

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 793**

51 Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08779024 .2**
96 Fecha de presentación: **14.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2170346**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Tratamiento o prevención de trastornos hipertensivos del embarazo o retraso del crecimiento fetal**

30 Prioridad:
19.07.2007 EP 07112753

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2012

73 Titular/es:
PANTARHEI BIOSCIENCE B.V.
BOSLAAN 13
3701 CH ZEIST, NL

72 Inventor/es:
VISSER, Monique y
COELINGH BENNINK, Herjan, Jan, Tijmen

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

ES 2 376 793 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

Tratamiento o prevención de trastornos hipertensivos del embarazo o retraso del crecimiento fetal

5 Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere a la utilización de un esteroide en la preparación de una composición farmacéutica para ser usado en el tratamiento de un trastorno hipertensivo del embarazo (HDP) o retraso del crecimiento fetal donde el esteroide es una sustancia representada por fórmula I o un precursor tal y como se define en la reivindicación 1.

Antecedentes de la invención

15 [0002] Trastornos hipertensos de embarazo y retraso del crecimiento fetal tienen en común que se asocian con suministro de sangre insuficiente a través de la arteria uterina. Otro cuestión que tienen en común estos trastornos es que actualmente son muy difícil de tratar.

[0003] Ejemplos de trastornos hipertensivos de embarazo incluyen trastornos hipertensivos del grupo que consisten en preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP e hipertensión inducida por gestación o por embarazo. Todos estos trastornos hipertensivos se cree que están asociados a suministro de sangre insuficiente a través de la arteria uterina.

20 [0004] WO95/02408 enseña a emplear una combinación de una progestina y un sustrato de sintasa de óxido nítrico en el tratamiento de preeclampsia y parto prematuro. Se observa en la solicitud de patente internacional que preeclampsia, toxemia o eclampsia de embarazo puede ser un significativo problema de salud durante el embarazo y son las principales causas de retraso del crecimiento fetal, mortalidad y morbilidad fetal, nacimiento prematuro y mortalidad materna.

30 [0005] Retraso de crecimiento fetal (o retraso del crecimiento intrauterino (IUGR)) implica que el crecimiento fetal es insuficiente y que el feto no alcanza su potencial de crecimiento. Así, un feto IUGR o recién nacido se caracteriza por una masa corporal demasiado baja para la edad de gestación (pequeño para la edad gestacional). Retraso del crecimiento fetal ha sido asociado al suministro de sangre sub-óptimo a través de la arteria uterina.

35 Resumen de la invención

[0006] Los inventores han descubierto imprevistamente que esteroides tal como estetrol son capaces de sustancialmente aumentar el flujo sanguíneo a través de la arteria uterina, especialmente en caso de que el flujo sanguíneo a través de esta arteria se limita como resultado de vasoconstricción.

40 [0007] Arterias de control deben ser distinguidas de arterias de transporte tal como la aorta y la arteria pulmonalis. A diferencia de arterias de transporte, arterias de control regulan el suministro de sangre para órganos. Si arterias de control son indebidamente estrechadas, el suministro de sangre a un órgano se puede impedir hasta tal punto que son provocados efectos indeseables. Por ejemplo, en caso de la arteria uterina, constricción vascular en mujeres embarazadas pueden causar trastornos hipertensivos de embarazo y/o retraso del crecimiento fetal.

50 [0008] Tulchinski et al. (J Clin Endocrinol Metab. 1975 Apr;40(4):560-567) informa que el estetrol se considera a ser un producto específico de hígado fetal y ha sido sugerido como un buen indicador de bienestar fetal. En este artículo los autores concluyen que estetrol de plasma parece ser un buen indicador de bienestar fetal en pacientes con enfermedad hipertensiva de embarazo.

[0009] No obstante el uso terapéutico de estetrol no es mencionado.

55 [0010] WO96/03929 enseña el uso de estetrol para controlar o detectar el inicio del parto, especialmente parto asociado a parto prematuro de la embarazada.

