



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 997**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00903916 .5**

86 Fecha de presentación : **28.01.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1148882**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2001**

54 Título: **Utilización de un compuesto para reducir el contenido de homocistina en plasma, para la reducción del riesgo de efectos tromboembólicos secundarios inducidos por hormonas gestagénicas.**

30 Prioridad: **01.02.1999 HU 9900213**

73 Titular/es: **Gabor Bogye
Frankel Leo u. 7
1027 Budapest, HU**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

72 Inventor/es: **Bogye, Gabor**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

74 Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 286 997 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

Utilización de un compuesto para reducir el contenido de homocistina en plasma, para la reducción del riesgo de efectos tromboembólicos secundarios inducidos por hormonas gestagénicas.

La presente invención se refiere a la utilización de compuestos que reducen el nivel en plasma de la homocistina en humanos, para la fabricación de medicamentos que reducen el riesgo de efectos tromboembólicos secundarios de compuestos de hormonas esteroides de tipo gestagénico.

Se ha dado a conocer que los efectos secundarios más importantes de la utilización de algunos compuestos que contienen hormonas esteroides, tales como compuestos gestagénicos, es la aparición incrementada de enfermedades tromboembólicas. Estos efectos secundarios pueden tener lugar en la administración de cualquier compuesto farmacéutico que contiene una hormona de tipo gestagénico, y frecuentemente son letales.

Este problema ha sido solucionado hasta el momento por dos métodos:

a) en los pacientes en los que la probabilidad de que se produzcan efectos secundarios tromboembólicos es más bien elevada (obesos, fumadores, pacientes con edad superior a 35 años, pacientes cuya anamnesis ya ha mostrado enfermedad tromboembólica) fueron excluidos de esta terapia hormonal.

b) en base a la correlación positiva de la aparición de complicaciones tromboembólicas y la dosis de la hormona utilizada, la aparición de las complicaciones tromboembólicas pudo ser reducida al disminuir el contenido de hormonas de los compuestos farmacéuticos.

Estos métodos conocidos muestran numerosas desventajas:

Los pacientes excluidos de la terapia hormonal en base a las contraindicaciones absolutas y relativas no pudieron conseguir el tratamiento necesario.

Al reducir el contenido de hormonas en el compuesto farmacéutico determinado, no solamente se reduce la aparición de los efectos secundarios, sino que también se consigue amplitud y seguridad en los efectos.

Otra desventaja de este método conocido es que, si bien se reduce el riesgo de aparición de efectos secundarios, los potenciales efectos secundarios letales no se pueden eliminar por completo.

En base a recientes investigaciones, se ha descubierto que el incremento del contenido de homocistina en el plasma humano es un factor de riesgo independiente para la trombosis y embolismo arterial y venoso. Se hace referencia a estudios recientes que tratan este problema: Welch, G. N., Loscalzo, J., "Homocysteine and atherothrombosis" ("Homocistina y arterotrombosis"), N. Engl. J. Med. 338 (1998) 1042-1050; den Heijer, M., Koster, T., Blom, H. J., y otros, "Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis" ("Hiperhomocistinemia como factor de riesgo para trombosis de venas profundas"), N. Engl. J. Med. 334 (1996) 759-762; Graham, I. M., Daly, I. E., Refsum, H., y otros, "Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease" ("Homocistina en plasma como factor de riesgo para enfermedades vasculares"), JAMA, 277 (1997) 1775-1781).

El documento EP 0 347 864 A2 da a conocer que la arterosclerosis puede ser reducida por la utilización de algunos compuestos farmacéuticos que reducen el contenido de homocistina en el plasma y/o en las paredes arteriales.

Algunos compuestos (ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaína, colina, acetil cisteína) se ha observado que reducen el contenido homocistina en el plasma en casos de ciertos tipos de hiperhomocistinemia (no todos los tipos), ver. Welch, G. N., Loscalzo, J., "Homocysteine and atherothrombosis" ("Homocistina y arterotrombosis"), N. Engl. J. Med. 338 (1998) 1042-1050; Refsum, H., Ueland, P. M., "Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism" ("Significación clínica de la modulación farmacológica del metabolismo de la homocistina"), TiPS 11 (1990) 411-416).

