



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 344 183**

② Número de solicitud: 200900448

⑤ Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **18.02.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2010**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
19.08.2010

⑦ Solicitante/s: **ITALFÁRMACO, S.A.**
c/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas, Madrid, ES

⑧ Inventor/es: **Moscoso del Prado, Jaime y**
Banfi Tosi, Beatriz

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Uso de agentes sensibilizantes a insulina por vía vaginal.**

⑥ Resumen:

Uso de agentes sensibilizantes a insulina por vía vaginal para prevención y/o tratamiento de hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico y/o trastornos relacionados.

ES 2 344 183 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de agentes sensibilizantes a insulina por vía vaginal.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere al uso de agentes sensibilizantes a la insulina por vía vaginal para la prevención y/o el tratamiento de hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico y/o trastornos relacionados.

10 **Antecedentes de la invención**

En términos generales, hiperandrogenismo es cualquier evidencia clínica o analítica de exceso de andrógenos en mujeres. La manifestación clínica más común de hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva es hirsutismo o acné, con o sin síntomas de anovulación -como amenorrea o sangrado uterino disfuncional-.

15 Las causas de hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva pueden ser cinco:

- síndrome de ovario poliquístico;
- 20 - hirsutismo idiopático;
- deficiencias enzimáticas en síntesis de hormonas esteroideas;
- tumores andrógeno-secretores;
- 25 - otros desórdenes endocrinos como síndrome de Cushing, etc.

No obstante, la gran mayoría de mujeres con síntomas de hiperandrogenismo padecen síndrome de ovario poli-
30 quístico (80%).

El síndrome de ovario poliquístico (o SOP, también llamado síndrome de Stein Leventhal) es el problema repro-
ductivo y hormonal que afecta con más frecuencia a las mujeres en edad de concebir. Se calcula que aproximadamente
un 5% de las mujeres padece de este trastorno.

35 De acuerdo con la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (American Society for Reproductive Me-
dicine), el SOP se define por la presencia de dos cualesquiera de estas características:

- ausencia de ovulación durante un período extenso
- 40 • niveles elevados de andrógenos
- gran cantidad de quistes pequeños en los ovarios

45 Los signos y los síntomas del SOP están relacionados con el hiperandrogenismo y pueden incluir:

- hirsutismo, acné y alopecia
- 50 • sobrepeso u obesidad, en especial alrededor de cintura y abdomen
- períodos menstruales irregulares, esporádicos o ausentes
- ovarios de tamaño aumentado y/o poliquísticos
- 55 • infertilidad

Además, las mujeres con SOP están expuestas a un riesgo más elevado de desarrollar ciertos problemas de salud,
60 entre los que se incluyen:

- síndrome metabólico: trastorno con varios componentes, entre ellos diabetes tipo 2 o resistencia a la insulina, ni-
veles elevados de colesterol, presión sanguínea alta, sobrepeso (especialmente alrededor de cintura y abdomen),
niveles elevados de proteína C reactiva y niveles elevados de factores de coagulación sanguínea.
- 65 • engrasamiento excesivo de endometrio, sangrado profuso o irregular y cáncer de endometrio.

El SOP tiene entonces una repercusión importante en el sistema sanitario y es un tema preocupante para las mujeres que lo padecen.

5 El tratamiento farmacológico del hiperandrogenismo busca corregir los síntomas asociados bajando los niveles séricos de andrógenos y/o bloqueando su acción periférica. Debe ser mantenido por largo tiempo ya que los efectos clínicos satisfactorios suelen tardar meses en aparecer.

10 En pacientes con SOP han mostrado ser beneficiosas ciertas drogas aprobadas para el tratamiento de diabetes tipo 2, conocidas como agentes sensibilizantes a la insulina.

La metformina (*N,N*-dimetilimidodicarbonimidic diamida, Glucophage®), un agente sensibilizante a la insulina del tipo biguanida, está disponible para el tratamiento del SOP.

15 La metformina reduce las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo y mejora las irregularidades menstruales. Si la metformina sola no restaura la ovulación, puede mejorar la respuesta de la mujer a los fármacos en los tratamientos de fertilidad. La dosis usual por vía oral está entre 500 y 2500 mg/día.

