqueo temporal de la arteria. La isquemia inicialmente da lugar a una disminución en o pérdida de la actividad contráctil. Cuando el órgano afectado es el corazón, esta condición se conoce como isquemia miocárdica. Cuando la isquemia miocárdica es de suficiente gravedad y duración, la lesión celular puede progresar a muerte celular, es decir infarto miocárdico, y posteriormente al fallo cardíaco, hipertrofia, o fallo cardíaco congestivo.

Los trastornos cerebrovasculares agudos incluyen, por ejemplo, migraña, isquemia cerebral, infarto cerebral, va- soespasmo cerebral y derrame cerebral trombotico.

La migraña es un síndrome doloroso caracterizado por dolores de cabeza unilaterales pulsatorios, náuseas, vómitos, y sensibilidad a la luz y sonido. La fisiopatología de los dolores de cabeza de migraña implica la vasoconstricción (el cierre o apriete de las arterias, que reduce el flujo sanguíneo) y la vasodilatación (la apertura de los vasos para incrementar el flujo sanguíneo). Parece que una variedad de estímulos, tales como la luz intensa, el ruido, la ansiedad, el esfuerzo excesivo, el frío, el calor, las hormonas, aditivos de los alimentos y determinados alimentos, resultan en la constricción de los vasos extracraneales. La vasoconstricción se sigue por una potente vasodilatación secuencial o de reflejo, que posteriormente se extiende a los vasos intracraneales. Es durante esta fase que un paciente siente un dolor de cabeza palpitante intenso.

El infarto cerebral es una disfunción cerebral grave inducida por la isquemia cerebral o hipoxemia. Las condiciones que pueden provocar la isquemia cerebral incluyen el derrame cerebral y embolia cerebral.

El término “vasoespasmo cerebral” se usa comúnmente para hacer referencia tanto al cuadro clínico de la apa- rición retardada de déficits neurológicos isquémicos asociados con la hemorragia subaracnoidea aneurismática (“va- soespasmo sintomático”) y el estrechamiento de los vasos cerebrales documentado por la angiografía u otros estudios (“vasoespasmo arterial o angiográfico”). El vasoespasmo arterial aparece típicamente 3 a 4 días después de la rotura y alcanza un valor máximo en incidencia y gravedad a los 7 a 10 días. La incidencia y curso del tiempo del vaso- spasmo sintomático es paralelo a aquel del vasoespasmo arterial. No obstante, mientras el 40% a 70% de pacientes tienen evidencia de estrechamiento arterial (angiografía o ultrasonido Doppler), sólo el 20% a 30% desarrollan el síndrome clínico. Los factores más importantes en determinar el efecto clínico del vasoespasmo son la gravedad y extensión del estrechamiento de los vasos. El vasoespasmo sintomático típicamente comienza 4-5 días después de la hemorragia y se caracteriza por la aparición insidiosa de confusión y un nivel decreciente de conciencia. Cuando el estrechamiento arterial es grave, estos síntomas pueden progresar a déficits neurológicos focales, infarto, coma y muerte.

## ES 2 352 547 T3

Los trastornos vasculares periféricos agudos incluyen, por ejemplo, la enfermedad arterial periférica oclusiva, enfermedad de Buerger, disfunción eréctil (impotencia) y enfermedades funcionales arteriales periféricas, tal como, la enfermedad de Raynaud, el fenómeno de Raynaud y acrocianosis.

5 La mayoría de la gente con enfermedad arterial periférica oclusiva tienen aterosclerosis, un proceso de la enfermedad en la que se acumula material graso bajo el revestimiento de la pared arterial, estrechando gradualmente la arteria. No obstante, una oclusión parcial o completa de una arteria puede resultar de otras causas, tal como un coágulo de sangre. Cuando una arteria se estrecha, las partes del cuerpo a las que sirve pueden no recibir sangre suficiente, resultando en una disminución en el suministro de oxígeno (isquemia). Dependiendo del sitio en el cuerpo  
10 afectado, la obstrucción de una arteria periférica puede producir diversos síntomas, que a veces pueden ser mortíferos tal como la obstrucción de la aorta abdominal o las arterias renales. Con el estrechamiento de la arteria de la pierna, el primer síntoma es una sensación dolorosa, dolorida, acalambante, o cansancio en los músculos de la pierna durante la actividad física; esta sensación se llama claudicación intermitente. Los músculos duelen cuando la persona camina, y el dolor progresa más rápido y es más grave cuando la persona camina rápidamente o cuesta arriba. Más comúnmente, el dolor es en la pantorrilla, pero también puede ser en el pie, muslo, cadera, o nalgas, dependiendo de la ubicación del estrechamiento. El mismo tipo de dolor por esfuerzo excesivo también es provocado por el estrechamiento de las arterias en los brazos. Algún alivio de los síntomas puede ser obtenido por la pentoxifilina, antagonistas de calcio o aspirina. No obstante, los beta-bloqueadores que son prescritos a pacientes con obstrucciones de las arterias coronarias empeoran los síntomas en pacientes con obstrucciones arteriales de la pierna o  
20 brazo.

La enfermedad de Buerger (*Thromboangiitis obliterans*) es la obstrucción por inflamación de las arterias y venas de tamaño pequeño y mediano provocada por el tabaquismo. Los síntomas de un reducido suministro de sangre a los brazos o piernas se desarrollan gradualmente, comenzando en las yemas de los dedos de las manos o pies y progresando  
25 hacia los brazos o piernas. Los pacientes pueden sentir frío, entumecimiento, hormigueo, o ardor. A menudo tienen el fenómeno Raynaud (véase abajo) y experimentan calambres musculares.

La mayor causa de la disfunción eréctil es vascular; otras categorías patógenas grandes incluyen los trastornos hormonales, el consumo de drogas, y trastornos neurológicos. Los mayores tipos de problemas vasculares que pueden resultar en disfunción eréctil son la enfermedad aterosclerótica de las arterias peniles, impedancia inadecuada del flujo de salida venal (escapes venosos), o una combinación de ambos. Con la edad y las enfermedades subyacentes (por ejemplo, aterosclerosis, hipertensión), la dilatación de los vasos sanguíneos arteriales y relajación del músculo liso decrecen, disminuyendo la cantidad de sangre que entra en el pene. Los escapes venales hacen difícil que la sangre permanezca en el pene durante la erección. Las enfermedades que aceleran la aterosclerosis (por ejemplo, diabetes, tabaquismo, hipertensión) incrementan la prevalencia de la disfunción eréctil. Sildenafil es un fármaco oral dado a  
35 conocer recientemente perteneciente a la clase de inhibidores de fosfodiesterasa. Promueve la erección potenciando el efecto del óxido nítrico en el músculo vascular liso, así incrementando el flujo sanguíneo al pene. Crea una respuesta eréctil más normal porque funciona con la excitación sexual concomitante. El fármaco se tiene que tomar 30 a 60 minutos antes del acto sexual y está contraindicado en personas que toman nitratos; causa dolores de cabeza en aproximadamente el 16% de los usuarios.

La enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud son condiciones en las que las arterias pequeñas (arteriolas), normalmente en los dedos de las manos y pies, entran en espasmo, causando que la piel se ponga pálida o un rojo poco uniforme a azul. El espasmo de las arterias pequeñas en los dedos de las manos y pies se desarrolla rápidamente, lo más a menudo desencadenado por la exposición al frío y puede durar minutos u horas. Entre el 60 y 90 por ciento de los casos de la enfermedad de Raynaud ocurren en mujeres jóvenes. Las posibles causas subyacentes de la enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud incluyen la esclerodermia, artritis reumatoide, aterosclerosis, trastornos del nervio, actividad tiroidea disminuida, lesión, y reacciones a ciertos fármacos, tal como la ergotamina y metisergida. Algunas personas con el fenómeno de Raynaud también tienen dolores de cabeza de migraña, angina variante, y alta presión sanguínea en sus pulmones (hipertensión pulmonar). Estas asociaciones sugieren que la causa de los espasmos arteriales puede ser la misma en todos estos trastornos. Cualquier cosa que estimula el sistema nervioso simpático, tal como la emoción o la exposición al frío, puede causar espasmos arteriales. Ocasionalmente, en algunos pacientes los fármacos tales como la fenoxibenzamina, metildopa, o pentoxifilina ayudan a aliviar los  
50 síntomas.

55 La acrocianosis es una coloración azul persistente, indolora tanto de las manos como, menos comúnmente, de los pies, provocada por el espasmo inexplicado de los pequeños vasos sanguíneos de la piel. El trastorno ocurre normalmente en mujeres, no necesariamente aquellas con enfermedad arterial oclusiva. Los dedos o dedos de los pies y manos o pies están constantemente fríos y azulados y sudan profusamente; se pueden hinchar.

60 Es conocido en la técnica que los pacientes que sufren de los mencionados trastornos cardiovasculares agudos, cerebrovasculares y vasculares periféricos pueden ser tratados exitosamente con agentes de vasodilatación tales como la nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, minoxidilo, papaverina HCl, isoxsuprina HCl, hidralazina, pentoxifilina y sildenafil. No obstante, el uso de estos agentes de vasodilatación está asociado con inconvenientes tales como la aparición lenta de acción y/o efectos secundarios indeseables (p. ej. dolor de cabeza, náuseas, mareos, hipotensión).

WO 03/103683 describe el uso de estetrol y derivados de estetrol para tratar o prevenir las patologías cardiovasculares tales como la hipercolesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, xantomatosis, infarto miocárdico, derrame cerebral, derrame cerebral silencioso, angina inestable, pérdida de la función cognitiva, demencia vascular y enfermedad de Alzheimer.

5

### Resumen de la invención

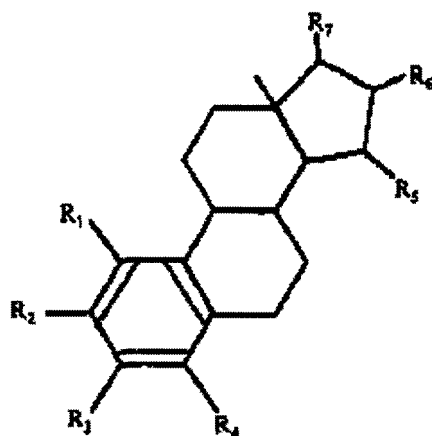
Los presentes inventores han encontrado de forma imprevista que se pueden emplear ventajosamente esteroides particulares en métodos para tratar los mencionados trastornos cardiovasculares agudos, cerebrovasculares y trastornos periféricos vasculares que emplean *ad libitum* la administración oral dentro de los 30 minutos después de que el mamífero ha comenzado a experimentar los primeros síntomas. Los esteroides que se emplean de acuerdo con la presente invención están representados por la siguiente fórmula

15

20

25

30



35 en cuya fórmula R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> es un grupo hidroxilo; y no más de 3 de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son átomos de hidrógeno.

40 Es conocido en la materia que los estrógenos, en particular 17β-estradiol, pueden tener un efecto relajante en las arterias cerebrales y coronarias como por ejemplo se demuestra *in vitro* por Ospina *et al.* (Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003 Jul; 285 (1): H241-50), Salom *et al.* (J Cereb Blood Flow Metab. 2001 Apr; 21(4):422-9) y Kalenic *et al.* (W V med J. 2000 Nov-Dec; 96(6):617-21). También se ha observado por Martin *et al.* (Headache, 2003 Apr; 43(3):309-21) que la terapia de restitución de estrógenos en mujeres médicamente ooforectomizadas, proporciona un modesto beneficio en la prevención de los dolores de cabeza de migraña. No obstante, los déficits farmacocinéticos, tal como la aparición retardada de acción y despeje rápido por el hígado, combinado con un alto riesgo de inducir una tromboembolia venosa/embolia pulmonar y hepatotoxicidad en los niveles altos requeridos de dosis, han prevenido hasta ahora el tratamiento exitoso de trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricos agudos con estrógenos administrados por vía oral, por ejemplo 17β-estradiol.

50 Sorprendentemente, se descubrió que, tras la administración oral, los esteroides según la presente invención exhiben una aparición extremadamente rápida de acción. Así, los presentes esteroides pueden ser adecuadamente (auto-)administrados por vía oral para el tratamiento instantáneo de un trastorno vascular agudo.

55 La alta eficacia de los presentes esteroides en el tratamiento de trastornos vasculares agudos se cree estar asociada con la afinidad relativamente alta de estas sustancias para el receptor α de estrógeno (REα) como en comparación con el receptor β de estrógeno (REβ).

60 Un representante típico de los presentes esteroides, el compuesto fetal natural estetrol, interactúa con los receptores de estrógeno de manera selectiva similar a aquella de los denominados Moduladores Receptivos Selectivos de Estrógeno (SERM). En vista de sus propiedades tipo-MRSE y su alta afinidad REα, a los esteroides de la presente invención se referirá como α-SERM.

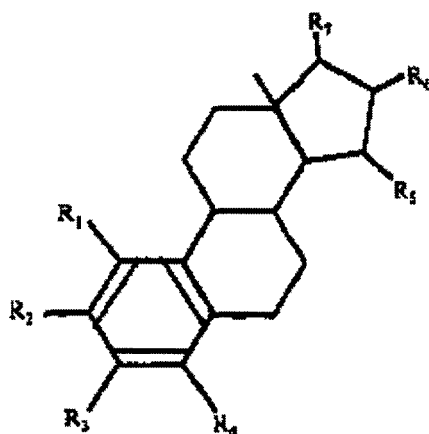
### Descripción detallada de la invención

65 Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un esteroide en la fabricación de una composición farmacéutica para el uso en un método para tratar un trastorno vascular agudo en un mamífero, dicho método com-

## ES 2 352 547 T3

prendiendo la administración oral *ad libitum* a dicho mamífero, a demanda, de una cantidad eficaz de un esteroide a dicho mamífero, dicho esteroide siendo seleccionado del grupo que consiste en:

Sustancias representadas por la siguiente fórmula



en cuya fórmula R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> es un grupo hidroxilo; no más de 3 de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son átomos de hidrógeno; precursores capaces de liberar una sustancia según la mencionada fórmula cuando se usa en el presente método, cuyos precursores son derivados de los mencionados esteroides en donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos de hidroxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo ácido carboxílico, sulfónico o sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranal; o un residuo glicosídico de cadena recta o ramificada que contiene de 1-20 unidades glicosídicas por cada residuo; y mezclas de una o más de las mencionadas sustancias y/o precursores, en donde el esteroide es administrado dentro de los 30 minutos después de que el mamífero ha comenzado a experimentar los primeros síntomas asociados con el trastorno vascular agudo.