En el caso de algunas de estas vitaminas B (ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂), se puede conseguir como demostrado que reducen la aparición de complicaciones tromboembólicas no inducidas por medicamentos, ver Graham, I. M., Daly, I. E., Refsum, H., y otros, "Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease" ("Homocistina en plasma como factor de riesgo para enfermedades vasculares"), 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" ("Callamiento para apoyo a una petición a la Food and Drug Administration para añadir siempre vitamina B₁₂ a cualquier refuerzo o complemento de folato"), Am. J. Clin. Nutr. 65 (1997) 572-573).

En el caso de hormonas esteroides que contienen estrógeno, se ha sugerido ya que estas hormonas tienden a hacer susceptible a tromboembolismo por el incremento del contenido de homocistina del plasma, pero esta hipótesis no ha podido ser demostrada por las pruebas llevadas a cabo hasta el momento (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" ("Homocistina en plasma en mujeres en contraceptivos que contienen estrógenos y en hombres con carcinoma prostático tratado con estrógenos"), Scand. J. Clin. Invest. 52 (1992) 283-287).

La publicación de Whitehead, N., Reyner, F., and Lindenbaum, J., "Megaloblastic Changes in the Cervical Epithelium" ("Cambios megaloblásticos en el epitelio cervical"), JAMA 226 (1973) 1421/1424, se refiere a un estudio que muestra que en las mujeres que toman anticonceptivos orales (tipo de combinación o de progesterona solamente), el tratamiento con ácido fólico volvió a la normalidad las anomalías megaloblásticas o produjo mejoras en las mismas de las células cervicovaginales similares a las que se observan en deficiencias severas de folato y vitamina B₁₂. En este estudio, 17-21% de las mujeres tenían una concentración disminuida de folato en el suero. Esta publicación no hace referencia a la reducción de niveles de homocistina en plasma ni al riesgo de efectos secundarios tromboembólicos inducidos por hormonas gestagénicas.

El documento WO 00/38691, que representa un documento de la técnica conocida, de acuerdo con Art. 54(3) y (4) EPC, da a conocer combinaciones de un estrógeno y un progestógeno para anticonceptivos orales que puede comprender suplementos nutritivos, tales como ácido fólico.

Por lo tanto, existe una necesidad continuada de un medicamento cuya utilización tiene como resultado un riesgo más bajo de enfermedades tromboembólicas, manteniendo la actividad original de la hormona u hormonas.

Se ha descubierto ahora, de manera sorprendente, que la aparición de enfermedades tromboembólicas que se pueden correlacionar con la administración de compuestos farmacéuticos que contienen hormonas esteroides de tipo gestágeno, se debe, en buena parte, a que el nivel de homocistina en plasma aumenta la actividad de las hormonas gestagénicas. Además, se ha reconocido que ese incremento del nivel de homocistina en plasma provocado por hormonas gestagénicas se puede reducir eficientemente o se puede prevenir mediante agentes conocidos reductores del nivel de homocistina, por ejemplo, ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaína, colina y acetilcisteína, que no han sido utilizados para este objetivo hasta el momento.

Por lo tanto, tendiendo en cuenta la técnica anterior que se ha indicado, el problema que subyace en la presente invención consiste en conseguir un medicamento para la reducción de los efectos secundarios tromboembólicos inducidos por compuestos de hormonas de tipo gestagénico.

El problema indicado es resuelto de acuerdo con la reivindicación 1, por la utilización de uno o varios agentes reductores del contenido de homocistina en plasma para la fabricación de medicamentos para la reducción del riesgo de efectos secundarios tromboembólicos, inducidos por compuestos que contienen hormonas de tipo gestagénico.

Las reivindicaciones dependientes se refieren a realizaciones preferentes.

Preferentemente, el agente reductor del contenido de homocistina en plasma se selecciona entre el ácido fólico, la vitamina B₆, la vitamina B₁₂, betaína, colina y acetilcisteína siendo especialmente preferentes el ácido fólico y la vitamina B₆.