20 La rosiglitazona (Avandia®) y pioglitazona (Actos®), pertenecientes al grupo de agentes sensibilizantes a la insulina del tipo tiazolidindiona, también están disponibles en Estados Unidos para las mujeres con SOP. Las tiazolidindionas han demostrado reducir el hiperandrogenismo y restaurar la ovulación en algunas pacientes. La dosis recomendada por vía oral está entre 4 a 8 mg/día para rosiglitazona y entre 5 a 30 mg/día para pioglitazona.

Resumen de la invención

25 Sin embargo, los agentes sensibilizantes a la insulina pueden causar diversos efectos adversos cuando son administrados por vía oral, algunos de ellos muy graves.

30 En el caso de la metformina, el más frecuente y que puede causar abandono del tratamiento es la irritación gastrointestinal y tiene lugar en un 5 a 20% de los casos. La diarrea es el síntoma más habitual, seguida de vómitos, dolor abdominal y mal sabor de boca. La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero serio de este fármaco.

35 En el caso de las tiazolidindionas, la toxicidad hepática es un efecto raro pero que causa mucha inquietud. Cuando se utilizan estos fármacos, se deben realizar exámenes de la función hepática en forma periódica. Y no se recomienda su uso en pacientes con evidencia de enfermedad hepática.

Durante el tratamiento con estos fármacos puede haber retención de líquidos lo que puede exacerbar o desencadenar una insuficiencia cardíaca congestiva. Si se observa empeoramiento de la función cardíaca, se debe interrumpir el tratamiento.

40 Por otro lado, el uso de rosiglitazona se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos de isquemia miocárdica. No se recomienda utilizarla en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica.

45 También se han comunicado casos de aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual durante el tratamiento con estos fármacos. En mujeres se debe considerar además el riesgo de fracturas a largo plazo asociado a la terapia con tiazolidindionas.

50 La presente solicitud se refiere a que la administración de agentes sensibilizantes a la insulina por vía vaginal permite alcanzar niveles adecuados de fármaco en los ovarios, obteniéndose efectos terapéuticos al mismo tiempo que se reduce significativamente la exposición sistémica y, por tanto, sus efectos adversos. Estos agentes producirían su efecto antiandrogénico sin requerir acción sistémica indirecta -a través de un aumento de sensibilidad a la insulina- sino por acción directa sobre las células ováricas.

55 En particular, los inventores han visto que la administración vaginal de metformina logra disminuir significativamente los niveles plasmáticos de testosterona (hormona androgénica). Asimismo, han observado una disminución de folículos atrésicos (atrofiados) en ovarios poliquísticos.

60 Por lo tanto, la administración vaginal de agentes sensibilizantes a la insulina puede ser útil en la prevención y/o el tratamiento del SOP tanto en pacientes que muestran niveles elevados de andrógenos (por su efecto sobre la concentración plasmática de testosterona) como en pacientes que tienen niveles normales de andrógenos (por su acción directa sobre el tejido ovárico).

65 También podría ser útil en la prevención y/o el tratamiento de otros estados hiperandrogénicos que cursen con niveles plasmáticos elevados de andrógenos, así como en los trastornos relacionados, por ejemplo hirsutismo, acné y/o alopecia androgénica.

El primer aspecto de esta invención se refiere entonces al uso de agentes sensibilizantes a la insulina para la prevención y/o el tratamiento por vía vaginal del síndrome de ovario poliquístico y/o estados hiperandrogénicos y/o trastornos relacionados.

El segundo aspecto se refiere a formulaciones farmacéuticas de administración vaginal que contienen al menos un agente sensibilizante a la insulina para la prevención y/o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y/o estados hiperandrogénicos y/o trastornos relacionados.

5 El tercer aspecto de la presente invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar síndrome de ovario poliquístico y/o estados hiperandrogénicos y/o trastornos relacionados que comprende administrar por vía vaginal una formulación farmacéutica que contiene al menos un agente sensibilizante a la insulina.

