

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 472**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06006085 .2**
96 Fecha de presentación: **05.06.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1685840**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **UTILIZACIÓN DE TETRAHIDROFOLATOS PARA LA INFLUENCIA SOBRE EL NIVEL DE HOMOCISTEÍNA.**

30 Prioridad:
13.06.1997 CH 145697

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2012

73 Titular/es:
**Merck & Cie
Im Laternenacker 5
8200 Schaffhausen, CH**

72 Inventor/es:
**Müller, Hans Rudolf;
Ulmann, Martin y
Moser, Rudolf**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 376 472 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 tetrahidrolatos para la influencia sobre el nivel de homocisteína

5 Este invento se refiere a la utilización de tetrahidrolatos en la forma estereoisomérica natural para la producción de una formulación farmacéutica, que es adecuada para la influencia sobre el nivel de homocisteína, especialmente para el apoyo de la remetilación de homocisteína. Los sectores clínicos de uso son todas las anomalías del nivel de homocisteína, pero especialmente la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y la prevención de defectos del tubo neural.

10 En el presente texto, los tetrahidrolatos en la forma estereoisomérica natural se refieren al ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, al ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, al ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico o al ácido (6)-tetrahidrofólico, o a sus sales farmacéuticamente compatibles.

15 Como medicamentos, los tetrahidrolatos se utilizaron hasta ahora predominantemente en forma de la sal de calcio del ácido 5-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico (leucovorina) o del ácido 5-metil-5,6,7,8-tetrahidrofólico para el tratamiento de la anemia megaloblástica asociada con una deficiencia de ácido fólico, como antídoto para el refuerzo de la compatibilidad de agentes antagonistas del ácido fólico, especialmente de aminopterina y metotrexato, en la terapia del cáncer (en inglés "antifolate rescue" = rescate antifolato), para el refuerzo del efecto terapéutico de pirimidinas fluoradas y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como la psoriasis y la artritis reumática, para el refuerzo de la compatibilidad de determinados agentes antiparasitarios, por ejemplo el trimetoprima-sulfametoxazol, así como para la disminución de la toxicidad de los didesaza-tetrahidrolatos en la quimioterapia.

20 La homocisteína es un aminoácido que contiene tiol, que resulta en el caso de la desmetilación de metionina. En los líquidos corporales, la homocisteína se presenta en una forma oxidada como un disulfuro (homocistina), como disulfuros mixtos y como un producto de oxidación ciclizado (homocisteína-tiolactona).

25 La hiperhomocisteinemia es un trastorno clínico, que puede tener diversas causas congénitas o adquiridas. Estos trastornos tienen como consecuencia una concentración aumentada de homocisteína en la sangre y en la orina.

30 La forma más frecuente de la hiperhomocisteinemia resulta de un defecto de la cistationa β -sintasa, que es una enzima de la ruta de transulfuración dependiente de la vitamina B₆, en la que la homocisteína se transforma en la cisteína pasando por la cistationina. Otra forma distinta se basa en un defecto de la 5,10-metilen-tetrahidrolato reductasa, que proporciona el substrato, ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, para la transformación, dependiente de la vitamina B₁₂, de la homocisteína en la metionina. La hiperhomocisteinemia puede aparecer también como consecuencia de trastornos funcionales del riñón. En todos estos casos, el concepto de "hiperhomocisteinemia" significa un aumento transitorio o permanente del nivel de homocisteína en la sangre, que va acompañado en parte por una segregación aumentada de homocisteína en la orina.

40 La hiperhomocisteinemia tiene como consecuencia una serie de enfermedades, que se manifiestan en trastornos vasculares, oculares, neurológicos y esqueléticos graves.

45 Diversos estudios clínicos muestran una manifiesta conexión entre un nivel aumentado de homocisteína en el suero y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La homocisteinemia se considera como un factor independiente de riesgo en el caso de enfermedades cardiovasculares. Unos datos generales se pueden encontrar en la obra de K. L. Resch (coordinador de edición), Risikofaktor Homocystein Daten-Fakten-Strategien (Factor de riesgo homocisteína, datos, hechos y estrategias, Gesellschaft für Medizinische Information ISBN 3-980-45 36-O-X. En la conexión entre la hiperhomocisteinemia y la arteriosclerosis se ha de remitir a la cita de L.J. Fortin y colaboradores, Clinical Biochemistry, tomo 28(2), 1995, páginas 155-162. La hiperhomocisteinemia y ciertos defectos del tubo neural se describieron en la cita de J.L. Mills y colaboradores, Supplement Publication to the Ceres-Forum on June 14, 1995, 1996, páginas 756S-760S.

