



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 276**

51 Int. Cl.:
A61K 31/138 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99959457 .5**
86 Fecha de presentación : **08.12.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1137408**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2001**

54 Título: **Agente para bajar los niveles de endotelina.**

30 Prioridad: **09.12.1998 GB 9827121**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **ORION CORPORATION**
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es: **Ylikorkala, Olavi;**
Metsä-Heikkilä, Merja;
Hietanen, Päivi y
Ellmen, Juha

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 284 276 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

Agente para bajar los niveles de endotelina.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se relaciona con un nuevo uso médico del toremifeno ó una mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo, para bajar los niveles de endotelina-1 en mamíferos y para la prevención ó tratamiento de las enfermedades mediadas por la endotelina.

10 Base de la invención

La endotelina-1 (ET-1) es un péptido de 21 aminoácidos producido por células endoteliales en respuesta a una variedad de señales químicas y mecánicas. Tiene una poderosa actividad vasoconstrictora y broncoconstrictora y ejerce múltiples efectos biológicos. En contraste, se sabe que otro mediador derivado del endotelio, óxido nítrico NO, es un potente factor vasorelajante. Endotelina-1 (ET-1) es uno de tres recientemente identificados potentes péptidos vasoconstrictores, que también incluyen endotelina-2 y endotelina-3. La estructura molecular y las actividades biológicas de la endotelina fueron exploradas en varios estudios que comenzaron pronto después de su descubrimiento en 1.988, pero sólo recientemente la disponibilidad de antagonistas específicos de ET-1 ha permitido explorar sus actividades fisiológicas.

Existe ahora evidencia de que la producción en exceso ó la secreción en exceso de endotelina es uno de los factores responsables de por ejemplo hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma bronquial, síndrome de distensión respiratoria aguda, infarto de miocardio, trombosis, falla de corazón congestivo, hipertrofia cardíaca, vasoespasma cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidal, demencia vascular, enfermedad de Raynaud, falla renal, nefrotoxicidad de ciclosporina, hiperplasia prostática benigna, angiopatía diabética, úlcera gástrica, cirrosis de hígado, pancreatitis, migraña, glaucoma, retinopatía, sepsia, disfunción de órganos después de transplantes, falla múltiple de órganos, preeclampsia y choque endotóxico.

Así, se ha considerado que un compuesto que antagoniza con la endotelina ó que inhibe la producción ó secreción de endotelina es útil en el tratamiento ó prevención de las enfermedades arriba mencionadas.

El toremifeno y tamoxifeno son trifeniletílen antiestrógenos usados corrientemente en el tratamiento de receptor positivo de estrógeno en cáncer de seno. En US 4.696.949 se describe la preparación de toremifeno y sus sales. En US 4.990.538 se describe el empleo de toremifeno en la reversión de resistencia multidrogas de células de cáncer a compuestos citotóxicos. En WO 94/09764 se ha descrito el uso de toremifeno para tratar enfermedades autoinmunes. En WO 95/04544 se ha descrito el uso de toremifeno para sensibilizar células de cáncer a la lisis mediada por células asesinas. Finalmente, en WO 97/41847 se ha descrito el empleo de toremifeno para bajar los peróxidos de lípidos del suero.

40 Resumen de la invención

Se ha hallado que el toremifeno ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son capaces de reducir el nivel de endotelina en los mamíferos. Por ello, el toremifeno ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son útiles para la prevención ó tratamiento de las condiciones relacionadas con la endotelina, tales como hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma bronquial, síndrome de distensión respiratoria aguda, hipertrofia cardíaca, hemorragia subaracnoidal, enfermedad de Raynaud, falla renal, nefrotoxicidad de ciclosporina, hiperplasia prostática benigna, angiopatía diabética, úlcera gástrica, cirrosis de hígado, pancreatitis, migraña, glaucoma, retinopatía, sepsia, disfunción de órganos después de transplantes, falla múltiple de órganos, preeclampsia y choque endotóxico.

50 Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención suministra un nuevo uso médico del toremifeno ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en la reducción de niveles de endotelina en un paciente.

La presente invención también suministra un nuevo uso médico del toremifeno ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención ó tratamiento de las condiciones mediadas por la endotelina. En particular, la presente invención suministra un nuevo uso médico del toremifeno ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención ó tratamiento de hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma bronquial, síndrome de distensión respiratoria aguda, hipertrofia cardíaca, hemorragia subaracnoidal, enfermedad de Raynaud, falla renal, nefrotoxicidad de ciclosporina, hiperplasia prostática benigna, angiopatía diabética, úlcera gástrica, cirrosis de hígado, pancreatitis, migraña, glaucoma, retinopatía, sepsia, disfunción de órganos después de transplantes, falla múltiple de órganos, preeclampsia y choque endotóxico.

Se describe un método para reducir los niveles de endotelina en un paciente, el cual incluye la administración a un paciente que lo requiere de toremifeno ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que reduce el nivel de endotelina.