Breve descripción de las figuras

10

Gráfica 1. Concentración de Testosterona en plasma.

Gráfica 2. Valoración Histológica media de ambos ovarios (Nº de folículos atrésicos).

15 Descripción detallada de la invención

En una realización particular, esta invención se refiere al uso de metformina o una tiazolidindiona en la prevención y/o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.

20 En otra realización particular, esta invención se refiere al uso de metformina o una tiazolidindiona en la prevención y/o el tratamiento de otros estados hiperandrogénicos que cursen con niveles plasmáticos elevados de andrógenos.

Esta invención se refiere también al uso de dichos fármacos en la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con estados hiperandrogénicos, por ejemplo hirsutismo, acné y/o alopecia.

25

Las formulaciones de agente sensibilizante a insulina de la presente invención se pueden presentar en cualquier forma farmacéutica que se considere adecuada para administración vaginal, por ejemplo, sólida, semisólida o líquida.

30 Estas formulaciones comprenderán una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica de al menos un agente sensibilizante a insulina -o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables- junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes pueden ser escogidos entre cualquiera de los conocidos por un experto en la materia y van a estar en función de la forma farmacéutica a preparar.

35 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar contenidas en cualquier dispositivo adecuado para administración vaginal, por ejemplo, un anillo o un pesario. Los materiales a utilizar en la fabricación del dispositivo pueden ser escogidos entre cualesquiera de los conocidos por un experto en la materia que sean farmacéuticamente aceptables.

40 La cantidad de agente sensibilizante a insulina que se debe administrar por vía vaginal para tratar el hiperandrogenismo y/o el SOP y/o los trastornos relacionados de forma segura y eficaz dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentran edad y estado de la paciente, severidad de la enfermedad o trastorno, frecuencia de administración de la formulación, etc.

45 En una realización particular la dosis de metformina a administrar por vía vaginal estará entre 0,01 mg/día y 1000 mg/día; preferiblemente entre 0,1 mg/día y 100 mg/día; más preferiblemente entre 0,5 y 50 mg/día, entre 1 y 10 mg/día.

Ejemplo

50

El siguiente ensayo ilustra la invención y no debe ser considerado limitativo del alcance de la invención.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la metformina en un modelo de ovario poliquístico (SOP) inducido por dehidroepiandrosterona (DHEA) en ratas.

55

Metodología experimental

Las formulaciones a ensayar fueron:

60

Geles con Metformina en una concentración de 2 mg/ml (FT-147), 20 mg/ml (FT-148) y 200 mg/ml (FT-149).

Gel sin Metformina (Placebo; FT-150).

65

ES 2 344 183 A1

Los geles se prepararon de acuerdo con las siguientes fórmulas:

| | gel 2 mg/ml (FT-147) | gel 20 mg/ml (FT-148) | gel 200mg/ml (FT-149) | |
|----|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| 5 | | | | |
| | Metformina | 0,1 g | 1 g | 10 g |
| | Metilparaben sódico | 34,3 mg | 34,3 mg | 34,3 mg |
| 10 | Acido cítrico | 1g | 1g | 1g |
| | Hidróxido de sodio 40% | c.s.p. pH=5,5 aprox. | c.s.p. pH=5,5 aprox. | c.s.p. pH=5,5 aprox. |
| | Natrosol | 0,85 g | 0,85 g | 0,85 g |
| 15 | Agua | c.s.p. 50 g | c.s.p. 50 g | c.s.p. 50 g |

20 Se utilizaron ratas Sprague-Dawley hembra de 2-3 semanas de edad.

Los animales permanecieron en cuarentena durante 7 días en las mismas condiciones en las que se realizó el estudio. Se pesaron a su llegada al laboratorio y cada día, antes de la administración de las sustancias de ensayo y DHEA.

25 Se alojaron en jaulas de policarbonato 255 x 405 x 197 mm, con camas de serrín.

30 Se distribuyeron en grupos de 5 animales en cada jaula, elegidos al azar y se alojaron en condiciones de temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), fotoperíodo (12/12 h luz/oscuridad), presión de aire, número de renovaciones y humedad relativa (30-70%) controladas.