50 La utilización de tetrahidrolatos en la forma estereoisomérica natural para la producción de una formulación farmacéutica, que sea adecuada para la influencia sobre el nivel de homocisteína, no se ha propuesto ni descrito todavía hasta ahora.

55 Se encontró que la utilización de unas formulaciones farmacéuticas que contienen la forma estereoisomérica natural de los tetrahidrolatos, influye sobre el nivel de homocisteína, especialmente ella apoya la remetilación de la homocisteína.

60 La forma estereoisomérica natural de los tetrahidrolatos se refiere al ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, al ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, al ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico, al ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, al ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, al ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico o al ácido (6S)-tetrahidrofólico, o a sus sales farmacéuticamente compatibles. Se utilizan unos folatos reducidos que, por regla general, se pueden transformar recíprocamente entre sí en el metabolismo de los folatos. No obstante, de manera preferida se utilizan el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y sus sales farmacéuticamente compatibles, puesto que el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico participa directamente como donante de metilo en la transferencia del grupo metilo desde la homocisteína hasta la metionina. Especialmente, esto es válido en el caso de estar presente una deficiencia de la

metilen-tetrahidrofolato reductasa, significando la deficiencia unos trastornos tales como p.ej. una funcionalidad restringida o un déficit de actividad. Como ejemplo más frecuente de una deficiencia de la metilen-tetrahidrofolato reductasa se mencionará en este contexto la presencia de la metilen-tetrahidrofolato reductasa inestable térmicamente. En estas circunstancias, los tetrahidrofolatos pueden ser transformados y, por consiguiente, empleados en la reacción de metilación, solamente de una manera restringida.

Las sales farmacéuticamente compatibles deberían ser compatibles tanto farmacológica como también farmacéuticamente. Tales sales farmacológica y farmacéuticamente compatibles pueden ser sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, de manera preferida sales de sodio, potasio, magnesio o calcio.

Las formulaciones farmacéuticas se refieren a unas formas enterales (p.ej. orales, sublinguales o rectales), parenterales o tópicas (p.ej. transdérmicas). Como vehículos se pueden utilizar unas sustancias orgánicas o inorgánicas, que no reaccionan con la sustancia activa eficaz, p.ej. agua, un aceite, alcohol bencílico, un poli(etilenglicol), el triacetato de glicerol u otros glicéridos de ácidos grasos, gelatinas, lecitina, ciclodextrinas, hidratos de carbono tales como lactobiosa o un almidón, estearato de magnesio, talco o una celulosa. En el caso de la administración por vía oral se prefieren tabletas, grageas, cápsulas, polvos, jarabes, concentrados o gotas, para la administración por vía rectal se prefieren supositorios, y para la administración por vía parenteral se emplean preferiblemente unas soluciones, que se basan en agua o en aceites, o unos materiales liofilizados.

Asimismo, se pueden utilizar suspensiones, emulsiones o implantes, y para la administración por vía tópica se pueden utilizar parches o cremas.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración por vía parenteral comprenden unas soluciones inyectables estériles, acuosas y no acuosas, de los compuestos farmacéuticamente activos, que son preferiblemente isotónicas con respecto a la sangre del receptor.

Estas formulaciones pueden contener agentes estabilizadores, aditivos para la liberación controlada de los compuestos farmacéuticamente activos, agentes antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y sustancias auxiliares para el ajuste de una solución isotónica. Las suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, pueden contener sustancias aditivas para suspensiones y agentes espesantes. La formulación farmacéutica puede estar presente en forma de recipientes para una dosis individual o para dosis múltiples, por ejemplo como ampollas cerradas por soldadura, y se puede almacenar como un producto liofilizado (secado por congelación), y en caso necesario se puede preparar previamente para el uso con un líquido estéril, por ejemplo agua o una solución salina. Del mismo modo se pueden utilizar también un polvo o granulado estéril o tabletas. Todas las formulaciones farmacéuticas pueden contener adicionalmente compuestos activos que actúan por separado o de una manera sinérgica. En este contexto se han de mencionar vitaminas, especialmente las que proceden del conjunto de la vitamina B, que actúan en este uso de una manera sinérgica, tales como la B₆ y/o la B₁₂. En este caso, la vitamina B₆ se puede administrar en una dosis comprendida entre 1 mg y 20 mg, de manera preferida, en el caso de una administración dosificada normalmente, en una comprendida entre 1 mg y 6 mg por día, y en el caso de una administración en alta dosis, en una comprendida entre 6 mg y 20 mg por día. La vitamina B₁₂ se puede emplear en una dosis comprendida entre 0,001 mg y 0,5 mg, de manera preferida, en el caso de una utilización dosificada normalmente, en una comprendida entre 0,001 mg y 0,15 mg por día, y en el caso de una utilización en alta dosis, en una comprendida entre 0,15 y 0,5 mg por día.