Los compuestos farmacéuticos obtenidos mediante la utilización de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad eficaz de un compuesto o compuestos reductores del nivel de homocistina en plasma, por ejemplo, ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaína, colina, acetilcisteína y también puede comprender una cantidad eficaz de una hormona u hormonas esteroides de tipo gestagénico (hormona u hormonas de tipo progesterona).

Es una característica favorable de estos compuestos farmacéuticos que su componente o componentes de hormonas son adecuados para terapia anticonceptiva, terapia de sustitución de hormonas, antiinflamación, fomento de la fertilización *in vitro*, terapia dermatológica y/o tratamientos cosmetológicos, y los compuestos pueden ser utilizados para estos objetivos.

El componente de hormona y el componente reductor de nivel de homocistina pueden ser administrados separadamente, pero es preferible administrar los componentes activos en forma de un solo compuesto.

En base a lo anteriormente indicado, se han conseguido los siguientes resultados inesperados:

- Los compuestos farmacéuticos que comprenden hormonas esteroides de tipo gestagénico aumentan la concentración de homocistina del plasma, significando un incremento del riesgo de enfermedades tromboembólicas.

- El nivel incrementado de homocistina en plasma, debido a medicamentos que contienen hormonas de tipo gestagénico, puede ser reducido de manera especialmente eficaz por ácido fólico y vitamina B₆. Se observará que, en base a datos que han tenido a su disposición los inventores en sus investigaciones, no se podría llegar a la conclusión de que las vitaminas B fueran eficaces contra la hiperhomocistemia inducida por medicamentos que comprenden hormonas de tipo gestagénico, dado que el ácido fólico y la vitamina B₆ no son eficaces en todos los tipos de hiperhomocistinemia (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" ("Homocistina en plasma, vitamina B₆, vitamina B₁₂ y ácido fólico en enfermedad renal de etapa final durante suplemento de baja dosis con ácido fólico"), Am. J. Nephrol., 18 (1998) 367-372).

- En hiperhomocistinemia inducida por medicamentos que comprenden hormonas de tipo gestagénico, la terapia con ácido fólico y vitamina B₆ resulta en una reducción de nivel mucho más intensa de la homocistina en plasma de

lo que se podría esperar en base a la técnica anterior. De acuerdo con la técnica anterior, en caso de terapia con ácido fólico contra la deficiencia de ácido fólico, la concentración de homocistina en plasma disminuye de promedio en 45 a 50% y, en caso de hiperhomocistinemia de origen genético, en promedio un 20-25% (Guttormsen, A. B., Schneede, J., Ueland, P. M., Refsum, H., "Kinetics of total plasma homocysteine in subject with hyperhomocysteinemia due to folate or cobalamin deficiency" ("Cinética de homocistina total en plasma en pacientes con hiperhomocistinemia debida a deficiencia de folato o cobalamina"), Am. J. Clin. Nutr. 63 (1996) 194-202).

La ventaja de compuestos farmacéuticos utilizados de acuerdo con la invención, en comparación con compuestos que contienen solamente hormonas, es el riesgo más reducido de efectos secundarios tromboembólicos. La utilización de hormonas de tipo gestagénico resulta más segura por los medicamentos utilizados de acuerdo con la invención, y se puede esperar que para grupos de pacientes (fumadores, pacientes con edad superior a 35 años, pacientes afectados de sobrepeso y en caso de datos anamnésicos, etc.), que fueron excluidos de la utilización de compuestos que contenían únicamente hormonas, se puedan prescribir dichos compuestos farmacéuticos. Otra ventaja es que, tanto las hormonas como los compuestos reductores de la concentración de homocistinemia en plasma pueden ser terminados en una dosis unitaria (tabletas, cápsulas, ampollas, polvo, soluciones, gránulos, jarabes, etc.), asegurando de esta manera la aplicación simultánea del ingrediente activo de la hormona y del "antídoto" que actúa contra el efecto secundario más importante de la hormona, es decir, el agente reductor de homocistina en plasma.

El componente o componentes de hormona y los compuestos reductores del nivel de homocistina en plasma se pueden aplicar en unidades de dosificación separadas dado que, de acuerdo con los resultados de las pruebas llevadas a cabo por los inventores, tanto en el caso de administración simultánea como de administración separada, la hiperhomocistinemia inducida por hormonas gestagénicas se puede reducir o se puede prevenir.