Se les suministró dieta estándar de mantenimiento para roedores y se les permitió el acceso *ad libitum* a agua potable.

35 En el estudio se utilizaron 4 grupos experimentales con 8 animales cada uno:

Grupo A: Control = Placebo + DHEA

40 Grupo B: Dosis 1 Sustancia Ensayo (0,016 mg/animal) + DHEA

Grupo C: Dosis 2 Sustancia Ensayo (0,16 mg/animal) + DHEA

Grupo D: Dosis 3 Sustancia Ensayo (1,6 mg/animal) + DHEA

45

Las dosis de cada animal se calcularon en base a la concentración de cada formulación y el volumen de administración:

50 Dosis 1: formulación de 2 mg/mL con administración de $8 \mu\text{l}/\text{animal}$ = 0,016 mg/animal

Dosis 2: formulación de 20 mg/mL con administración de $8 \mu\text{l}/\text{animal}$ = 0,16 mg/animal

Dosis 3: formulación de 200 mg/mL con administración de $8 \mu\text{l}/\text{animal}$ = 1,6 mg/animal

55

60 La sustancia de ensayo (dosis de 0,016, 0,16 y 1,6 mg/animal) y de control se administraron en forma de gel acuoso por vía intravaginal en un volumen de $8 \mu\text{l}/\text{animal}$. La solución de DHEA se preparó en aceite de semilla de sésamo previo a la administración y se inyectó por vía subcutánea en un pliego de piel de la zona torácica posterior (dorsal) en un volumen de 0,2 ml.

En el día 0 se comenzó la administración intravaginal de la sustancia de ensayo o control en la dosis especificada en el punto 7.1.

65 Igualmente en el día 0, e inmediatamente posterior a la administración de la sustancia de ensayo o control se procedió a la inyección subcutánea de DHEA (6 mg/100 g peso corporal/0,2 ml aceite de sésamo) a cada animal.

ES 2 344 183 A1

Esta pauta se repitió desde el día 0 hasta el día 14 (un total de 15 días de tratamiento). En el día 15 (24 h tras el último tratamiento) se obtuvieron muestras de sangre de cada animal mediante punción de la vena cava abdominal (anticoaguladas con heparina sódica) bajo anestesia (pentobarbital sódico).

5 A partir de cada muestra de sangre se obtuvo plasma mediante centrifugación a 5.000 g durante 5 minutos que se congeló para la posterior valoración (determinaciones cuantitativas) de los niveles de testosterona mediante kits de inmunoensayo (EIA) comerciales específicos para rata.

10 Posteriormente a la extracción de sangre se sacrificó cada animal mediante dislocación cervical y se extrajeron ambos ovarios. Estos se pesaron y se fijaron en formalina tamponada para su posterior valoración histológica (utilizando tinción de hematoxilina y eosina).

15 Se evaluaron 3 cortes histológicos de cada ovario tomados de 3 zonas representativas de cada ovario (inicio, centro y fin), determinándose el número de folículos atrésicos (atróficos). Se consideró que un folículo es atrésico cuando se observa una de las siguientes características: picnosis de la célula granulosa, células granulosa presentes en el fluido folicular, hipertrofia de células tecales).

Resultados

20

A. Concentración de Testosterona en Plasma

Se determinó la concentración de testosterona en las muestras de plasma de todos los animales al final del estudio (día 15). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1:

25

TABLA 1

Concentración de testosterona en plasma

30

| ESTUDIO FCI/07/05/FT – NIVELES PLASMÁTICOS DE TESTOSTERONA | | | | | | | |
|--|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|
| GRUPO A | | GRUPO B | | GRUPO C | | GRUPO D | |
| ANIMAL | TESTOSTERONA (pg/ml) | ANIMAL | TESTOSTERONA (pg/ml) | ANIMAL | TESTOSTERONA (pg/ml) | ANIMAL | TESTOSTERONA (pg/ml) |
| A1 | 3128 | B1 | 2300 | C1 | 6072 | D1 | 2576 |
| A2 | 6164 | B2 | 5474 | C2 | 3450 | D2 | 2622 |
| A3 | 4876 | B3 | 6578 | C3 | 4462 | D3 | 2990 |
| A4 | 3956 | B4 | 2714 | C4 | 3818 | D4 | 736 |
| A5 | 5244 | B5 | 6486 | C5 | 7406 | D5 | 598 |
| A6 | 6670 | B6 | 5336 | C6 | 4554 | D6 | 1518 |
| A7 | 5474 | B7 | 4048 | C7 | 5428 | D7 | 3404 |
| A8 | 4692 | B8 | 3036 | C8 | 6578 | D8 | 828 |
| MEDIA | 5025,5 | MEDIA | 4496,5 | MEDIA | 5221 | MEDIA | 1909,000 |

55

B. Valoración Histológica

60

Se evaluaron 3 cortes histológicos de cada ovario tomados de 3 zonas representativas (inicio, centro y fin), determinándose el número de folículos atrésicos. Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 2 a 5:

65

ES 2 344 183 A1

TABLA 2

Valoración histológica de los ovarios de los animales del grupo A

| ESTUDIO FCI/07/05/FT - HISTOLOGÍA | | | | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------------------------------------|---------|---------|---------|---|
| GRUPO A | | | | | | | | |
| Nº Folículos Atrésicos Ovario Izquierdo | | | | Nº Folículos Atrésicos Ovario Derecho | | | | Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios |
| ANIMAL | Corte 1 | Corte 2 | Corte 3 | ANIMAL | Corte 1 | Corte 2 | Corte 3 | |
| A1 | 2 | 3 | 5 | A1 | 1 | 2 | 3 | 2,67 |
| A2 | 2 | 4 | 5 | A2 | 3 | 6 | 7 | 4,50 |
| A3 | 1 | 7 | 3 | A3 | 3 | 5 | 5 | 4,00 |
| A4 | 2 | 2 | 3 | A4 | 2 | 3 | 3 | 2,50 |
| A5 | 6 | 2 | 2 | A5 | 6 | 5 | 4 | 4,17 |
| A6 | 3 | 3 | 2 | A6 | 3 | 6 | 5 | 3,67 |
| A7 | 1 | 5 | 8 | A7 | 1 | 4 | 6 | 4,17 |
| A8 | 2 | 3 | 5 | A8 | 2 | 4 | 6 | 3,67 |
| Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios | | | | | | | | 3,67 |

TABLA 3

Valoración histológica de los ovarios de los animales del grupo B

| ESTUDIO FCI/07/05/FT - HISTOLOGÍA | | | | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------------------------------------|---------|---------|---------|---|
| GRUPO B | | | | | | | | |
| Nº Folículos Atrésicos Ovario Izquierdo | | | | Nº Folículos Atrésicos Ovario Derecho | | | | Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios |
| ANIMAL | Corte 1 | Corte 2 | Corte 3 | ANIMAL | Corte 1 | Corte 2 | Corte 3 | |
| B1 | 5 | 4 | 4 | B1 | 2 | 4 | 6 | 4.17 |
| B2 | 3 | 6 | 6 | B2 | 2 | 4 | 2 | 3.83 |
| B3 | 4 | 5 | 3 | B3 | 5 | 5 | 5 | 4.50 |
| B4 | 5 | 4 | 0 | B4 | 2 | 3 | 4 | 3.00 |
| B5 | 3 | 4 | 5 | B5 | 3 | 3 | 2 | 3.33 |
| B6 | 3 | 3 | 4 | B6 | 1 | 2 | 4 | 2.83 |
| B7 | 1 | 3 | 1 | B7 | 2 | 6 | 4 | 2.83 |
| B8 | 1 | 1 | 4 | B8 | 3 | 3 | 4 | 2.67 |
| Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios | | | | | | | | 3,40 |

