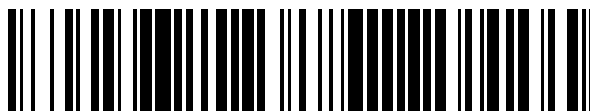


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 117**

51 Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08766828 .1**
96 Fecha de presentación: **20.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2155205**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Tratamiento del Síndrome de aspiración de meconio con estrógenos**

30 Prioridad:
21.06.2007 EP 07110768

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.04.2012

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

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

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

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).

ES 2 378 117 T3

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del Síndrome de aspiración de meconio con estrógenos

5 Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere al uso de un estrógeno en la producción de un medicamento para tratamiento de síndrome de aspiración de meconio en un bebé recién nacido. Otros aspectos de la presente invención se refieren a un supositorio y un aplicador oral para uso en el tratamiento mencionado de SAM en bebés recién nacidos.

10

Antecedentes de la invención

15

[0002] El síndrome de aspiración de meconio (SAM), también referido como "Aspiración neonatal de meconio", ocurre cuando los bebés inhalan meconio en sus pulmones antes o durante el parto. Meconio es la primera deposición de un bebé, compuesto por materiales formados durante el tiempo que el bebé pasa en el útero: células intestinales epiteliales, lanugo, moco, líquido amniótico, bilis, y agua. Meconio es estéril, a diferencia de heces posteriores, y no tiene olor.

20

[0003] Meconio es normalmente almacenado en los intestinos del bebé hasta después del nacimiento, pero a veces (frecuentemente en la respuesta a angustia fetal) se expulsa en el líquido amniótico antes del nacimiento durante la fase final del embarazo o durante el parto. Si el bebé entonces inhala el fluido contaminado, pueden ocurrir problemas respiratorios.

25

[0004] El paso de meconio al líquido amniótico ocurre en aproximadamente cinco a veinte % de todos los nacimientos. Es más común en nacimientos postérminos. El síndrome de aspiración de meconio se desarrolla en 5-10 % de estos casos. Aproximadamente una tercera parte de aquellos bebés que experimentan SAM requieren asistencia respiratoria. El índice de mortalidad para SAM que resulta de enfermedad severa parenquimal pulmonar e hipertensión pulmonar es tan alto como el 20%. Otras complicaciones incluyen síndromes de bloque de aire (por ejemplo, neumotórax, neumomediastino, neumopericardio) y efisema pulmonar intersticial.

30

[0005] Frecuentemente, angustia fetal durante el parto causa contracciones intestinales, al igual que una relajación del esfínter anal, que permiten que el meconio contamine el líquido amniótico. El líquido amniótico es normalmente claro, pero se vuelve verdoso si se tinte de meconio. Si el bebé inhala esta mezcla antes, durante, o después del nacimiento, puede ser aspirada profundamente en los pulmones.

35

Dos problemas principales tienen lugar si esto ocurre:

40

- el material puede bloquear los canales de respiración. La obstrucción completa de los canales de respiración por meconio produce atelectasis. La obstrucción intermitente o parcial causa atrapamiento de aire e hiperdilatación de los alveolos, comúnmente denominado efecto de válvula de bola. La hiperdilatación de los alveolos ocurre a partir de la expansión de los canales de respiración durante la inhalación y los canales de respiración colapsan el meconio condensado alrededor en los canales de respiración, causando resistencia aumentada durante la exhalación. El gas que es retenido, sobreinflando el pulmón, puede romper en la pleura (pneumotorax), mediastino (pneumomediastinum), o pericardio (pneumopericardium).