El término “trastorno vascular agudo” se refiere a los trastornos vasculares de una naturaleza no crónica con manifestaciones repentinas de síntomas.

El término “a demanda” como se utiliza aquí significa que el esteroide es administrado tan pronto como se establece que el mamífero está experimentando, o está a punto de experimentar síntomas asociados con un trastorno vascular agudo.

El presente método no abarca el tratamiento profiláctico de los mencionados trastornos vasculares ya que los beneficios de la invención se manifiestan particularmente en el tratamiento terapéutico de estos trastornos. Las presentes sustancias de estrógeno son distintas de tanto los estrógenos sintéticos como biogénicos que son aplicados comúnmente en las formulaciones farmacéuticas, en que contienen al menos 4 grupos hidroxilo. Las presentes sustancias son particularmente especiales en que el anillo de 5 miembros en el esqueleto del esteroide comprende 3 sustituyentes de hidroxilo en vez de 0-2.

Preferiblemente, el esteroide aplicado como el componente activo en la presente composición es un denominado estrógeno biogénico, es decir un estrógeno que se origina naturalmente en el cuerpo humano, un precursor de un estrógeno biogénico o una mezcla de los mismos. Debido a que los estrógenos biogénicos están presentes naturalmente en el cuerpo del feto y de la mujer, no está previsto que ocurran efectos secundarios, particularmente no si los niveles de suero que resultan de la administración exógena de tales estrógenos no exceden sustancialmente las concentraciones que se originan naturalmente. Los esteroides de origen natural exhiben típicamente una configuración 8 $\beta$ , 9 $\alpha$ , 13 $\beta$ , 14 $\alpha$  del esqueleto del esteroide.

En una forma de realización preferida de la presente invención el esteroide contiene 4 grupos de hidroxilo. También, en la mencionada fórmula, R<sub>1</sub> representa preferiblemente un átomo de hidrógeno. En dicha fórmula preferiblemente al menos 2, más preferiblemente al menos 3 de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan un átomo de hidrógeno.

Los esteroides según la fórmula abarcan varios enantiómeros ya que los átomos de carbono que llevan los sustituyentes de hidroxilo R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son quiralmente activos. En una forma de realización preferida, el presente esteroide es 15 $\alpha$ -hidroxi sustituido. En otra forma de realización preferida la sustancia es 16 $\alpha$ -hidroxi sustituida. En una forma de realización preferida más, la sustancia es 17 $\alpha$ -hidroxi sustituida. Lo más preferiblemente los esteroides son 15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -trihidroxi sustituidos.

## ES 2 352 547 T3

En una forma de realización preferida de la presente invención R<sub>3</sub> representa un grupo de hidroxilo o un grupo alcoxi. En otra forma de realización preferida los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> representan átomos de hidrógeno, en cuyo caso, si R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son grupos hidroxilo, la sustancia es 1,3,5 (10)-estratrien-3, 15,16,17-tetrol. Un isómero preferido de la última sustancia es 1,3,5 (10)-estratrien-3, 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -tetrol (estetrol).

Ejemplos típicos de precursores que pueden ser usados adecuadamente conforme a la invención son los ésteres que pueden ser obtenidos reaccionando los grupos hidroxilo de las sustancias de estrógeno con sustancias que contienen uno o más grupos carboxi (M<sup>+</sup>-OOC-), en donde M<sup>+</sup> representa un catión de hidrógeno o (alcali)metal. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida, los precursores son derivados de las sustancias de estrógeno, en donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos de hidroxilo en dicha fórmula ha sido sustituido por -CO-R, en donde R es un radical hidrocarburo comprendiendo de 1-25 átomos de carbono. Preferiblemente R es hidrógeno, o un radical alquilo, alquenilo o arilo comprendiendo desde 1-20 átomos de carbono.

En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el presente método se utiliza para tratar un trastorno vascular agudo seleccionado del grupo que consiste en trastornos cardiovasculares agudos, trastornos cerebrovasculares agudos y trastornos vasculares periféricos agudos.

Los buenos resultados obtenidos por el presente método se considera que están asociados con las propiedades vasodilatadoras del presente esteroide. Así, en una forma de realización preferida, dicho esteroide es administrado en una cantidad eficaz para inducir la dilatación vascular en el mamífero.

El presente método es particularmente adecuado para tratar un trastorno cardiovascular agudo seleccionado del grupo que consiste en angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto miocárdico. El presente método ofrece la ventaja de que inducirá la relajación casi instantánea de las arterias coronarias, dando como resultado una disminución de la presión sanguínea, sangre incrementada (y suministro de oxígeno) al tejido miocárdico y disminuida demanda de oxígeno por los músculos cardíacos. Así, el método es particularmente adecuado para tratar la angina de pecho ya que ayudará a reestablecer el equilibrio entre la demanda de oxígeno miocárdico y el suministro de oxígeno coronario. El aumentado suministro de oxígeno coronario logrado por el presente método también es beneficioso en el tratamiento de la isquemia miocárdica aguda e infarto miocárdico resultando de dicha isquemia.

El presente método también es muy adecuado para tratar un trastorno cerebrovascular agudo seleccionado del grupo que consiste en migraña, isquemia cerebral, infarto cerebral, vasoespasma cerebral y derrame cerebral trombótico. La vasodilatación cerebral lograda por el presente método aumentará el suministro de oxígeno al cerebro y por lo tanto ayudará a minimizar los efectos adversos de la isquemia cerebral, tales como los que resultan del infarto cerebral o el vasoespasma cerebral que ocurre después de la hemorragia subaracnoidea. El presente método es particularmente adecuado para el tratamiento de la migraña, especialmente si el tratamiento se inicia antes de la fase aguda del dolor de cabeza.

Las fases de un dolor de cabeza de migraña han sido separadas en las fases del pródromo, aura y dolor de cabeza agudo doloroso. El pródromo es la fase primaria de un ataque de migraña caracterizada por una alteración del humor, energía o funciones pasivas. Esta fase puede ocurrir durante horas antes de la aparición del dolor de cabeza. Las alteraciones de humor incluyen euforia, locuacidad, apatía no provocada, depresión, inercia, somnolencia, irritabilidad, bostezo repetitivo, agresión y una elevada sensibilidad a varios niveles de sonido (sonofobia). Las náuseas y vómitos, al igual que parestesias en las extremidades, también pueden acompañar a estos síntomas. El aura o segunda fase se ha definido por la aparición del miedo a la luz (fotofobia) y molestias visuales inducidas por una reducción del flujo sanguíneo cerebral debido al vasoespasma. La fase de dolor de cabeza es vascular con distensión y una incrementada pulsación de las arterias craneales. La incrementada permeabilidad vascular está asociada con la liberación de péptidos, especialmente la bradiquinina y sustancia P, al igual que moléculas tales como histamina y serotonina, que causan el dolor local cuando alcanza las terminaciones nerviosas perivasculares.