ES 2 344 183 A1

TABLA 4

Valoración histológica de los ovarios de los animales del grupo C

| ESTUDIO FCI/07/05/FT - HISTOLOGÍA | | | | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------------------------------------|---------|---------|---------|---|
| GRUPO C | | | | | | | | |
| Nº Folículos Atrésicos Ovario Izquierdo | | | | Nº Folículos Atrésicos Ovario Derecho | | | | Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios |
| ANIMAL | Corte 1 | Corte 2 | Corte 3 | ANIMAL | Corte 1 | Corte 2 | Corte 3 | |
| C1 | 2 | 2 | 2 | C1 | 4 | 4 | 3 | 2,83 |
| C2 | 2 | 4 | 5 | C2 | 3 | 2 | 2 | 3,00 |
| C3 | 2 | 2 | 2 | C3 | 2 | 4 | 4 | 2,67 |
| C4 | 3 | 3 | 3 | C4 | 2 | 4 | 1 | 2,67 |
| C5 | 2 | 2 | 4 | C5 | 1 | 5 | 4 | 3,00 |
| C6 | 2 | 2 | 5 | C6 | 2 | 3 | 2 | 2,67 |
| C7 | 3 | 3 | 2 | C7 | 1 | 2 | 2 | 2,17 |
| C8 | 2 | 5 | 3 | C8 | 3 | 3 | 4 | 3,33 |
| Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios | | | | | | | | 2,79 |

TABLA 5

Valoración histológica de los ovarios de los animales del grupo D

| ESTUDIO FCI/07/05/FT - HISTOLOGÍA | | | | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------------------------------------|---------|---------|---------|---|
| GRUPO D | | | | | | | | |
| Nº Folículos Atrésicos Ovario Izquierdo | | | | Nº Folículos Atrésicos Ovario Derecho | | | | Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios |
| ANIMAL | Corte 1 | Corte 2 | Corte 3 | ANIMAL | Corte 1 | Corte 2 | Corte 3 | |
| D1 | 2 | 2 | 3 | D1 | 2 | 5 | 5 | 3,17 |
| D2 | 2 | 2 | 3 | D2 | 4 | 5 | 4 | 3,33 |
| D3 | 4 | 4 | 4 | D3 | 3 | 3 | 4 | 3,67 |
| D4 | 2 | 3 | 3 | D4 | 4 | 5 | 3 | 3,33 |
| D5 | 2 | 2 | 4 | D5 | 2 | 1 | 4 | 2,50 |
| D6 | 2 | 4 | 3 | D6 | 1 | 2 | 3 | 2,50 |
| D7 | 3 | 3 | 4 | D7 | 2 | 3 | 3 | 3,00 |
| D8 | 2 | 3 | 3 | D8 | 1 | 4 | 5 | 3,00 |
| Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios | | | | | | | | 3,06 |

ES 2 344 183 A1

Conclusiones

Los resultados demuestran una reducción muy significativa de los niveles plasmáticos de testosterona en los animales tratados con la sustancia de ensayo (metformina) a dosis alta respecto al grupo tratado con la sustancia de control.

Igualmente también se observa una reducción significativa en el N° de folículos atrésicos en los animales tratados con la sustancia de ensayo (metformina) a dosis intermedia respecto al grupo tratado con la sustancia de control.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 344 183 A1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de metformina o una de sus sales, hidratos, polimorfos o profármacos farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento por vía vaginal de hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico y/o trastornos relacionados.
2. Uso según la reivindicación 1 para la prevención y/o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1 para la prevención y/o el tratamiento de otros estados hiperandrogénicos.
4. Uso según la reivindicación 1 para la prevención y/o el tratamiento de hirsutismo, acné y/o alopecia relacionados con estados hiperandrogénicos.
- 15 5. Uso según la reivindicación 1 en el que la dosis de metformina está entre 0,01 mg/día y 1000 mg/día.
6. Uso según la reivindicación 5 en el que la dosis de metformina está entre 0,1 mg/día y 100 mg/día.
7. Uso según la reivindicación 6 en el que la dosis de metformina está entre 0,5 y 50 mg/día.
- 20 8. Uso según la reivindicación 7 en el que la dosis de metformina está entre 1 y 10 mg/día.
9. Formulación farmacéutica de administración vaginal que comprende metformina o una de sus sales, hidratos, polimorfos o profármacos farmacéuticamente aceptables para ser utilizada en la prevención y/o el tratamiento de hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico y/o trastornos relacionados.
- 25