45

- el fluido contaminado de meconio es irritante, y produce inflamación de los canales de respiración que puede llevar a neumonía química. Enzimas, sales de bilis, y grasas en el meconio irritan los canales de respiración y parénquima, causando una liberación de citocinas y dando como resultado una neumonía difusa que se puede iniciar dentro de unas horas de aspiración. Todos estos efectos pulmonares pueden producir perfusión por ventilación gruesa (V-Q) desencaje. Para complicar el asunto más, muchos bebés con síndrome de aspiración de meconio (SAM) desarrollan hipertensión pulmonar del recién nacido (HTPP) como un resultado de fallo de los vasos pulmonares para dilatarse reduciendo así la resistencia pulmonar vascular y presiones arteriales pulmonares. Finalmente, aunque el meconio es estéril, su presencia en los pasos de aire puede predisponer al bebé a infección pulmonar.

50

55

[0006] El signo más obvio de que meconio puede haber sido aspirado es la apariencia verdosa de líquido amniótico. La piel del bebé puede estar manchada de verde si el meconio fue pasado una cantidad considerable de tiempo antes del nacimiento. Respiración rápida o forzada, palpitación lenta, o bajo índice de apgar son todas señales del síndrome. La inhalación se puede realizar por una o más pruebas tales como el uso de un estetoscopio para escuchar sonidos de pulmón anormales, realizando pruebas de gas de sangre, y usando rayos X de pecho para buscar áreas irregulares o estriadas en los pulmones.

60

65

[0007] Aunque el cuidado obstétrico moderno ha reducido la incidencia de SAM, ocurren eventos imprevisibles repentinos durante el parto que estresan al feto para liberar meconio. Asegurar que el bebé nazca antes de 42 semanas de gestación puede disminuir el riesgo. Amnioinfusión es un método de diluir meconio grueso que ha pasado en el líquido amniótico. En este procedimiento, un tubo se inserta en el útero a través de la vagina, y fluido estéril se bombea para diluir meconio grueso. Estudios recientes no han mostrado un beneficio de la amnioinfusión. Hasta recientemente se ha recomendado que el cuello y nariz del bebé sean succionados por los tocólogos tan pronto como la cabeza esté

fuera. No obstante, estudios recientes han mostrado que esto es no útil y las pautas de reanimación neonatales repasadas publicadas por la Academia Americana de Pediatras ya no lo recomiendan. Cuando la coloración de meconio del líquido amniótico está presente y el bebé nace con respiración reducida, se recomienda que el pediatra succione boca y nariz y use un laringoscopio y catéter de succión para succionar meconio desde debajo de las cuerdas vocales.

[0008] Otros métodos para tratar SAM incluyen inspiración de tensioactivo y lavado de tensioactivo. El documento WO 98/49191, por ejemplo, describe un método para lavado pulmonar de un mamífero sufriendo de SAM, dicho método comprendiendo:

1. a) aplicar presión de gas por presión positiva espiratoria final (PEEP) con un ventilador a una sección de pulmón de dicho mamífero a una presión de aproximadamente 4 a 16 cm agua;
2. b) instilar una composición de lavado conteniendo tensioactivo diluido en un medio aceptable farmacéuticamente acuoso en dicho pulmón; y
3. c) eliminación de fluido pulmonar de dicho pulmón usando intervalos cortos de succión traqueo-bronquial a una presión negativa de aproximadamente 20 a 100 mm mercurio.

[0009] Otro método para tratar SAM es descrito en el documento WO 2004/075838 y comprende administrar un inhibidor complementario en forma de un anticuerpo a un paciente propenso a desarrollar o sufrir de SAM. El documento WO 2004/075858 enseña a administrar el inhibidor complementario a los pulmones del paciente usando inhalación o inspiración traqueal.

[0010] Los métodos mencionados adolecen de los inconvenientes de que son invasivos y/o no pueden prevenir eficazmente o tratar el SAM.

Resumen de la invención

[0011] Los inventores han desarrollado un método para el tratamiento del síndrome de aspiración de meconio (SAM) que no adolecen de los inconvenientes de los métodos del estado de la técnica mencionados. El método comprende administrar una cantidad eficaz de estrógeno a un bebé recién nacido dentro de los 7 días siguientes al nacimiento.

[0012] Aunque los inventores no quieren ser atados por la teoría, se cree que el efecto beneficioso de la administración de estrógeno puede ser asociado, entre otras cosas, a propiedades vasodilatadoras y antiinflamatorias de estrógenos.