Para el tratamiento de pacientes, que toman medicamentos que contienen hormonas de tipo gestagénico, se administra un medicamento obtenido según la invención comprendiendo una dosis eficaz de agentes reductores del contenido de homocistina en plasma, seleccionados preferentemente entre ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaína, colina y acetilcisteína.

La dosis efectiva se encuentra, en general, en una gama de 10 µg a 9 g por día de agentes reductores del contenido de homocistina en plasma, oscilando, por ejemplo, de 0,5 a 5 mg por día para ácido fólico, de 10 a 300 mg para la vitamina B₆, de 300 µg a 5 mg por día para vitamina B₁₂, de 0,5 a 9 g al día para betaína y de 100 mg a 1 g al día para acetil cisteína.

La dosis efectiva de componentes gestagénicos se encuentra, en general, en una gama de 0,05 a 5 mg al día.

La invención se explicará además adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitadores:

Ejemplo 1

47 mujeres sanas de edad intermedia participaron en la prueba. Fueron divididas en dos grupos en base a tomar anticonceptivos o no, y a continuación se midió mediante el método de HPLC su concentración de homocistina en plasma en ayuno. El contenido promedio de homocistina de las mujeres a las que se les administraba terapia anticonceptiva, conteniendo totalmente o parcialmente gestágenos (diariamente 1) 0,15 mg de levonorgestrelum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 2) 0,25 mg de levonorgestrelum y 0,05 mg de etinilostradiol, o 3) 0,15 mg de desogestrelum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 4) 0,075 mg de gestodenum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 5) 0,25 mg de norgestinatium y 0,035 mg de etinilestradiol o 6) 0,5 mg de etinodiolum diaceticum fue significativamente mayor que el del grupo de control.

Ejemplo 2

32 mujeres sanas de edad intermedia participaron en la prueba. Se les administró anticonceptivos orales de contenido de gestágeno (diariamente 1) 0,15 mg de levonorgestrelum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 2) 0,25 mg de levonorgestrelum y 0,05 mg de etinilostradiol, o 3) 0,15 mg de desogestrelum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 4) 0,075 mg de gestodenum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 5) 0,25 mg de norgestinatium y 0,035 mg de etinilostradiol, o 6) 0,5 mg de etinodiolum diaceticum). El contenido de homocistina en plasma en ayuno fue medido por HPLC. Se observó que la magnitud del incremento de homocistina en plasma, se encontraba correlacionada con la dosis diaria de gestágeno. También se observó un incremento en el contenido de homocistina en plasma cuando se administró un compuesto que contenía exclusivamente gestágeno a los pacientes. Es evidente que los gestágenos son responsables del incremento de la concentración de la homocistina.

Ejemplo 3

31 mujeres sanas de edad intermedia fueron sometidas a examen. Se les administró, además de un anticonceptivo que contenía gestágeno, (diariamente 1) 0,15 mg de levonorgestrelum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 2) 0,25 mg de levonorgestrelum y 0,05 mg de etinilostradiol, o 3) 0,15 mg de desogestrelum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 4) 0,075 mg de gestodenum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 5) 0,25 mg de norgestinatium y 0,035 mg de etinilostradiol, o 6) 0,5 mg de etinodiolum diaceticum), 1 ó 3 mg/día de ácido fólico o 20 mg/día de vitamina B₆. Cuando se midió mediante HPLC la concentración de homocistina en el plasma en ayuno, se observó una reducción significativa (p<0,05) (como

promedio 69%). Algunos participantes (n=14) recibieron separadamente tabletas de vitamina además de las tabletas de anticonceptivo, y, en otros casos, (n=17) se molturaron en forma de polvo el anticonceptivo y el ácido fólico o vitamina B₆, se mezclaron y se efectuó su llenado en cápsulas o similares, y la mezcla obtenida de este modo fue administrada. En cuanto a la concentración de homocistina en plasma, no se pudo demostrar diferencia entre los dos métodos de administración (en tabletas separadas o una sola formulación). Durante el período de observación no tuvo lugar embarazo no deseado o complicaciones tromboembólicas.