30

35

40

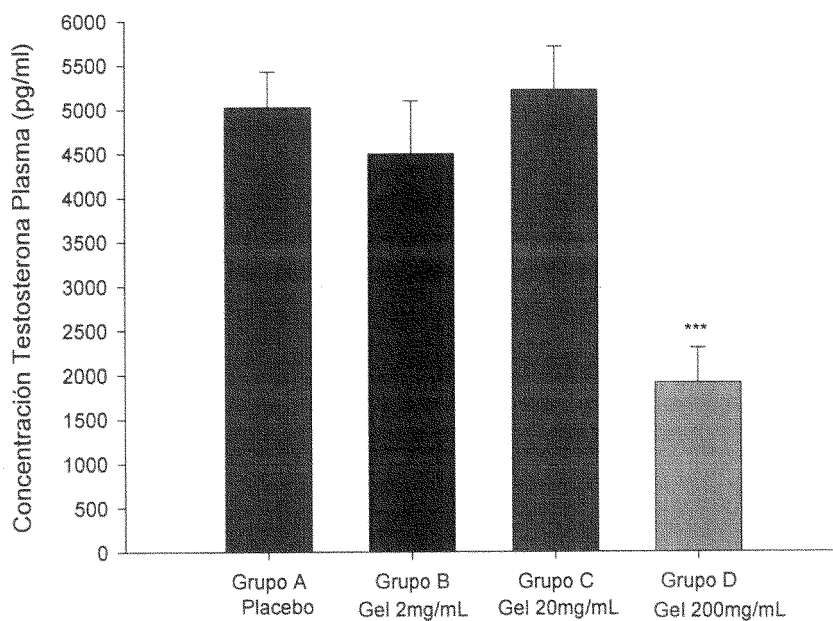
45

50

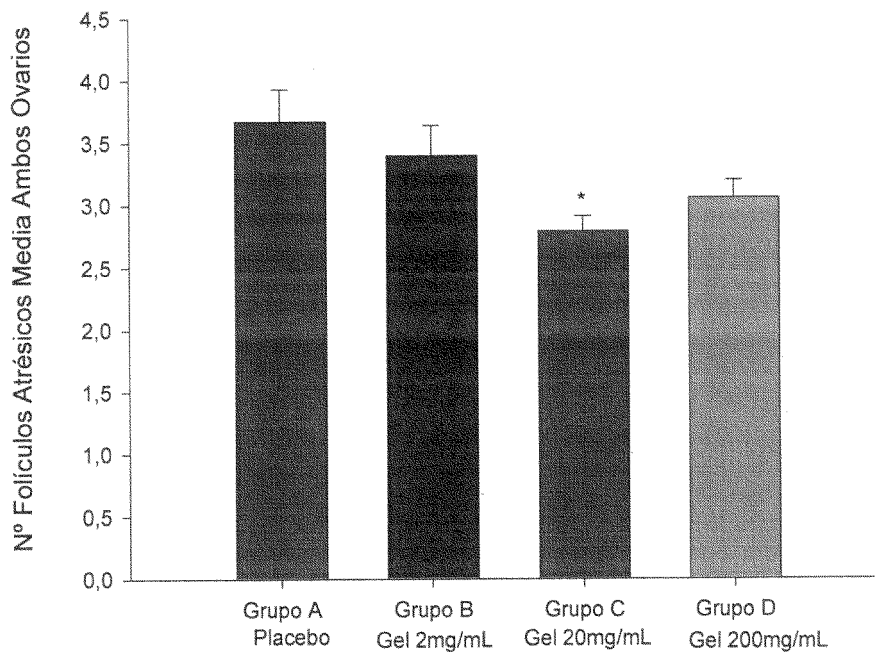
55

60

65



Gráfica 1



Gráfica 2



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 344 183

② Nº de solicitud: 200900448

③ Fecha de presentación de la solicitud: 18.02.2009

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | WO 03061362 A2 RESTORANGEN, INC) 31.07.2003, página 2, líneas 10-15; reivindicación 16; página 13, líneas 31-35; página 14, líneas 30-32. | 1-9 |
| A | WO 03066061 A1(PFIZER LIMITED) 14.08.2003, página 6, líneas 4-6. | 1-9 |
| A | Lord JM et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. British Medical Journal. 25 octubre 2003. Vol 327(7421), páginas 951-955, página 951, resumen. | 1-9 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