[0013] Una ventaja importante asociada al uso de estrógenos reside en el hecho de que estrógenos pueden ser administrados por modos no invasivos de uso de administración, por ejemplo administración rectal o oral. Además, ya que hasta el final de gestación recién nacidos han sido expuestos a altos niveles de estrógenos (sobre todo estetrol, estriol y estradiol), efectos secundarios adversos de administración de estrógeno son improbables.

[0014] La administración de estrógenos a bebés prematuros ha sido sugerido en el estado de la técnica. WO 2004/110402 describe la administración intravenosa de una emulsión de aceite con 17 β -estradiol y progesterona a bebés prematuros para sustitución de hormona posnatal. Trotter et al., J Clin endocrino Metab. 1999 DeC; 84(12): 4531-5 describen un estudio en el que bebés hembras prematuras recibieron reemplazo de estradiol y progesterona. El reemplazo de estradiol y progesterona comenzó i.v., fue seguido de administración transepidérmica durante un total de 6 semanas. El autor informa que la incidencia de enfermedad pulmonar crónica tendía a ser inferior.

[0015] La presente invención también proporciona un supositorio para uso en bebés recién nacidos comprendiendo al menos 1 μ g de estrógeno, dicho supositorio además estando caracterizado por un diámetro máximo inferior a 10 mm y un peso inferior a 0.5 g.

[0016] La invención además proporciona un aplicador oral comprendiendo un contenedor que contiene un líquido y un dispensador de medida para la medida del líquido en la cavidad bucal de un bebé recién nacido, en el que el líquido es un líquido acuoso que contiene al menos 0.5 mg/ml de estetrol micronizado.

Descripción detallada de la invención

[0017] Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere al uso de un estrógeno en la producción de un medicamento para tratamiento de síndrome de aspiración de meconio (SAM) en un bebé recién nacido, dicho tratamiento comprendiendo administrar una cantidad eficaz de estrógeno a dicho bebé recién nacido dentro de los 7 días siguientes al nacimiento.

[0018] El medicamento se diseña para tratamiento de bebés recién nacidos que tienen riesgo de desarrollar SAM, sobre todo bebés recién nacidos cuyo líquido amniótico se mancha con meconio. Como explicado aquí antes, el líquido amniótico que se mancha con meconio normalmente tiene un color verdoso.

[0019] Como se utiliza en este caso el término "estrógeno" se refiere a cualquier sustancia aceptable farmacéuticamente que sea capaz de activar una respuesta estrogénica por unión a un receptor de estrógeno. Ejemplos de estrógenos que se pueden emplear conforme a la presente invención incluyen estetrol, estriol, estradiol, estrona, etinilestradiol,

mestranol, quinestranol, estrano, estrógenos conjugados equinos, y combinaciones de dos o más de los compuestos mencionados.

[0020] Según una forma de realización preferida, se usa un estrógeno biogénico o un profármaco del mismo. Estrógenos particularmente preferidos biogénicos incluyen estetrol, estriol y estradiol. Los estrógenos mencionados biogénicos son normalmente predominantes en bebés recién nacidos en concentraciones altas. Poco después del parto, no obstante, concentraciones de plasma de estos estrógenos biogénicos comienzan a decrecer rápidamente. El tratamiento consigue eficazmente que el estado de estrógeno elevado encontrado después del parto en recién nacidos sea mantenido durante un periodo de tiempo. Aunque los inventores no quieren ser atados por teoría, se cree que el alto estado de estrógeno de recién nacidos de alguna manera ayuda a proteger al bebé contra las infecciones e hipoxia. Prolongando el alto nivel de estrógeno, se piensa que el tratamiento prolonga el efecto de protección de dicho alto estado de estrógeno.