El presente método también puede ser usado ventajosamente en el tratamiento de un trastorno periférico vascular agudo, particularmente un trastorno periférico vascular agudo seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad arterial periférica oclusiva, enfermedad de Buerger, disfunción eréctil, enfermedad de Raynaud, fenómeno de Raynaud y acrocianosis.

Las ventajas del presente método son más pronunciadas si el esteroide es administrado por vía oral dentro de los 15 minutos después de que el mamífero ha comenzado a experimentar los primeros síntomas asociados al trastorno vascular agudo. La rápida aparición de la acción del presente esteroide facilita una supresión/inhibición rápida de los indeseables síntomas y consecuencias de los mencionados trastornos vasculares. Contrarrestando pronto estos efectos negativos, la intensidad de los consiguientes síntomas (p. ej. dolor de cabeza de migraña o dolor en el pecho) puede ser suprimida eficazmente y el daño al tejido (infarto y/o daño de reperfusión isquémica) puede ser minimizado.

El método según la invención es particularmente adecuado para tratar un mamífero que sufre de síntomas agudos asociados a la vasoconstricción u oclusión vascular. Tanto la vasoconstricción como la oclusión vascular resultarán en una presión sanguínea elevada, suministro de oxígeno limitado y elevada demanda de oxígeno por los músculos cardíacos. Como se explica anteriormente, la vasodilatación inducida por el presente método, contrarrestará estos efectos negativos de la vasoconstricción u oclusión vascular. El presente método es particularmente adecuado para

## ES 2 352 547 T3

tratar la vasoconstricción aguda en el cerebro o la sensación de insalubridad provocada por la vasoconstricción en el cerebro. Para derivar los beneficios completos del presente método, es aconsejable que el esteroide sea administrado dentro de los 30 minutos después de que el mamífero ha comenzado a experimentar los primeros síntomas asociados a la vasoconstricción.

Como se explica anteriormente, la presente invención no abarca el tratamiento profiláctico de los trastornos vasculares agudos. En cambio, el presente método emplea la administración a demanda del esteroide. Así, típicamente el método no comprende la administración del esteroide conforme a un predeterminado protocolo, por ejemplo la administración a intervalos regulares.

El presente método puede ser empleado ventajosamente en el tratamiento de los seres humanos, ganado, ovejas, cerdos, cabras, caballos al igual que animales domésticos tales como perros y gatos. De la forma más preferible el presente método se emplea en seres humanos. En una forma de realización particularmente preferida, el presente método se emplea en sujetos humanos varones.

El presente método ofrece la importante ventaja de que permite a los sujetos tratarse a sí mismos, auto-administrando el esteroide por vía oral tan pronto como surge la necesidad.

Así, el método comprende la auto-administración *ad lib* (*ad libitum*) del esteroide.

Se pueden obtener buenos resultados con el presente método si el esteroide es administrado por vía oral en una cantidad de menos de 10 mg por cada kg de peso corporal, preferiblemente de menos de 5 mg por cada kg de peso corporal, más preferiblemente de menos de 2.5 mg por cada kg de peso corporal. A fin de lograr un impacto significativo de la administración del presente esteroide, es aconsejable administrar por vía oral una cantidad de al menos 2.5  $\mu\text{g}$  por cada kg de peso corporal. Preferiblemente, la cantidad administrada por vía oral es de al menos 5  $\mu\text{g}$  por cada kg de peso corporal. Más preferiblemente, la cantidad administrada por vía oral es al menos 10  $\mu\text{g}$  por cada kg de peso corporal.

En el presente método, particularmente cuando se usa en los seres humanos, el esteroide es administrado normalmente en una dosis media de al menos 0.125 mg, preferiblemente de al menos 0.25 mg y más preferiblemente de al menos 0.5 mg. La dosis máxima se mantiene normalmente por debajo de 500 mg, preferiblemente por debajo de 250 mg y más preferiblemente por debajo de 125 mg.

En el presente método, el esteroide es administrado preferiblemente en una cantidad efectiva para lograr una concentración de suero sanguíneo de al menos 150 nanogramos por cada litro, más preferiblemente de al menos 300 nanogramos por cada litro, de la forma más preferible de al menos 600 nanogramos por cada litro. Generalmente, la resultante concentración de suero en sangre del esteroide no excederá 1200  $\mu\text{g}$  por cada litro, preferiblemente no excederá 600  $\mu\text{g}$  por cada litro, más preferiblemente no excederá 300  $\mu\text{g}$  por cada litro.

En una forma de realización específica, el esteroide de la presente invención es administrado en combinación con uno o más agentes vasoactivos en el tratamiento de pacientes que sufren de trastornos cardiovasculares agudos, cerebrovasculares o vasculares periféricos. La administración del esteroide de la presente invención en combinación con uno o más agentes vasoactivos puede mejorar la eficacia del tratamiento. Además, tal combinación puede generar efectos secundarios menores o menos pronunciados. Los agentes vasoactivos para el uso en el tratamiento oral de los trastornos cardiovascular agudos, cerebrovasculares o vasculares periféricos pueden ser adecuadamente: (1) un vasodilatador directo (p. ej. nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nitroprusiato, minoxidilo, papaverina HCl, isoxsuprina HCl, hidralazina), (2) un agente antiplaquetario (p. ej. aspirina, clopidrogel, dipiridamol, ticlodipina), (3) un trombolítico (p. ej. alteplasa tPA, anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa), (4) un anticoagulante (p. ej. heparina, heparinas de peso molecular bajo, warfarina), (5) un agente antiarrítmico (p. ej. adenosina, amiodarona, disopiramida, flecainida, ibutilida, lidocaína, procainamida, sotalol), (6) un agente  $\alpha$ -adrenérgico (p. ej. prazosina, indoramina, metildopa), (7) un agente  $\beta$ -adrenérgico (p. ej. atenolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, propranolol), (8) un agente antilipémico (p. ej. clofibrato, lovastatina, pravastatina, simvastatina), (9) un agente de bloqueo del canal de calcio (p. ej. amlodipina, felodipina, nimodipina, verapamilo), (10) un agente anticolinérgico (p. ej. atropina), (11) un agente hipotensivo (p. ej. fenoxibenzamina), (12) un inhibidor del sistema de renina-angiotensina (p. ej. captopril, enalapril, lisinopril, losartán), (13) un agente inotópico (p. ej. dobutamina, dopamina), (14) un diurético (p. ej. aldactona, clorotiazida, furosemida), (15) un analgésico (p. ej. morfina, diamorfina), (16) un antagonista del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa (p. ej. abciximab), (17) un inhibidor de la fosfodiesterasa (p. ej. pentoxifilina, sildenafil), (18) un vasopresor (p. ej. 1 adrenalina) y/o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización preferida de la invención el presente método comprende la coadministración de un progestógeno, particularmente si el método es empleado en el tratamiento de mamíferos hembra. A fin de contrarrestar cualquier efecto negativo potencial de la administración de estrógeno sin oposición en el presente método, se prefiere coadministrar un componente progestogénico por vía oral para inhibir la estimulación de estrógeno del endometrio o para administrar un componente progestogénico al menos durante un periodo de diez días al menos cada tres meses. Alternativamente; la administración intrauterina de un progestógeno (p. ej. un dispositivo intrauterino de liberación de progestógeno) puede ser usado adecuadamente para contrarrestar cualquier efecto negativo potencial de la administración de estrógeno sin oposición en el presente método.