La formulación farmacéutica contiene entre 0,001 mg y 1.000 mg de la sustancia activa eficaz por cada dosis. En la profilaxis se emplean unas formulaciones que contienen de manera preferida entre 5 µg y 1.000 µg de la sustancia activa eficaz por cada dosis. En la terapia se emplean unas formulaciones, que contienen de manera preferida entre 0,1 mg y 200 mg de la sustancia activa por cada dosis.

La dosificación depende de la forma de la terapia, de la forma de presentación de la formulación farmacéutica, de la edad, del peso, de la alimentación y del estado del paciente. El tratamiento se puede comenzar con una baja dosificación situada por debajo de la cantidad óptima, y se puede aumentar ésta hasta que se alcance el efecto óptimo. De manera preferida, las dosificaciones en la profilaxis pueden fluctuar entre 5 µg y 1.000 µg por día, en especial entre 50 µg y 500 µg por día. Unas dosificaciones óptimas en la terapia oscilan entre 0,1 mg y 100 mg por día, en especial entre 0,5 mg y 5 mg por día. El uso se puede efectuar o bien como una administración de una sola vez o como una dosificación repetida.

Ejemplos para la ilustración del invento

Ejemplo 1

Tableta que contiene 1 mg del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico

Una mezcla de 13,3 g de la sal de calcio del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico pentahidrato (correspondientemente a 10 g del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico), 4 kg de lactosa, 1,2 kg de un almidón, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprimen para formar tabletas, de tal manera que cada tableta contenga 1 mg del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico.

La tableta se puede utilizar en forma revestida como una tableta con película, o molida y envasada en cápsulas.

Ejemplo 2

5 Supositorios que contienen 60 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

Una mezcla de 632 g de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico pentahidrato (correspondientemente a 500 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico), 50 g de una hidroxipropil-celulosa y 2 kg de glicéridos semisintéticos se funde para formar supositorios, de tal manera que cada supositorio contenga 500 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.

Ejemplo 3

15 Solución inyectable que contiene 0,5 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

0,5 g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, 10 g de glutatión, 30 g del ácido cítrico, 160 g de manitol, 1 g del ácido metil-p-hidroxibenzoico, 17,7 g de hidróxido de sodio (o la cantidad necesaria para ajustar un valor del pH de la solución de 7,3 a 7,8) se disuelven en 3 litros de agua para inyección y se envasan en ampollas, de tal manera que cada ampolla contenga 0,5 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.

Ejemplo 4

25 Material liofilizado inyectable que contiene 1 mg del ácido (6S)-tetrahidrofólico

Una solución de 1 g de la sal de sodio del ácido (6)-tetrahidrofólico en 1.000 ml de agua doblemente destilada se filtra en condiciones estériles en ampollas y se liofiliza, de tal manera que cada ampolla contenga 1 mg del ácido (1S)-tetrahidrofólico.

El ácido tetrahidrofólico es muy sensible frente al oxígeno, y por lo tanto se tiene que trabajar de un modo rigurosamente exento de oxígeno. Puede ser necesario el empleo de un agente protector contra la oxidación, tal como ácido ascórbico.

Ejemplo 5

35 Material liofilizado inyectable que contiene 20 mg del ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico

Una solución de 10 g de un compuesto de inclusión con β -hidroxipropil-ciclodextrina de la sal de sodio del ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico en 2.000 ml de agua doblemente destilada se filtra en condiciones estériles en ampollas, de tal manera que cada ampolla contenga 20 mg del ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico.

Para el ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico son válidas las mismas medidas de precaución que para el ácido tetrahidrofólico (Ejemplo 4).

Ejemplo 6

45 Tableta que contiene 0,4 mg del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico

Una mezcla de 5,32 g de la sal de calcio del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico pentahidrato (correspondientemente a 4 g del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico), 4 kg de lactosa, 1,2 kg de un almidón, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, se comprime para formar tabletas, de tal manera que cada tableta contenga 4 mg del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico.