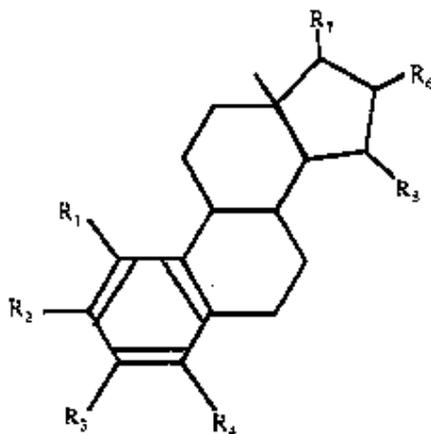
[0011] EP 1700602 divulga el uso terapéutico de compuestos de fórmula I, preferiblemente estetrol, en la terapia de sustitución hormonal.

60 [0012] Los presentes inventores han reconocido que los esteroides de la presente invención pueden ventajosamente ser usados para prevenir o reducir presión sanguínea alta en caso de trastornos hipertensivos de embarazo (HPD). Además, estos mismos esteroides pueden adecuadamente ser empleados para prevenir o tratar retraso del crecimiento fetal.

65 Como antes explicado aquí, los inventores creen que la eficacia de los presentes esteroides en el tratamiento de HPD y

retraso del crecimiento fetal se une con la capacidad de estos esteroides para sustancialmente mejorar el flujo sanguíneo a través de la arteria uterina, y posiblemente otras arterias de control tal como arteria renal, arteria hepática y arteria mesentérica.

5 [0013] Los esteroides que se emplean conforme a la presente invención se representan por la siguiente fórmula



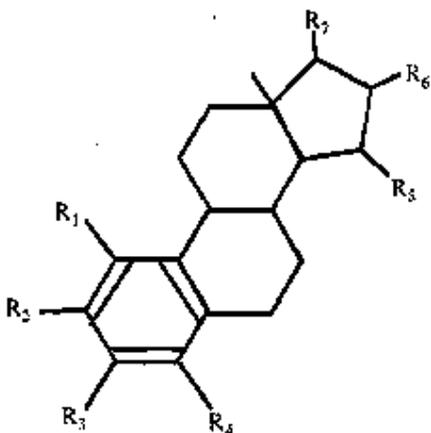
en la que fórmula R₁ , R₂ , R₃ , R₄ independientemente son un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; cada uno de R₅ , R₆ , R₇ es un grupo hidróxilo; y no más de 3 de R₁ , R₂ , R₃ , R₄ son átomos de hidrógeno.

10

Descripción detallada de la invención

[0014] Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un esteroide en la producción de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de un trastorno hipertensivo de embarazo (HDP) o retraso del crecimiento fetal, comprendiendo dicho tratamiento la administración a un mamífero femenino un esteroide seleccionado del grupo que consiste en:

15



sustancias representadas por la siguiente fórmula en la que fórmula R₁ , R₂ , R₃ , R₄ independientemente son un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; cada uno de R₅ , R₆ , R₇ es un grupo hidróxilo; no más de 3 de R₁ , R₂ , R₃ , R₄ son átomos de hidrógeno;

20

precusores capaz de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se usa en el presente tratamiento, estos precusores se derivan de los esteroides mencionados donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos de hidróxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un ácido carboxílico hidrocarbónico, sulfónico o sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranal; o un residuo glicosídico de cadena lineal o ramificada con 1-20 unidades glicosídicas por residuo; y mezclas de uno o más de las sustancias y/o precusores previamente mencionadas.

25

[0015] En una forma de realización preferida de la presente invención el esteroide contiene 4 grupos hidróxilo.

30

También, en la fórmula mencionada, R₁ representa preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En dicha fórmula preferiblemente al menos 2, más preferiblemente al menos 3 de los grupos R₁ , R₂ , R₃ , R₄

representan un átomo de hidrógeno.

[0016] Los esteroides según la fórmula abarcan varios enantiómeros desde los átomos de carbono que llevan sustituyentes de hidróxilo R_5 , R_6 , R_7 son quiralmemente activos.

En una forma de realización preferida, el presente esteroide es 15α -hidroxi sustituido.

5 En otra forma de realización preferida la sustancia es 16α -hidroxi sustituido.

En otra forma de realización preferida, la sustancia es 17β -hidroxi sustituido.