## ES 2 352 547 T3

En otra forma de realización específica más, el esteroide de la presente invención es administrado por vía oral en combinación con un agonista 5-HT<sub>1</sub> en el tratamiento de pacientes que sufren de migraña. La administración del esteroide de la presente invención en combinación con un agonista 5-HT<sub>1</sub> (p. ej. sumatriptano, rizatriptano, almotriptano, naratriptano, zolmitriptano, frovatriptano, eletriptano) puede realzar la eficacia del tratamiento. Además, tal combinación puede generar efectos secundarios menores o menos pronunciados.

El presente esteroide puede ser administrado adecuadamente en cualquier forma de formulación farmacéutica conocida en la técnica. La fórmula farmacéutica puede ser una forma sólida o semi-sólida de dosificación tal como pastillas, cápsulas, sobres, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos al igual que formas de dosificación fluidas tal como soluciones, emulsiones y suspensiones.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- a. al menos 0.05 mg del presente esteroide;
- b. al menos 0.01 mg de un vasodilatador directo, preferiblemente un vasodilatador directo seleccionado del grupo que consiste en nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nitroprusiato, minoxidilo, papaverina, isoxsuprina e hidralazina; y
- c. excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). La administración combinada del esteroide y un vasodilatador directo es particularmente ventajosa en el tratamiento de trastornos cardiovasculares agudos.

Aunque es factible combinar el esteroide y el vasodilatador directo en una única formulación farmacéutica, puede ser ventajoso incorporarlas en unidades de dosificación separadas diseñadas para los diferentes modos de administración. En particular, puede ser ventajoso proporcionar el esteroide en una unidad de dosificación oral y proporcionar el vasodilatador directo en la forma de una unidad de dosificación sublingual o transdérmica. Por consiguiente, una forma de realización de la invención concierne un equipo farmacéutico comprendiendo una o más unidades de dosificación orales que contienen al menos 0.05 mg del presente esteroide y un(os) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s); y una o más unidades de dosificación sublinguales o transdérmicas que contienen al menos 0.01 mg de un vasodilatador directo; y un(os) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

Un aspecto más de la invención concierne una composición farmacéutica que contiene:

- a. al menos 0.05 mg del presente esteroide;
- b. al menos 0.01 mg de un agonista 5-HT, preferiblemente un agonista 5-HT<sub>1</sub> seleccionado del grupo que consiste en sumatriptano, rizatriptano, almotriptano, naratriptano, zolmitriptano, frovatriptano y eletriptano; y
- c. excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las formulaciones que contienen el esteroide en combinación con un agonista 5-HT<sub>1</sub> producen resultados excepcionalmente favorables en el tratamiento de trastornos cerebrovasculares agudos, especialmente la migraña.

Otro aspecto más de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- a. al menos 0.05 mg del presente esteroide;
- b. al menos 0.01 mg de un inhibidor de fosfodiesterasa, preferiblemente un inhibidor de fosfodiesterasa seleccionado del grupo que consiste en pentoxifilina y sildenafil; y
- c. excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las formulaciones que contienen esta combinación particular de principios activos producen resultados excepcionalmente buenos en el tratamiento de la disfunción eréctil.

La presente invención también abarca un sistema de administración de fármacos que comprende una composición farmacéutica tal como se define anteriormente, dicho sistema de administración de fármacos siendo seleccionado del grupo que consiste en una unidad de dosificación oral y un supositorio. Lo más preferiblemente, el sistema de entrega de fármacos es una unidad de dosificación oral.

Ejemplos de unidades de dosificación oral que se pueden utilizar conforme a la presente invención incluyen formas de dosificación sólidas o semi-sólidas tales como comprimidos, cápsulas, sobres, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. El término "forma de dosificación sólida o semi-sólida" también abarca cápsulas que contienen un líquido, por ejemplo un aceite, en el que el presente esteroide está disuelto o dispersado. Las pastillas y formas de dosificación sólida y semi-sólidas pueden contener adecuadamente materiales tales como ligantes (p. ej. celulosa de hidroxipropilmetilo, pirrolidina de polivinilo, otros materiales celulósicos y almidón), diluyentes (p. ej. lactosa y otros azúcares, almidón, fosfato dicálcico y materiales celulósicos), agentes desintegrantes (p. ej. polímeros de almidón y materiales celulósicos) y agentes lubricantes (p. ej., estearatos y talco).

La invención es ilustrada adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

5 Un estudio de doble ciego, aleatorizado controlado por placebo de dosis individuales, fue realizado para determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de 1, 10 y 100 mgs de estetrol administrado por vía oral en voluntarias postmenopáusicas saludables (la menopausia definida como  $\geq 12$  meses de amenorrea o seis meses de amenorrea con niveles de suero FSH  $\geq 40$  UI/L y suero  $E_2 < 73$  pmol/L), un índice de masa corporal de 18-30 kg/m<sup>2</sup>, no fumadora, de buena salud física y mental según juzga el investigador y determinado por historial médico, examen físico, laboratorio clínico, constantes vitales y registro de ECG). En cada grupo de dosis, seis sujetos recibieron tratamiento de estetrol y dos sujetos recibieron placebo.

15 La medicación de estetrol y placebo fue formulada como una solución (propilenglicol/mezcla de agua) y fue entregada en botellas por separado para cada voluntario. Las botellas contenían 1 mg o 10 mg de estetrol por cada 50 ml para los sujetos de los grupos que recibieron 1 mg o 10 mg de estetrol y 100 mg por cada 200 ml para el grupo que recibió 100 mg de estetrol.

20 El cribado tuvo lugar dentro de las dos semanas antes de la administración del fármaco de investigación. Durante y después de la administración del fármaco, los sujetos fueron admitidos a una unidad de farmacología clínica durante aproximadamente 60 horas para una monitorización de seguridad intensiva. La seguridad y tolerabilidad fueron documentadas por la monitorización de los eventos (serios) adversos, exámenes físicos incluyendo las constantes vitales, y pruebas de laboratorio de seguridad (hematología, bioquímica, urinalisis). Muestras de sangre frecuentes (dentro de la gama de 15 minutos a 168 horas) fueron realizados para valorar la concentración de plasma de estetrol y los variables farmacocinéticos. Para esto, las muestras de plasma fueron sometidas a la extracción líquido-líquido (hexano y éter dietílico) y sometidas adicionalmente a análisis HPLC (Perkin Elmer 200) y espectrometría de masas en tándem usando un espectrómetro de masas en tándem PE sciex 4000 y interfaz APCI. Con cada lote de muestra, fue registrada una curva de calibración con 6 calibradores. La curva de calibración fue calculada usando la regresión lineal (coeficiente de correlación  $> 0.98$ ), que permitió la cuantificación de las concentraciones de plasma de estetrol.