El toremifeno ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado en una variedad de formas incluyendo oralmente, parenteralmente ó transdérmicamente usando formas convencionales de preparaciones, tales como cápsulas, tabletas, gránulos, polvos, supositorios, inyecciones, parches, suspensiones y jarabes. El compuesto activo puede ser administrado mensualmente, semanalmente ó diariamente ó varias veces al día, dependiendo de las necesidades del paciente. Una dosis oral diaria típica está dentro del rango de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, del compuesto activo. Sin embargo, la dosis puede ser variada apropiadamente dependiendo de la edad, peso corporal y condiciones del paciente así como del método de administración. El compuesto de la invención puede ser administrado solo ó junto con otros compuestos activos. El término "cantidad que reduce el nivel del endotelina" significa aquí una cantidad que es capaz de reducir sistémicamente los niveles de endotelina, por ejemplo en plasma ó localmente por ejemplo en tejido.

Las mezclas de acuerdo con la invención pueden ser preparadas por los métodos comúnmente empleados en el medio. Además del compuesto activo, las mezclas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables, usados comúnmente en el medio tales como vehículos, enlazantes, excipientes, lubricantes, agentes de suspensión y diluyentes. La cantidad de compuesto activo en las mezclas de la invención es suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, por ejemplo aproximadamente 1 mg a 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg en dosis unitarias, bien sea para administración oral ó parenteral.

Experimentos

Efecto del toremifeno en el nivel de endotelina-1 en plasma

Se trataron pacientes de cáncer de seno postmenopáusicas con 40 mg/d de toremifeno (Fareston^{MR}) (n=19), 20 mg/d de Tamoxifeno (Tadex^{MR}) (n=25) ó 2 mg/d de valerato de estradiol (Progynova^{MR}) (n=14) oralmente por un año. Las 44 pacientes de los grupos antiestrógenos habían sido operadas de cáncer de seno 6 a 8 semanas antes de la prueba. Se tomaron muestras de plasma (10 ml) antes y a 6 no y 12 meses de cada régimen y se midieron los niveles de endotelina-1 (ET-1) y nitrito/nitrato (NO_x) en plasma, mediante métodos establecidos. Se analizaron los datos (presentados como media ± SE) por análisis de varianza de dos colas (ANOVA) por mediciones repetidas. Cuando ANOVA indicó diferencias, se calcularon sus significancias en puntos individuales de tiempo mediante prueba de t para medias independientes (comparación entre grupos) ó una prueba t para medias dependientes (comparación con la línea base dentro de un grupo). Para la determinación de la correlación entre las dos variables, se calculó el coeficiente de Pearsson. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

TABLA 1

Niveles de Endotelina-1 (ng/l) y nitrito/nitrato (μmol/l) en plasma en pacientes con cáncer de seno (ns= no significativo)

	Antes del tratamiento	A 6 meses	P (0 a 6)	A 12 meses	P (0 a 12)
Endothelin-1					
Toremifeno	3,0 ± 0,2	2,6 ± 0,2	0,01	2,6 ± 0,2	0,06
Tamoxifeno	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	ns	3,2 ± 0,2	ns
Estrógeno	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	ns	2,7 ± 0,2	ns
Nitrite/nitrato					
Toremifeno	23,4 ± 4,0	21,0 ± 2,5	ns	21,6 ± 3,1	ns
Tamoxifeno	20,6 ± 2,3	22,8 ± 4,0	ns	20,4 ± 2,5	ns
Estrógeno	25,8 ± 3,7	21,5 ± 3,2	ns	18,5 ± 2,7	ns

Los resultados muestran que el toremifeno redujo durante el tratamiento de modo significativo el nivel de endotelina-1 en pacientes mientras que el otro antiestrógeno tamoxifeno no tuvo efecto. Ningún tratamiento condujo a cambios significativos en NO_x en el plasma.

Ocurrencia de trombosis y accidentes cerebrovasculares (para efectos de referencia)

En tres pruebas clínicas adyuvantes se compararon los efectos de toremifeno oral 40 mg/d con tamoxifeno oral 20 mg/día por tres años en pacientes postmenopáusicas con cáncer de seno. En la Tabla 2 se resume la ocurrencia de trombosis serias de vena profunda y serios accidentes cerebrovasculares, en grupos de toremifeno y tamoxifeno.

ES 2 284 276 T3

TABLA 2

La ocurrencia de trombosis de vena profunda y accidentes cerebrovasculares en pruebas clínicas adyuvantes en pacientes postemopáusicas con cáncer de seno

5

	Toremifeno	Tamoxifeno
Número of pacientes	1.120	1.110
Trombosis de vena profunda	7	13
Accidentes cerebrovasculares	2	14

10

15

Los resultados muestran que claramente se ven más complicaciones vasculares (trombosis de vena profunda y eventos cerebrovasculares) entre los pacientes tratados con tamoxifeno que entre aquellos tratados con toremifeno. Esta diferencia puede ser explicada por el efecto benéfico del toremifeno sobre los niveles de endotelina-1 en los pacientes.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Empleo del toremifeno ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para uso en la reducción de niveles de endotelina en un paciente que sufre de hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma bronquial, síndrome de distensión respiratoria aguda, hipertrofia cardíaca, hemorragia subaracnoidal, enfermedad de Raynaud, falla renal, nefrotoxicidad de ciclosporina, hiperplasia prostática benigna, angiopatía diabética, úlcera gástrica, cirrosis de hígado, pancreatitis, migraña, glaucoma, retinopatía, sepsia, disfunción de órganos después de transplantes, falla múltiple de órganos, preeclampsia o choque endotóxico.

10 2. Uso de acuerdo con la Reivindicación 1 donde el medicamento es para bajar los niveles de endotelina en un paciente que sufre de hiperplasia prostática benigna.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65