De la forma más preferible los esteroides son $15\alpha, 16\alpha, 17\beta$ -trihidroxi sustituidos.

10 [0017] En una forma de realización preferida de la presente invención R_3 representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi.

En otra forma de realización preferida los grupos R_1 , R_2 , R_4 representan átomos de hidrógeno, en cuyo caso, si R_3 , R_5 , R_6 , R_7 son grupos hidróxilo, la sustancia es 1,3,5 (10)-estratrien-3, 15,16,17-tetrol.

Un isómero preferido de la sustancia última es 1,3, 5 (10)-estratrien-3, $15\alpha, 16\alpha, 17\beta$ -tetrol (estetrol).

15 [0018] Preferiblemente, el esteroide aplicado como el componente activo en la presente composición es un así llamado estrógeno biogénico, es decir un estrógeno que surge naturalmente en el cuerpo humano, un precursor de un estrógeno biogénico o una mezcla del mismo.

Debido a que estrógenos biogénicos están naturalmente presentes en el cuerpo del feto y de la mujer, no son previstos efectos secundarios a ocurrir, particularmente si los niveles de suero que resultan de la administración exógena de tales estrógenos sustancialmente no excedan concentraciones de origen natural.

20 Esteroides de origen natural típicamente muestran una configuración $8\beta, 9\alpha, 13\beta, 14\alpha$ del esqueleto de esteroide.

[0019] Ejemplos típicos de precursores que pueden adecuadamente ser usados conforme a la invención son ésteres que se puede obtener al reaccionar los grupos hidróxilo de las sustancias de estrógeno con sustancias que contienen un o más grupos carboxi (M^+OOC-), donde M^+ representa un hidrógeno o (akali)metal catión.

25 Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida, los precursores son derivados de las sustancias de estrógeno, donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo en dicha fórmula ha sido sustituido por $-CO-R$, donde R es un radical de hidrocarburo comprendiendo 1-25 átomos de carbono.

30 Preferiblemente R es hidrógeno, o un radical de alquilo, alquenoilo o arilo comprendiendo 1-20 átomos de carbono.

[0020] El presente tratamiento puede adecuadamente ser usado para tratar seres humanos, ganado bovino, ovejas, cerdos, cabra, caballos al igual que animales domésticos tal como perros y gatos.

Más preferiblemente el presente tratamiento se utiliza para tratar seres humanos.

35 [0021] El presente tratamiento puede adecuadamente emplear administración enteral o parenteral del esteroide.

El término "administración parenteral" como se usa aquí abarca administración transdérmica, intravenosa, intranasal, intravaginal, pulmonar, bucal, subcutánea, intramuscular e intrauterina.

El término "administración enteral" incluye administración oral al igual que rectal.

40 [0022] Preferiblemente el modo de administración es seleccionado del grupo que consiste en administración intravenosa, intravaginal, rectal, subcutánea, intramuscular, intrauterina u oral.

Más preferiblemente el modo de administración es seleccionado del grupo que consiste en administración intravaginal, subcutánea, intramuscular u oral.

45 En una forma de realización particularmente preferida el presente tratamiento emplea administración intravaginal u oral. Más preferiblemente, el presente tratamiento emplea administración oral.

[0023] Conforme al presente tratamiento el esteroide es normalmente administrado en una cantidad inferior a 2 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente inferior a 1 mg por kg de peso corporal al día.

50 Para conseguir un significativo impacto de la administración del esteroide, es aconsejable para administrar en una cantidad de al menos $2.5 \mu\text{g}$ por kg de peso corporal al día.

Preferiblemente, la cantidad administrada es al menos $5 \mu\text{g}$ por kg de peso corporal al día.

[0024] El presente tratamiento comprende administrar a un mamífero con necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz del esteroide.

55 La cantidad necesitada a ser eficaz es distinta de individuo a individuo y se determina por factores tal como masa corporal, forma de administración y la eficacia del esteroide particular usado.

[0025] En el presente tratamiento, particularmente cuando se usa en seres humanos, el esteroide es normalmente administrado en una dosis media entre 0.1 y 100 mg al día, preferiblemente entre 0.5 y 50 mg al día.