Ejemplo 4

En el caso de 6 mujeres durante una terapia de hormona con gestágenos, que se utilizó en un programa de fertilización *in vitro* (dosis de 600 mg/día de progesterona que se redujeron gradualmente durante 12 semanas), se midió el cambio de concentración de homocistina en plasma en ayuno mediante HPLC. El resultado fue que la concentración de homocistina en plasma cambió de forma proporcional a la dosis del gestágeno.

Ejemplo 5

Durante la toma de un gestágeno conteniendo hormona (600 mg/día de progesterona), se midió la concentración de homocistina en plasma en ayuno y se suplementó a continuación la terapia con 1 mg/día y 3 mg/día de ácido fólico o 20 mg/día de vitamina B₆, colocando la hormona en forma de progesterona micronizada y la vitamina B en forma de ácido fólico o vitamina B₆ en una cápsula o similar, que se administró. La concentración de homocistina se redujo en promedio un 65%.

Los compuestos farmacéuticos, de acuerdo con la utilización prevista en la invención, se pueden preparar por métodos conocidos en sí mismos. Dependiendo de la ruta de administración, se pueden preparar tabletas, tabletas vaginales, cápsulas, gránulos, sellos, jarabes, soluciones, grageas, supositorios, ampollas, etc.

De acuerdo con lo anterior, los portadores sólidos o líquidos utilizados convencionalmente pueden ser añadidos a los ingredientes activos. Como portador sólido se pueden utilizar sustancias aromáticas, agentes lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes deslizantes, agentes desintegrantes, agentes de formación de tabletas o cápsulas, tales como estearato magnésico, talco, metil celulosa, gelatina, carboximetil celulosa sódica, polivinil pirrolidona, lactosa, etc.

Como portadores líquidos se pueden utilizar, por ejemplo, tampones, conservantes, agentes de control de viscosidad o de la presión osmótica, emulsionantes, solubilizantes, edulcorantes, tales como agua, derivados de celulosa, alcoholes, aceites o ésteres de aceites, etc.

A continuación, se indicará una descripción reducida de la preparación de compuestos que contienen la hormona y el compuesto que reduce la concentración de homocistina en plasma.

Ejemplo 6

Tabletas conteniendo 1) 0,15 mg de levonorgestrelum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 2) 0,25 mg de levonorgestrelum y 0,05 mg de etinilostradiol, o 3) 0,15 mg de desogestrelum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 4) 0,075 mg de gestodenum y 0,03 mg de etinilostradiol, o 5) 0,25 mg de norgestinatium y 0,035 mg de etinilostradiol, o 6) 0,5 mg de etinodiolum diaceticum se molturaron hasta formar un polvo, después de lo cual se añadieron en forma de polvo tabletas conteniendo 1 mg o 3 mg de ácido fólico o 20 mg de vitamina B₆. La mezcla fue llenada de sellos o cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 7

Se abrieron cápsulas de gelatina blanda conteniendo 500 mg de progesterona micronizada y tabletas conteniendo 3 mg de ácido fólico o 20 mg de vitamina B₆ reduciéndolas a polvo. El contenido de aceite de las tabletas de progesterona fue absorbido por el polvo de las tabletas de vitamina, y la mezcla fue llenada en cápsulas de gelatina dura, efectuando su sellado o se envasaron en sellos.

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de uno o varios agentes reductores del contenido de homocistina en plasma, para la fabricación de medicamentos para la reducción del riesgo de efectos secundarios tromboembólicos inducidos por compuestos que contienen hormonas de tipo gestagénico.

2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que se utilizan como agentes reductores del contenido de homocistina en plasma ácido fólico, vitamina B₆, vitamina B₁₂, betaína, colina o acetilcisteína.

10 3. Utilización, según la reivindicación 2, en la que se utiliza ácido fólico.

4. Utilización, según la reivindicación 2, en la que se utiliza vitamina B₆.

15 5. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el medicamento fabricado comprende como mínimo una hormona de tipo gestagénico.

6. Utilización según la reivindicación 5, en la que el medicamento fabricado comprende progesterona.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65