

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 619**

51 Int. Cl.:
A61K 38/47 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04009231 .4**
96 Fecha de presentación: **25.05.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1447090**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2004**

54 Título: **USO DE HIALURONIDASA PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.**

30 Prioridad:
29.05.2000 DE 10026666

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
**GUNTHER BURGARD
FASANENWEG 7
66424 HOMBURG, DE y
CULLMANN, HEINZ DIETER**

72 Inventor/es:
**Bungard, Gunther y
Cullmann, Heinz Dieter**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 374 619 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

Uso de hialuronidasa para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

5 La presente invención se refiere al uso de hialuronidasa para la producción de un medicamento para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como cardiopatía coronaria y otras arteriosclerosis así como para la profilaxis de reestenosis en pacientes en los que ha tenido ya lugar una intervención coronaria. Entre las intervenciones coronarias figuran por ejemplo implante de endoprótesis, dilatación con balón, rotablación y operaciones de derivación (CGV).

La invención se refiere además a la producción de un medicamento para la profilaxis/el tratamiento del infarto de miocardio agudo.

10 Las enfermedades cardiovasculares y las alteraciones de la salud que resultan de las mismas y la aparición de impedimentos físicos como consecuencia de las mismas han afectado en los últimos años a un número creciente de personas. Entre tanto se han desarrollado numerosos medicamentos para tratar las enfermedades del corazón. Entre estos medicamentos cardiacos figuran composiciones complejas tales como extractos vegetales, pero también compuestos químicos individuales, tal como pueden extraerse por ejemplo de la "Lista Roja 2000". Ninguna de las
15 preparaciones que se encuentran actualmente en el mercado muestra resultados realmente satisfactorios del tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

La solicitud NL8102880 describe el uso de 20.000 - 80.000 UI de hialuronidasa para el tratamiento de arteriosclerosis, aumento del riego sanguíneo y embolia. En este sentido la hialuronidasa se administra por vía intraarterial a lo largo de 15 - 30 min en un intervalo de tiempo de 3 semanas.

20 La presente invención se basa en el problema técnico de indicar una posibilidad adicional para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares del cuerpo humano o animal.

Este problema se soluciona según la invención según la reivindicación de patente 1 usándose la hialuronidasa en una dosificación de al menos 6 000 unidades al día para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el
25 tratamiento de enfermedades cardiovasculares, debiendo administrarse la hialuronidasa por vía intravenosa, preferiblemente en un bolo intravenoso por ejemplo en el plazo de 10 segundos, a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 4 semanas.

Otras formas de realización ventajosas y preferidas de la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes.

Según una forma de realización de la invención la hialuronidasa se usa en una dosificación de al menos 12.000 unidades al día.

30 Según una forma de realización adicional de la invención la hialuronidasa se usa en una dosificación de al menos 15.000 unidades al día. Sin embargo también puede trabajarse con una dosificación de más de 100.000 unidades al día.

Según una forma de realización adicional de la invención la hialuronidasa se usa además en combinación con
35 carnitina y/o inhibidores de ESC y/o agentes nootrópicos y/o agentes que estimulan el riego sanguíneo y/o vitaminas y/o cationes.

Es evidente que puede tener lugar el uso combinado mediante administración simultánea, por ejemplo en forma de una preparación de combinación, o mediante la administración de los componentes individuales inmediatamente uno tras otro o separada en el tiempo. Naturalmente la preparación de combinación y también los componentes individuales pueden usarse junto con vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

40 Según una forma de realización adicional de la invención la dosificación tiene lugar a lo largo de al menos 2 meses, de manera especialmente preferible al menos 3 meses. Sin embargo, esto ha de entenderse sólo como ejemplo y la duración de dosificación concreta puede variar también naturalmente en el caso individual. Se obtienen resultados óptimos con una administración de una dosis de trabajo de 12.000 unidades al día, de cinco a siete veces a la semana, a lo largo de 6 a 8 semanas.

45 Por ejemplo en el caso de las enfermedades o trastornos cardiovasculares puede tratarse de cardiopatía coronaria (CPC), todas las formas de arteriosclerosis, estenosis de la carótida, estenosis de las arterias que conducen al cerebro, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardiaca o corazón adiposo.

Además ha tenido lugar el uso de la enzima para la producción de un medicamento para la profilaxis de reestenosis en pacientes en los que ha tenido ya lugar una intervención coronaria. Entre las intervenciones coronarias figuran
50 por ejemplo implante de endoprótesis, dilatación con balón, rotablación y operaciones de derivación (CGV).

Se encontró también que según la invención, la producción de un medicamento puede realizarse para la profilaxis/el tratamiento del infarto de miocardio agudo.

A continuación se describe en detalle la invención sin limitación.

5 La hialuronidasa se conoce en sí adecuadamente en el estado de la técnica y pertenece a las denominadas $\beta(1-4)$ -glicosidasas. Estas enzimas se denominan también como hialuronato-glicano hidrolasas, EC 3.2.1.35 a 3.2.1.36. La hialuronidasa hidroliza al ácido hialurónico, un heteroglicano lineal con restos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina alternantes (glicosaminoglicano ácido (mucopolisacárido)), e hialuronato (la forma iónica del ácido hialurónico), pero también sulfato de condroitina.