07.07.2010

Examinador

Mª D. García Grávalos

Página

1/5

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.07.2010

Declaración

| | | |
|--|----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-9 | SÍ |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-9 | SÍ |
| | Reivindicaciones | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01 | WO 03061362 A2 | 31-07-2003 |
| D02 | WO 03066061 A1 | 14-08-2003 |
| D03 | Lord JM et al. British Medical Journal. 2003. Vol 327(7421), páginas 951-955. | 25-10-2003 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud divulga el uso de la metformina o una de sus sales, hidratos, polimorfos o profármacos farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento por vía vaginal de hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico (SOP) y/o trastornos relacionados como el hirsutismo, acné y/o alopecia (ver reivindicaciones 1-4, 9), mediante la administración de unas dosis determinadas de dicho producto (reivindicaciones 5-8).

El documento D01 se refiere a agentes que se han utilizado tradicionalmente para disminuir los niveles de insulina como la metformina, rosiglitazona y pioglitazona para mejorar las alteraciones endocrinas asociadas al síndrome de ovario poliquístico (ver página 2, líneas 10-15; reivindicación 16). También describe el uso de "glucagon-like peptide-1" (GLP-1) para disminuir la resistencia a insulina o aumentar la sensibilidad de ésta y ser útil para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y/o trastornos relacionados. En particular, divulga la coadministración de GLP-1 con un agente sensibilizante a la insulina que incluye, entre otros metformina, rosiglitazona y pioglitazona para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (página 13, líneas 31-35). Así mismo, este documento describe las posibles vías que se pueden utilizar para la administración de las composiciones de dicha invención entre las cuales se refiere a la vía vaginal (ver página 14, líneas 30-32).

El documento D02 se refiere al tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOP) y a los compuestos y composiciones para su tratamiento. En él se cita a la metformina como uno de los agentes sensibilizantes a la insulina más comúnmente utilizados para el tratamiento del SOP (ver página 6, líneas 4-6).

El documento D03, divulga la respuesta positiva al tratamiento con metformina, administrada por vía oral, en mujeres que presentan anovulación debida al síndrome de ovario poliquístico (ver página 951, resumen).

1. NOVEDAD (Art. 6.1 LP 11/1986)**1.1. REIVINDICACIONES 1-9**

El documento D01 se considera el más cercano al estado de la técnica ya que describe el uso de la metformina para disminuir los niveles de insulina en el tratamiento de las alteraciones endocrinas asociadas al síndrome de ovario poliquístico. Aunque este documento enumera entre otras vías la de administración vaginal, sin embargo, no hace una mención especial a este modo de administración, ni tampoco hace referencia a las dosis ni a las ventajas que aporta esta vía frente a cualquier otra vía de administración de estas composiciones divulgadas en el estado de la técnica.

Los documentos D02 y D03 también se refieren a la metformina como uno de los agentes sensibilizantes a la insulina utilizados para el efectivo tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, sin hacer mención a su administración por vía vaginal.

Por lo tanto, según lo divulgado en los documentos D01-D03, las reivindicaciones 1-9 cumplen el requisito de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

Hoja adicional

2. ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8.1 LP 11/1986)

2.1. REIVINDICACIONES 1-9

Por otra parte, aunque el uso de la metformina en el tratamiento de las alteraciones endocrinas asociadas al síndrome de ovario poliquístico, en una composición administrada por vía vaginal, podría resultar evidente, de acuerdo a la información disponible, para el experto en la materia; sin embargo, esta vía de administración mejora el efecto terapéutico de la composición al tiempo que disminuye la toxicidad del producto, por lo que se considera que soluciona un problema técnico y resulta inventiva.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-9 cumplen el requisito de actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986).