Ejemplo 7

55 Material liofilizado inyectable, que contiene 10 μ g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

Una solución de 10 mg de la sal de sodio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico en 1.000 ml de agua doblemente destilada se filtra en condiciones estériles bajo un gas protector en ampollas y se liofiliza, de tal manera que cada ampolla contenga 10 μ g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

El ácido tetrahidrofólico es muy sensible frente al oxígeno, por lo tanto se tiene que trabajar de un modo rigurosamente exento de oxígeno. Puede ser necesario el empleo de un agente protector contra la oxidación tal como ácido ascórbico.

Ejemplo 8

Tableta que contiene 15 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

- 5 Una mezcla de 19,18 g de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico pentahidrato (correspondientemente a 15 g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico), 120 g de lactosa, 21,5 g de un almidón de maíz, 7,08 g de una acetil-celulosa, 2,28 g de ftalato de dietilo, 0,64 g de silicona HK-15 y 2 g de estearato de magnesio se comprime para formar tabletas, de tal manera que cada tableta contenga 15 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
- 10 La tableta se puede utilizar en forma revestida como una tableta con película, o molida y envasada en cápsulas.

Ejemplo 9

Tabletas que contienen 15 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

- 15 De manera análoga a como se ha descrito en el Ejemplo 8, se producen unas tabletas que contienen 15 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico con un almidón de maíz, lactosa, estearato de magnesio, poli(etilenglicol) 6000, un polimetacrilato, polisorbitol 80, un dimetil-polisiloxano, hidróxido de sodio y talco.

Ejemplo 10

Preparado combinado a base del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂

- 25 Para unos preparados destinados a la administración por vía oral se formula una tableta revestida con una película, que contiene los siguientes componentes:

- 0,4 mg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico
3 mg de vitamina B₆
0,002 mg de vitamina B₁₂
30 sustancias coadyuvantes farmacéuticamente compatibles.

El preparado combinado se puede formular también como una solución p.ej. para la administración por vía parenteral.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico o del ácido (6S)-tetrahidrofólico, o de sus sales farmacéuticamente compatibles, para la producción de una formulación farmacéutica, que es adecuada para el tratamiento de la hiperhomocisteinemia.
- 10 2. Utilización del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico o del ácido (6S)-tetrahidrofólico, o de sus sales farmacéuticamente compatibles, para la producción de una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que es adecuada para la prevención y el tratamiento de trastornos vasculares, oculares, neurológicos y esqueléticos en el caso de la presencia de una hiperhomocisteinemia.
- 15 3. Utilización del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico o del ácido (6S)-tetrahidrofólico, o de sus sales farmacéuticamente compatibles, para la producción de una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es adecuada para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- 20 4. Utilización del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico o del ácido (6S)-tetrahidrofólico, o de sus sales farmacéuticamente compatibles, para la producción de una formulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, que es adecuada para la prevención y el tratamiento de la arteriosclerosis.
- 25 5. Utilización del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o de sus sales farmacéuticamente compatibles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, **caracterizada porque** el uso se efectúa en el caso de la presencia de una deficiencia de la metilen-tetrahidrofolato reductasa.
- 30 6. Utilización del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o de sus sales farmacéuticamente compatibles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, **caracterizada porque** el uso se efectúa en el caso de la presencia de una metilen-tetrahidrofolato reductasa inestable térmicamente.
- 35 7. Formulaciones farmacéuticas destinadas a la utilización para la influencia sobre el nivel de homocisteína, **caracterizadas porque** como sustancia activa eficaz está contenido por lo menos un compuesto, que se escoge entre el conjunto que se compone del ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, del ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico o del ácido (6S)-tetrahidrofólico o de sus sales farmacéuticamente compatibles, conjuntamente con sustancias activas y coadyuvantes farmacéuticamente compatibles.
- 40 8. Formulaciones farmacéuticas destinadas a la utilización para la influencia sobre el nivel de homocisteína de acuerdo con la reivindicación 7, que en el caso de la presencia de una metilen-tetrahidrofolato reductasa inestable térmicamente, **están caracterizadas porque** ellas contienen como sustancia activa el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal farmacéuticamente compatible del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, conjuntamente con sustancias activas y coadyuvantes farmacéuticamente compatibles.
- 45