60 [0026] Ejemplos de trastornos hipertensivos de embarazo que se pueden tratar conforme a la presente invención incluyen preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP e hipertensión de gestación.

El presente tratamiento es especialmente adecuado para tratar o prevenir preeclampsia.

[0027] Eclampsia es una complicación seria de embarazo y se caracteriza por convulsiones.

Normalmente eclampsia ocurre después de la aparición de pre-eclampsia aunque a veces síntomas no pre-eclámpticos son reconocibles.

5 Las convulsiones pueden aparecer antes, durante o después del parto, aunque han sido registrados casos de eclampsia después de solo 20 semanas de embarazo.

Eclampsia puede ser fatal tanto para la madre como para el feto, con solo un caso entre 50 mujeres afectadas y uno entre 14 fetos de mujeres afectadas muriendo a pesar de la mejor asistencia médica disponible.

10 [0028] Preeclampsia (o pre-eclampsia) es una condición médica dónde hipertensión surge en el embarazo (hipertensión inducida de embarazo) en la asociación con proteína significativa en la orina.

Si no se trata, preeclampsia puede frecuentemente rápidamente convertirse en eclampsia.

Pre-eclampsia puede desarrollarse a tiempos variables durante el embarazo y su progreso difiere entre pacientes; la mayoría de los casos están diagnosticados pretérmino.

15 No tiene ninguna cura conocida aparte de finalizar el embarazo por parto del feto (inducción de parto o aborto).

Puede ocurrir también hasta seis semanas después del parto.

Es la complicación más común y peligrosa de embarazo y puede afectar tanto a la madre como al feto.

20 [0029] Pre-eclampsia se diagnostica cuando una mujer embarazada desarrolla presión sanguínea alta (dos lecturas separadas tomadas con al menos 6 horas de separación de 140/90 o más) y 300 mg de proteína en una muestra de orina de 24 horas (proteinuria).

[0030] Algunas mujeres desarrollan presión sanguínea alta sin la proteinuria (proteína en la orina); esta es la llamada hipertensión de gestación o hipertensión inducida por el embarazo (PIH).

25 Tanto la pre-eclampsia y la hipertensión de gestación se consideran como condiciones muy serias y requieren un control atento de madre y bebé.

[0031] El síndrome de HELLP es otra complicación obstétrica de amenaza de vida considerada por muchos a ser una variante de pre- eclampsia.

Ambas condiciones ocurren durante los últimos estadios de embarazo, o a veces después del parto.

30 HELLP es una abreviatura de las principales investigaciones:

- Anemia hemolítica
- Enzimas hepáticas elevadas y
- Recuento bajo de plaquetas

35 Frecuentemente, un paciente que desarrolla el síndrome de HELLP ya sido objeto de seguimiento por hipertensión de gestación, o se sospecha a desarrollar pre-eclampsia (presión sanguínea alta y proteinuria).
Hasta un 8% de todos los casos se presentan después del parto.

40 Si el paciente obtiene un ataque o coma, la condición ha progresado a una eclampsia en toda regla.

[0032] El presente tratamiento es ventajosamente usado para tratar o prevenir trastornos hipertensivos de embarazo y/o crecimiento fetal retardado en un mamífero femenino que está embarazado al menos 20 semanas, preferiblemente embarazado al menos 24 semanas y de la forma más preferible embarazado 28 semanas.

45 [0033] En caso de tratamiento de trastornos hipertensivos de embarazo es altamente ventajoso si el esteroide se administra dentro de 24 horas, preferiblemente dentro de 4 horas y de la forma más preferible dentro de 60 minutos después de descubrir que el mamífero femenino padece de hipertensión.

Cuanto antes se comience el tratamiento después de que ha sido diagnosticada hipertensión, mas bajo es el riesgo de que la pre-eclampsia, el síndrome de HELLP o la hipertensión de gestación se conviertan en eclampsia.

50 Conforme a la presente invención, se diagnostica hipertensión si dos lecturas separadas tomadas al menos con 6 horas de separación han mostrado una presión sanguínea de 140/90 o más.

[0034] El presente tratamiento puede comprender coadministración de otra medicamentos tal como compuestos antihipertensivos.