La hialuronidasa puede proceder de cualquier fuente y, por ejemplo, puede obtenerse de proteína de vacuno (de tipo bovino), sanguijuelas o bacterias (por ejemplo en forma de hialuronato-liasa). También pueden emplearse procedimientos de ingeniería genética conocidos en el estado de la técnica para la producción de hialuronidasa.

10 Muy especialmente preferible es una hialuronidasa, que disocia, y por tanto despolimeriza, el ácido hialurónico, condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato de mucotina, siendo la hialuronidasa preferida en la mayoría de los casos una enzima comercialmente disponible, por ejemplo la hialuronidasa comercializada por la empresa Pharma Dessau con el nombre Hylase® "Dessau".

15 Naturalmente, la hialuronidasa puede usarse no sólo para la terapia de un trastorno o enfermedad ya existente del sistema cardiovascular, sino también para el tratamiento preventivo, es decir, la profilaxis de las indicaciones mencionadas anteriormente, para evitar o retrasar la aparición de los trastornos.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos indicados puede utilizarse también una mezcla de hialuronidasas de diverso origen.

20 La hialuronidasa es especialmente apropiada para la profilaxis en pacientes con riesgo de infarto de miocardio y/o para el tratamiento de la cardiopatía coronaria. En este sentido puede administrarse también directamente por vía intracoronaria la enzima junto con la administración i.v.

25 La cardiopatía coronaria se conoce también por las expresiones "esclerosis coronaria estenosante", "cardiopatía degenerativa" y "cardiopatía isquémica". Un fundamento fisiopatológico es la reducción del riego sanguíneo provocada por el estrechamiento o la oclusión de los vasos coronarios y por tanto del aporte de de sustrato energético y oxígeno al músculo cardíaco, que origina una descompensación entre la oferta y la demanda y se manifiesta normalmente con la sollicitación de una carga (descenso de la reserva coronaria). Como cuadros patológicos se conocen: angina de pecho, infarto de miocardio así como insuficiencia cardíaca izquierda. Una ECC puede presentarse también durante mucho tiempo de manera asintomática, mientras que en el ECG bajo carga se pueden constatar, en determinadas circunstancias, signos de falta de riego sanguíneo.

30 El éxito del tratamiento puede controlarse, por ejemplo, mediante ECG, ECG bajo carga, ECG a largo plazo, ecocardiografía, ecografía de esfuerzo así como con escintigrafía miocárdica, angiografía coronaria como también angioscopia coronaria. En general se ha demostrado que mediante la administración según la invención se mejoraba el riego sanguíneo de las arterias coronarias, en parte hasta la curación completa.

Los siguientes ejemplos explican la invención sin limitar la misma.

35 Se trataron numerosos pacientes con afecciones cardiovasculares, de los que algunos padecían sobre todo de cardiopatía coronaria. Se trataron los pacientes durante al menos 4 semanas, preferiblemente al menos 2 meses, y de manera especialmente preferible al menos 3 meses, con una preparación que contiene hialuronidasa, preferiblemente la preparación Hylase® "Dessau". Con la administración de 6.000 unidades al día de esta preparación de hialuronidasa por vía intravenosa, por ejemplo cinco veces (hasta siete veces) por semana, se observó al cabo de algunas semanas una clara reducción de las molestias en los pacientes.

40 Algunos pacientes se sometieron a una terapia con dosis de Hylase® "Dessau" en el intervalo de 12.000 unidades al día, de cinco a siete veces por semana, hasta llegar a una dosis de 15.000 unidades al día, de cinco a siete veces por semana. Junto a la administración por vía intravenosa, que se emplea de manera preferible, tuvieron éxito también otros tipos de administración, tales como la intramuscular o la subcutánea, siendo sin embargo la administración por vía intravenosa la forma de administración más eficaz.

Con el uso de otras hialuronidasas diferentes de Hylase® "Dessau" pueden ser necesarias otras dosificaciones, que determinar el experto sin mayor problema de acuerdo con las circunstancias prácticas.

50 Según otro aspecto de la invención el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares tiene lugar con hialuronidasa, por ejemplo en combinación con carnitina. Mediante la aplicación de esta combinación se actúa contra la hipertrofia cardíaca y contra el corazón adiposo reduciendo así de manera significativa el riesgo de infarto.