30 La evaluación de la seguridad y tolerabilidad de estetrol en dosis orales unitarias de 1, 10 y 100 mg demostraron un perfil de fármaco seguro y bien tolerado. La incidencia de eventos adversos fue similar en frecuencia y en naturaleza en la medicación placebo y de esterol de 1, 10 y 100 mg. Ningunos eventos adversos severos o serios fueron informados. Además, no se observaron ningunos cambios clínicamente significantes en las constantes vitales, hematología, bioquímica o urinalisis en referencia al uso de la medicación del estudio.

35 El perfil farmacocinético del estetrol después de la dosificación oral fue muy consistente dentro de cada grupo de dosis y a través de la gama de dosis evaluada, demostrando una buena absorción gastrointestinal y una baja variabilidad inter-sujeto. Gráficos de la concentración en plasma de estetrol como una función de tiempo mostraron un incremento muy pronunciado que se inicia directamente después de la ingestión del fármaco. Concentraciones máximas de plasma fueron observadas a los 15 minutos posteriores a la dosificación en el grupo de dosis oral de 1 mg, entre los 15 minutos y 30 minutos posteriores a la dosificación en el grupo de dosis oral de 10 mg y entre los 15 minutos y 1 hora posterior a la dosificación en el grupo de 100 mg. Los valores  $C_{max}$  después de la dosificación oral de estetrol de 1 mg osciló entre 0.39 y 1.2 ng/ml (medio de 0.52 ng/ml), después de la dosificación de estetrol oral de 10 mg de entre 5.4 y 11.6 ng/ml (medio de 9.4 ng/ml) y después de la dosificación de esterol oral de 100 mg de entre 119 y 213 ng/ml (medio de 148 ng/ml).

50 La absorción de estetrol fue extremadamente rápida y seguida por la redistribución a tejidos extravasculares, después de lo cual la reabsorción al flujo sanguíneo fue evidente durante las primeras 18 horas después de la ingesta oral. Posteriormente, una fase lenta de eliminación final de estetrol comenzó aproximadamente 24 horas después de la dosificación y durante la cual, el estetrol fue eliminado con una vida media terminal de aproximadamente 28 horas.

55 Estos datos demuestran convincentemente que la administración de estetrol a una dosis oral individual produce un perfil extremadamente favorable en el que combina la rápida absorción y la cinética de la eliminación lenta. Así, el estetrol es adecuado idealmente para la aplicación terapéutica a demanda en el tratamiento de trastornos vasculares agudos donde se requiere una rápida aparición de acción y actividad sostenida.

### Ejemplo 2

60 El estetrol como se describe en esta invención puede ser procesado de la manera usual para la preparación de fármacos administrados por vía oral, por ejemplo para pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones, o soluciones. Los fármacos de la invención pueden ser usados para tratar trastornos cardiovasculares agudos tales como la angina de pecho inducida por la enfermedad de la arteria coronaria.

65 Un ensayo clínico se lleva a cabo con la administración de una dosis individual, a demanda de estetrol oral de 100 mg en sujetos que sufren de angina de pecho documentada y se compara con el tratamiento placebo. Adicionalmente, a los pacientes en este ensayo se les ofrece usar su medicación a demanda estándar, por ejemplo la nitroglicerina. Cien pacientes, varones y hembras, con un diagnóstico de angina de pecho inducida por enfermedad de la arteria coronaria, substanciada por pruebas dinámicas positivas de isquemia miocárdica, participan en el ensayo clínico. Los pacientes

## ES 2 352 547 T3

son seleccionados según el siguiente criterio de inclusión (I) y exclusión (e): pacientes con un diagnóstico claro de angina de pecho, (I) pacientes que tienen ataques de dolor de pecho más de dos veces a la semana (I). Los pacientes con infarto miocárdico activo u otra enfermedad coronaria cardiopulmonar, tal como psiconeurosis severa, síndrome menopáusico y dolor de pecho provocado por espondilopatía cervical (e), pacientes de angina de pecho combinada con hipertensión (presión sanguínea >24/14.87 Kpa) (e), pacientes con deficiencia de la función cardiopulmonar severa, arritmia severa, hígado y función renal anormal y/o enfermedad hematopoyética (e), mujeres lactantes y pacientes con un conocido historial de enfermedad alérgica (e), pacientes menores de 18 o mayores de 70 (e).

El estándar diagnóstico para la severidad de la angina de pecho se usa para describir las características del punto de partida del paciente y posteriormente monitorizar la eficacia del tratamiento (vea abajo). *Grado bajo*: ataque de angina de pecho típico, que normalmente dura unos minutos y ocurre 1-3 veces al día. El ataque no es severo, pero a veces el paciente necesita tomar nitroglicerina.

*Grado medio*: el ataque de angina ocurre más de 3 veces todos los días y dura de varios a diez minutos cada vez. El dolor es más severo que aquel del ataque de grado bajo y el paciente generalmente necesita nitroglicerina sublingual. *Grado alto*: El ataque de angina ocurre frecuentemente a diario. Dura más tiempo y más seriamente. La vida rutinaria se ve afectada. El paciente necesita usar nitroglicerina frecuentemente.

El estándar diagnóstico para los tipos de angina de pecho se usa para describir las características del punto de partida y clasificar los tipos de paciente.

*Angina de pecho inducida por el esfuerzo*: El ataque de dolor de pecho transitorio es provocado típicamente por el esfuerzo u otras condiciones que incrementan la demanda de oxígeno miocárdico. El dolor normalmente desaparece rápidamente después del descanso o administración de nitroglicerina sublingual.

*Angina de pecho espontánea*: el ataque de dolor de pecho no está obviamente relacionado al incremento de consumo de oxígeno miocárdico. Comparado con la angina de pecho inducida por el cansancio, el dolor dura más tiempo y es más severo. No puede ser fácilmente aliviado por nitroglicerina.

*Angina de pecho mezclada*: la angina de pecho espontánea puede venir con la angina de pecho inducida por el cansancio y está clasificada como angina de pecho mezclada.

Después de establecer las características del punto de partida, los pacientes son aleatorizados por edad, sexo, duración de la afección, tipo y gravedad de la angina de pecho para recibir tratamiento a demanda de estetrol oral con 100 mg por cada dosis (n=50) o tratamiento oral con medicación de placebo (n=50). Los sujetos son instruidos en el uso de la medicación del fármaco de investigación, que se toma preferentemente instantáneamente en el momento cuando aparecen los primeros indicios de la angina de pecho. Adicionalmente, a los sujetos se les ofrece elegir la nitroglicerina como un modo alternativo de medicación a demanda. A los pacientes se les pide guardar un registro diario manifestando el número de ataques, severidad de los ataques, duración de los ataques y uso de la medicación (fármaco investigacional o nitroglicerina) durante el periodo de estudio íntegro de 4 semanas. Los que abandonan por incumplimiento son sustituidos si no toman la medicación como se prescribe o si las hojas de registro son rellenas de forma incompleta.