55 El presente tratamiento preferiblemente no utiliza coadministración de progestógenos, inhibidores de ciclooxigenasa, donantes de óxido nítrico, sustratos de óxido nítrico, antagonista de endotelina, inhibidor de sintasa de endotelina, prostaciclina, análogo de prostacilina, citrulina o análogo de citrulina.

60 [0035] De la forma más preferible, el presente tratamiento no comprende coadministración de otro componente farmacéuticamente activo aparte de esteroide(s) según la presente invención.

[0036] La invención es posteriormente ilustrada mediante los siguientes ejemplos.

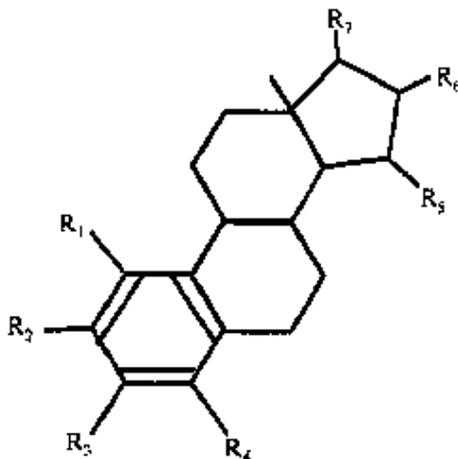
Ejemplos**Ejemplo 1**

- 5 [0037] Para evaluar respuestas dilatorias agudas para estetrol en la vasculatura humana ex-vivo, el siguiente estudio ha sido realizado.
- [0038] Arterias miometriales y arterias subcutáneas (diámetro: 220 μm ; longitud: 2-3 mm) fueron seccionados de mujeres normales embarazadas programadas a ser sometidas a cesárea.
- 10 Arterias miometriales están presentes en el útero y son derivaciones de la arteria uterina.
- [0039] Fumadores de cigarrillo y mujeres con hipertensión, diabetes mellitus, manifestaciones clínicas de arteriosclerosis (CHD, enfermedad de arteria periférica, enfermedad cerebrovascular), enfermedad venal tromboembólica, trastornos de hígado, sangrado vaginal inexplicado, e historia personal o familiar de cáncer de mama fueron excluidas.
- 15 Ninguna ha recibido HRT, otra hormona de esteroide, o cualquier medicación conocida por afectar metabolismo lipoproteínico o presión sanguínea.
- [0040] Las arterias seccionadas fueron montadas en un miógrafo de presión (LSI, USA).
El baño de órgano fue perfundido (7 ml/min) con PSS (mM: NaCl 119, KCl 4.7, CaCl_2 2.5, MgSO_4 1.17, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1.18, EDTA 0.026 y glucosa 5.5 pH 7.4, 37°C, gasificado con 5% CO_2 en O_2).
- 20 KH_2PO_4 1.18, EDTA 0.026 y glucosa 5.5 pH 7.4, 37°C, gasificado con 5% CO_2 en O_2).
- [0041] Fueron descartadas las arterias si fallaron para mantener presión, oclusión incompleta demostrada del lumen en la respuesta a norepinefrina extraluminal (NE, 10- 6M PSS sustituido en potasio (KPSS, 64mM KCl en PSS) o si fallaron para relajar a bradikina (BK, 10- 6M).
- 25 [0042] Respuestas de relajación de estetrol y PPT ([1H]-pyrazole-1,3,5-triy-trisphenol, un selectivo agonista receptor-estrógeno-alfa) fueron comparadas en arterias miometriales y en arterias subcutáneas.
PPT fue usado como control positivo.
En un estudio precedente ha sido demostrado que el esteroide estrogénico estradiol no era capaz de inducir relajación en arterias miometriales y subcutáneas.
- 30 [0043] Figura 1 representa la curva de respuesta de estetrol y PPT en las arterias miometriales.
El número de sujetos se menciona entre paréntesis.
Las arterias miometriales fueron comparables en tamaño (284 \pm 41, n=5 para estetrol frente a 295 \pm 37, n=5 para PPT).
- 35 [0044] Figura 2 representa la curva de respuesta de estetrol y PPT en las arterias subcutáneas.
Nuevamente, el número de sujetos se menciona entre paréntesis.
Las arterias subcutáneas fueron comparables en tamaño (213 \pm 21, n=5 para estetrol frente a 194 \pm 25, n=5 para PPT).
- 40 [0045] La respuesta de concentración representada en las Figuras 1 y 2 muestran que el compuesto de control (PPT) y estetrol son capaces de inducir relajación en arterias miometriales y subcutáneas.
Sorprendentemente, estetrol resulta tener un efecto selectivo, porque la relajación resultó ser más pronunciada en las arterias miometriales en comparación con las arterias subcutáneas.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un esteroide en la preparación de una composición farmacéutica para ser usada en el tratamiento terapéutico o profiláctico de un trastorno hipertensivo del embarazo (HDP) o retraso del crecimiento fetal, comprendiendo dicho tratamiento la administración a un mamífero femenino de una composición farmacéutica comprendiendo un esteroide seleccionado del grupo constituido por:

sustancias representadas por la siguiente fórmula



en la cual R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono, cada uno de R₅, R₆, R₇ es un grupo hidróxilo, no más de 3 de R₁, R₂, R₃, R₄ son átomos de hidrógeno, precursores capaces de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se utiliza en el presente tratamiento, dichos precursores se derivan de los esteroides mencionados donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilos ha sido sustituido por un radical acilo de un ácido carboxílico hidrocarbónico, sulfónico o sulfámico de 1-25 átomos de carbono, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranal, o un residuo glicosídico de cadena lineal o ramificada con 1-20 unidades glicosídicas por residuo, y mezclas de una o varias de las sustancias y/o precursores previamente mencionados.

2. Utilización según la reivindicación 1, donde R₃ representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi.
3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, donde al menos 3 de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄ representan átomos de hidrógeno.
4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el trastorno hipertensivo del embarazo es seleccionado del grupo consistente en preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP e hipertensión de gestación.
5. Utilización según la reivindicación 4, donde el trastorno hipertensivo del embarazo es preeclampsia.
6. Utilización según la reivindicación 4 o 5, donde el esteroide debe ser administrado en las 24 horas después de haber descubierto que el mamífero femenino padece de hipertensión.
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el tratamiento comprende administración intravenosa, intravaginal, rectal, subcutánea, intramuscular, intrauterina u oral de la composición farmacéutica según la reivindicación 1.
8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el mamífero femenino está embarazado, preferiblemente embarazado al menos 20 semanas.
9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el tratamiento no comprende coadministración de progestógenos, inhibidores de ciclooxigenasa, donantes de óxido nítrico, sustratos de óxido nítrico, antagonista de endotelina, inhibidor de sintasa de endotelina, prostaciclina, análogo de prostaciclina, citrulina o análogo de citrulina.
10. Utilización según la reivindicación 9, donde el tratamiento no comprende coadministración de otro componente farmacéuticamente activo aparte del esteroide.
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el esteroide debe ser administrado en una dosificación de al menos 2.5 µg por kg de peso corporal, preferiblemente de al menos 5 µg por kg de peso corporal.

Fig 1

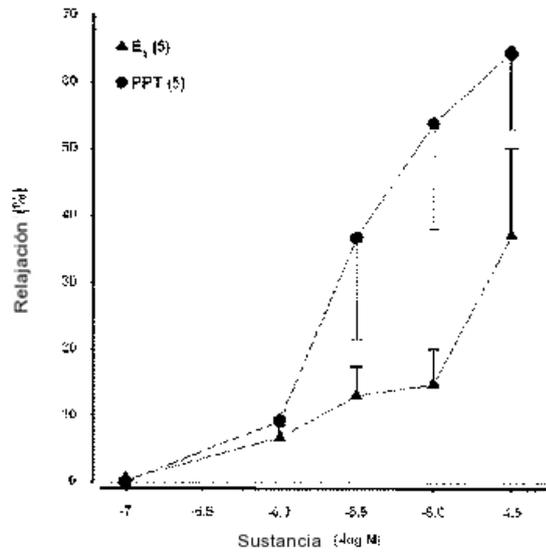


Fig 2