Desde el punto de vista bioquímico esta aplicación según la invención tiene una relación directa con la degradación de los ácidos grasos. Dado que la síntesis de ácidos grasos tiene lugar preferiblemente en el citoplasma mientras que la degradación oxidativa de los ácidos grasos tiene lugar en las mitocondrias, los ácidos grasos deben llegar, para su degradación, en primer lugar desde el citoplasma a las mitocondrias. En este transporte participa la carnitina

(ácido 4-trimetilamino-3-hidroxi-butírico), que puede reaccionar tanto con acetil-coA como con acil-coA, con formación de acilcarnitina o de acilcarnitina. La formación del ácido acético o del ácido graso activado por la carnitina está catalizada por la acil-coA-carnitina-transferasa de la cual existen dos tipos diferentes (para la transferencia de acetilo o de acilo). Con el intercambio del resto acetilo por un resto de ácido graso se produce un compuesto de carnitil-ácido graso, que puede pasar la membrana de las mitocondrias. De esta manera se explica el efecto promotor de la carnitina sobre la oxidación de ácidos grasos. Después de su entrada en la mitocondria el ácido graso se transfiere de la acilcarnitina a la coA, y la carnitina queda de nuevo disponible para el transporte de ácidos grasos.

Otros principios activos que no poseen función de coenzima ni han demostrado ser componentes esenciales para el hombre, pero que son elementos constitutivos imprescindibles de las células y desempeñan funciones aún no estudiadas completamente, se engloban bajo la denominación de principios activos vitamínicos. Influyen parcialmente sobre la permeabilidad de membranas y capilares.

Entre ellos se encuentran, además de la carnitina:

- mesoinosita (mioinosita)
- ácidos grasos esenciales (vitamina F)
- flavonoides (vitamina P)

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de hialuronidasa en combinación con los denominados inhibidores de ESC (enzima sintetizadora de colesterol), tal como Pravasin y todas las demás denominadas "estatinas". En este caso se ha demostrado claramente (por ejemplo en el estudio WOS) que sobre todo Pravasin y también otras estatinas tienen un efecto cardioprotector. Por lo demás actúan, al igual que la hialuronidasa, en contra de la arteriosclerosis. El objetivo de la combinación es conseguir una optimización de la terapia mediante una sinergia de ambas sustancias.

Otras sustancias que pueden favorecer el efecto de la hialuronidasa y que pueden utilizarse según la invención en combinación, son:

- 1) Magnesio y otros cationes
- 2) Agentes nootrópicos (por ejemplo, Piracetam)
- 3) Agentes que estimulan el riego sanguíneo (por ejemplo, pentoxifilina, ginkgo y otras)
- 4) Vitaminas diversas (por ejemplo vitamina C)
- 5) Sustancias para aumentar la síntesis de NO
- 6) Antagonistas de glicoproteínas; tales como, por ejemplo, eptifibatida
- 5) Activadores de plasminógeno (por ejemplo altelasa, retelasa entre otros en caso de trombosis coronaria aguda (infarto de miocardio).

El uso según la invención resulta apropiado además para las siguientes indicaciones:

- 1) Esclerosis cerebral
- 2) Esclerosis múltiple
- 3) Oncología: mejora de la reabsorción de citostáticos en el tejido enfermo
- 4) Oftalmología (glaucoma)
- 5) Microangiopatía diabética
- 6) Aumento de la fertilidad en el hombre y en la mujer

REIVINDICACIONES

1. Uso de hialuronidasa para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, **caracterizado por que** el medicamento está preparado para la administración de al menos 6.000 unidades de hialuronidasa al día a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 4 semanas.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el medicamento está preparado para la administración de al menos 12.000 unidades de hialuronidasa al día.
3. Uso según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el medicamento está preparado para la administración de al menos 15.000 unidades de hialuronidasa al día.
- 10 4. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la hialuronidasa se usa en combinación con carnitina y/o inhibidores de ESC y/o agentes nootrópicos y/o agentes que estimulan el riego sanguíneo y/o vitaminas y/o cationes.
5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el medicamento está preparado para la administración a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 2 meses.
- 15 6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en el caso de una enfermedad se trata de cardiopatía coronaria (CPC), arteriosclerosis, estenosis de la carótida, estenosis de las arterias que conducen al cerebro, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardiaca o corazón adiposo.
7. Hialuronidasa para su aplicación en un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, **caracterizada por que** la hialuronidasa está preparada para la administración de al menos 6.000 unidades de hialuronidasa al día a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 4 semanas.
- 20 8. Hialuronidasa según la reivindicación 7, **caracterizada por que** la hialuronidasa está preparada para la administración de al menos 12.000 unidades de hialuronidasa al día.
9. Hialuronidasa según la reivindicación 8, **caracterizada por que** la hialuronidasa está preparada para la administración de al menos 15.000 unidades de hialuronidasa al día.
- 25 10. Hialuronidasa según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la hialuronidasa se usa en combinación con carnitina y/o inhibidores de ESC y/o agentes nootrópicos y/o agentes que estimulan el riego sanguíneo y/o vitaminas y/o cationes.
11. Hialuronidasa según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la hialuronidasa está preparada para la administración a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 2 meses.
- 30 12. Hialuronidasa según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** en el caso de una enfermedad se trata de cardiopatía coronaria (CPC), arteriosclerosis, estenosis de la carótida, estenosis de las arterias que conducen al cerebro, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardiaca o corazón adiposo.