Para pacientes en la rama de estetrol del estudio no se observaron ningunos efectos secundarios obvios durante el periodo del ensayo clínico, difiriendo significativamente de los pacientes que toman la medicación de placebo. El uso de nitroglicerina en la rama de estetrol del estudio es significativamente inferior que en la rama de placebo del estudio. Los pacientes manifiestan alivio de los síntomas de la angina de pecho después de tomar la medicación de estetrol y son menos propensos que los pacientes que reciben el placebo, a cambiar de la medicación del fármaco de investigación a la nitroglicerina. En general, los pacientes en la rama de estetrol manifiestan estadísticamente más mejora en la tolerancia al ejercicio, habilidad para extender la duración del paseo y calidad de vida. De manera interesante, los pacientes que toman medicación de estetrol manifiestan que el uso concomitante de estetrol y nitroglicerina les proporcionó un descenso más rápido de los síntomas de angina de pecho, particularmente durante los ataques severos, que el uso de sólo estetrol o nitroglicerina.

Se concluye que la medicación a demanda de estetrol es segura y eficaz en el tratamiento de angina de pecho debida a la enfermedad de la arteria coronaria. Además, se concluye que la combinación de medicación a demanda de estetrol con medicación convencional, por ejemplo nitroglicerina, actúa sinérgicamente en el alivio de los síntomas (severos) de la angina de pecho.

### Ejemplo 3

Un estudio clínico de doble ciego de placebo controlado de múltiple ataque se lleva a cabo con la administración oral de la dosis individual de estetrol a demanda en voluntarios adultos (20 mujeres y 20 varones) cada uno de los cuales busca el alivio de la migraña.

Los sujetos participantes muestran un historial de al menos 1 año de migrañas tal y como se define por el International Headache Society Criteria (IHS; Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988, Cephalalgia 8 (Supl. 7):19-28) y manifiestan migrañas de ocurrencia regular con episodios de dolor, fotofobia y náuseas.

seas. Cada participante recibe medicación cegada en dos botellas etiquetadas de manera diferente, llenas de pastillas. Una botella comprende pastillas que contienen 100 mg de estetrol, mientras que la otra botella contiene pastillas idénticas de placebo. A los participantes se les permite elegir de qué botella quieren ingerir oralmente una pastilla en el momento que los primeros síntomas de un ataque de migraña se hacen aparentes. A los pacientes se les pide que guarden registros diarios manifestando el número de ataques de migraña, la severidad de los ataques, duración de los ataques y uso de la medicación (botella 1 o botella 2) durante el periodo de estudio íntegro de 2 meses. Los pacientes son retirados del estudio y son sustituidos si no toman la medicación como se les prescribe o si las hojas de registro están rellenas de forma incompleta.

No se observan ningunos efectos secundarios aparentes durante el periodo del ensayo clínico que estén directamente relacionados con la medicación del fármaco de investigación. Se observa que durante el estudio los participantes usan significativamente más pastillas que contienen estetrol, que pastillas de placebo. Además, el análisis de los datos muestra que los participantes que están usando pastillas que contienen estetrol manifiestan menos dolor de cabeza y un alivio más rápido de los síntomas de la migraña de lo que ellos mismos manifestaron en el punto de partida para el uso de medicación analgésica y/o de tipo triptano.

Se concluye que la medicación de estetrol a demanda como se describe en esta invención es segura y eficaz para tratar la migraña.

#### Ejemplo 4

Una mujer adulta con un historial establecido de sufrir ataques de migraña se queja de un ataque de migraña que consiste en el típico dolor de cabeza de migraña, náuseas y sensibilidad a la luz y el sonido. Es dosificada con una pastilla oral individual que contiene 10 mg de sumatriptan y 100 mg de estetrol. Sus síntomas comienzan a disminuir dentro de los 30 minutos. Después de dos horas está completamente libre de síntomas y no tiene ninguna recaída durante las siguientes 48 horas. Su dolor se alivia más rápidamente y con un alivio ininterrumpido más largo que cuando toma sólo sumatriptano en una dosis oral de 10 mg. Experimenta menos reacciones adversas al fármaco sumatriptano de lo que manifiesta haber experimentado previamente con dosis recomendadas de sumatriptano de 25-100 mg, con particular referencia a la astenia y sofoco.

#### Ejemplo 5

Un varón adulto exhibe el mismo historial e indicación como en el ejemplo 4. El tratamiento es por medio de una pastilla oral individual que contiene 10 mg de sumatriptano y 50 mg de estetrol. Se obtiene el mismo resultado que en el ejemplo 4.

#### Ejemplo 6

En contraste con los sujetos que sufren de disfunción eréctil debido a la insuficiencia hormonal y quienes pueden ser tratados adecuadamente con terapia de sustitución andrógena, no hay ningún tal tratamiento estándar actual para superar la impotencia en hombres con déficits vasculares. Una actual opción de tratamiento abarca la administración oral de sildenafil. No obstante, sildenafil está contraindicado en sujetos alérgicos al sildenafil, o que debido a problemas vasculares, están siendo tratados concurrentemente con una medicina de nitrato (p. ej. nitroglicerina, un nitrato transdérmico, nitrato de isosorbida), o un antiinfeccioso tal como la eritromicina, quetoconazol, itraconazol, o rifampicina. Otros tratamientos no orales y no esteroides para la disfunción eréctil incluyen el uso de inyecciones intracarvernosas que consisten en la inyección directa de fármacos vasodilatadores, p. ej. inyecciones con papaverina, o fentolamina en la corpora cavernosa del pene (Campbell's Urology, ed. W.B. Saunders Company, 6<sup>sup</sup>.th Edition, Volume III, 3055-3057). Aunque la inyección intracarvernosa es eficaz y está científicamente aprobada, tiene serias desventajas relacionadas principalmente con la forma (inyección) al igual que la vía de administración (intracarvernosa).

Como un nuevo método de dosis individual, la administración oral de estetrol a demanda es evaluada para tratar la disfunción eréctil y comparada con el tratamiento de placebo. Un ensayo clínico es realizado en 20 sujetos, que experimentan disfunción eréctil debida principalmente a causas vasculares y en quienes la inyección intracarvernosa tanto de papaverina como de fentolamina ha demostrado ser previamente exitosa en restaurar la función eréctil. Diez sujetos reciben medicación de estetrol (100 mg por cada dosis) y 10 sujetos reciben medicación de placebo en este estudio fuera de clínica.

Sujetos con síntomas leves, moderados al igual que severos de disfunción eréctil son instruidos en el uso de la medicación del fármaco de investigación, que es tomado preferentemente de 15 minutos a 2 horas antes de la actividad sexual. Al principio de la prueba, se les pidió a los sujetos rellenar un test de funcionamiento sexual de punto de partida (TFS). El TFS se usa como el criterio de valoración primario, ya que este es un cuestionario autoadministrado y diseñado para medir los cambios en la función sexual (Smith *et al.*, 2002, British J. Psych., 181:49-55). Pide preguntas detalladas sobre la libido, excitación (erección), masturbación, orgasmo y eyaculación. Está diseñado de tal manera que las puntuaciones altas indican una mayor disfunción. Típicamente las puntuaciones de control totalmente normales son de menos de 14 y los pacientes que son disfuncionales sexualmente muestran puntuaciones totales de más de 18 (Smith *et al.*, 2002, British J. Psych., 181:49-55).

## ES 2 352 547 T3

5 Durante el estudio el estetrol es bien tolerado. Al final del periodo de estudio a las 4 semanas, las respuestas del sujeto a preguntas de la encuesta de TFS son comparadas con las respuestas del TFS del punto de partida. Para las variables por separado del TFS, se hace una comparación de aquellos sujetos que inicialmente muestran una puntuación del punto de partida mala. Entonces los resultados son agrupados y expresados como el porcentaje de sujetos con una mejora. La administración de dosis individuales a demanda de estetrol resulta en un mayor porcentaje de sujetos que muestran una mejora en la habilidad para desarrollar y mantener erecciones en comparación con los sujetos que reciben el tratamiento de placebo. También más sujetos informan de una mejora en la satisfacción con su vida sexual en general cuando toman estetrol en comparación con la medicación de placebo.

10 Estos resultados demuestran un desenlace farmacológico positivo del estetrol en el tratamiento de hombres que sufren de disfunción eréctil. Los resultados demuestran además la rápida aparición de acción del estetrol administrado por vía oral y un perfil de efectos secundarios favorables. La administración oral de estetrol representa por lo tanto una modalidad de tratamiento eficaz con ventajas sobre las actuales clases de fármacos en el tratamiento de la disfunción eréctil.

15 Ejemplo 7

20 Preparación de 100 cápsulas, que contienen 100 mg de estetrol y 25 mg de citrato de sildenafil por cada cápsula: 10.0 gramos de estetrol y 2.5 gramos de citrato de sildenafil son mezclados. La resultante mezcla de polvo se transfiere a un vaso de precipitación con indicación de volumen. El volumen se ajusta a 46.5 ml con Primogel® (glicolato de almidón sódico). Posteriormente, la mezcla de polvo se rellena en 100 cápsulas de gelatina dura de dos piezas (Capsugel® 1).

### 25 Referencias citadas en la descripción

*Esta lista de referencias citada por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se haya tomado esmero en recopilar las referencias, la OEP no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.*

### 30 Documentos de patente citados en la descripción

- WO 03103683 A [0018]

### 35 Documentos distintos de patentes citados en la descripción

- Ospina *et al.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, vol. 285, no. 1. 241-50 [0020]
- Salom *et al.* *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2001, vol. 21, no. 4. 422-9 [0020]
- Kalenic *et al.* *W V Med J.*, 2000, vol. 96, no. 6. 617-21 [0020]
- Martin *et al.* *Headache*, 2003, vol. 43, no. 3. 309-21 [0020]
- Campell's Urology vol. III, 3055-3057 [0080]
- Smith *et al.* *British J. Psych.*, 2002, vol. 181, 49-55 [0082] [0082]

50

55

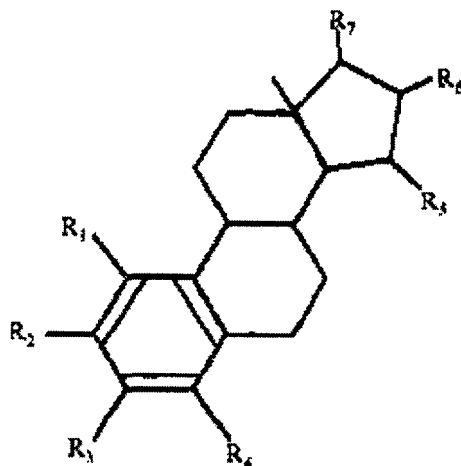
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un esteroide en la fabricación de una composición farmacéutica para el uso en un método para tratar un trastorno vascular agudo en un mamífero, dicho método comprendiendo la administración oral *ad libitum* a dicho mamífero, a demanda, de una cantidad eficaz del esteroide al mamífero, dicho esteroide siendo seleccionado del grupo que consiste en:

sustancias representadas por la siguiente fórmula



en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  independientemente son un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; cada uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  es un grupo hidroxilo; no más de 3 de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  son átomos de hidrógeno; precursores capaces de liberar una sustancia según la mencionada fórmula cuando se usa en el presente método, cuyos precursores son derivados de los mencionados esteroides en donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos de hidroxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo ácido carboxílico, sulfónico o sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranal; o un residuo glicosídico de cadena recta o ramificada que contiene 1-20 unidades glicosídicas por cada residuo; y mezclas de una o más de las mencionadas sustancias y/o precursores, en donde el esteroide es administrado dentro de los 30 minutos después de que el mamífero ha comenzado a experimentar los primeros síntomas asociados con el trastorno vascular agudo.

2. Uso según la reivindicación 1, en donde  $R_3$  representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi.

3. Uso según la reivindicación 1 o 2, en donde al menos 3 de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan átomos de hidrógeno.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el trastorno vascular agudo es seleccionado del grupo que consiste en trastornos cardiovasculares agudos, trastornos cerebrovasculares agudos y trastornos vasculares periféricos agudos.

5. Uso según la reivindicación 4, en donde el trastorno cardiovascular agudo es angina de pecho.

6. Uso según la reivindicación 4, en donde el trastorno cerebrovascular es migraña.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el esteroide es administrado dentro de los 15 minutos después de que el mamífero ha comenzado a experimentar los primeros síntomas asociados al trastorno vascular agudo.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el método no comprende la administración del esteroide en intervalos regulares.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el esteroide es administrado en una dosificación de al menos 2.5  $\mu\text{g}$  por cada kg de peso corporal, preferiblemente de al menos 5  $\mu\text{g}$  por cada kg de peso corporal.

10. Composición farmacéutica que contiene:

a. al menos 0.05 mg de un esteroide como se define en la reivindicación 1;

## ES 2 352 547 T3

b. al menos 0.01 mg de un vasodilatador directo, preferiblemente un vasodilatador directo seleccionado del grupo que consiste en nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nitroprusiato, minoxidilo, papaverina, isoxsuprina e hidralazina; y

5 c. excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

11. Composición farmacéutica que contiene:

a. al menos 0.05 mg de un esteroide como se define en la reivindicación 1;

10

b. al menos 0.01 mg de un agonista 5-HT<sub>1</sub>, preferiblemente un agonista 5-HT<sub>1</sub> seleccionado del grupo que consiste en sumatriptano, rizatriptano, almotriptano, naratriptano, zolmitriptano, frovatriptano y eletriptano; y

15

c. excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

12. Composición farmacéutica que contiene:

a. al menos 0.05 mg de un esteroide como se define en la reivindicación 1;

20

b. al menos 0.01 mg de un inhibidor de la fosfodiesterasa, preferiblemente un inhibidor de la fosfodiesterasa seleccionado del grupo que consiste en pentoxifilina y sildenafil; y

25

c. excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

13. Sistema de entrega de fármacos que comprende una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10-12, dicho sistema de entrega de fármacos siendo entregado por vía oral.

30

14. Equipo farmacéutico que comprende una o más unidades de dosificación oral que contiene al menos 0.05 mg del esteroide como se define en la reivindicación 1 y un(os) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s); y una o más unidades de dosificación sublinguales o transdérmicas que contienen al menos 0.01 mg de un vasodilatador directo, preferiblemente un vasodilatador directo seleccionado del grupo que consiste en nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nitroprusiato, minoxidilo, papaverina, isoxsuprina e hidralazina; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

40

45

50

55

60

65