[0021] Los inventores han descubierto que el estetrol estrogénico biogénico se realiza excepcionalmente bien en el presente tratamiento. El rendimiento excelente de estetrol se piensa que está asociado a una aparición sorprendentemente rápida de acción de este estrógeno. Además, el estetrol se piensa que es un vasodilatador muy potente.

[0022] Los mejores resultados se obtienen con el tratamiento si el estrógeno es administrado justo después del parto. Por consiguiente, en una forma de realización preferida, el estrógeno se administra dentro del día siguiente al nacimiento. Incluso más preferiblemente, el estrógeno se administra dentro de las 6 horas siguientes al nacimiento. De la forma más preferible el estrógeno se administra dentro de la hora siguiente al nacimiento.

[0023] Como explicado, los beneficios de la administración de estrógeno son máximos cuando el estrógeno es administrado poco después del nacimiento. Típicamente, los beneficios de administración de estrógeno, con independencia de que el tratamiento haya o no comenzado poco después del parto, son mínimos después de 90 días después del parto. Por consiguiente, la administración de estrógeno es preferiblemente interrumpida dentro de 60 días después del nacimiento. Incluso más preferiblemente, administración de estrógeno es interrumpida dentro de 30 días después del nacimiento.

[0024] La cantidad de estrógeno por ser administrada depende, entre otras cosas, del tipo de estrógeno usado al igual que del modo de administración. En el caso de que el presente tratamiento emplee estrógeno sintético, tal como etinilestradiol, una dosificación en el intervalo de 1-50 µg usualmente será adecuada. En el caso de estrógeno biogénico, la dosificación administrada preferiblemente excede de 0.1 mg.

Incluso más preferiblemente el estrógeno biogénico debe ser administrado en una dosificación de 0.5-20 mg. Según otra forma de realización preferida el estrógeno debe ser administrado en una cantidad equivalente de una dosificación oral de al menos 0.1 mg estetrol. Incluso más preferiblemente, el estrógeno debe ser administrado en una cantidad equivalente a una dosificación oral de al menos 0.5 mg estetrol.

[0025] Conforme a una forma de realización preferida, el estrógeno debe ser administrado a intervalos regulares, estando la duración de cada intervalo en el intervalo de 6-24 horas. De la forma más preferible, el estrógeno debe ser administrado una vez al día durante al menos 3 días.

[0026] Para conseguir los beneficios médicos del presente tratamiento, el modo de administración no es fundamental. Según una forma de realización preferida, no obstante, el estrógeno debe ser administrado por vía oral, rectal o por inyección, especialmente inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intratraqueal. De la forma más preferible, el estrógeno debe ser administrado por vía oral o por vía rectal. Estas vías de administración ofrecen la ventaja que son menos invasivas y en consecuencia menos molestas para el bebé que, por ejemplo, la administración subcutánea.

[0027] El tratamiento de SAM conforme a la presente invención es idealmente adecuado para profilaxis secundaria, sobre todo profilaxis de complicaciones severas de SAM, puesto que éste no requiere vías invasivas de administración y debido a que el riesgo de efectos secundarios indeseados es mínimo. Por lo tanto, conforme a una forma de realización particularmente ventajosa, el tratamiento se emplea para prevenir complicaciones severas de SAM en un bebé recién nacido sufriendo de SAM. Ejemplos de complicaciones severas de SAM incluyen neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, efisema pulmonar intersticial, neumonía química, perfusión por ventilación gruesa (V-Q), desenchaje, hipertensión pulmonar e infección pulmonar.

[0028] La presente invención también se refiere al tratamiento terapéutico de SAM en un bebé recién nacido. El tratamiento terapéutico según la presente invención puede comprender la administración de estrógeno a un bebé recién nacido mostrando síntomas de neumonía química o a un bebé recién nacido sufriendo de hipoxia.

[0029] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un supositorio para uso en bebés recién nacidos comprendiendo al menos 1 µg de estrógeno, dicho supositorio estando caracterizado además por un diámetro máximo inferior a 10 mm y un peso inferior a 0.5 g. Típicamente, el supositorio tiene un diámetro en el intervalo de 4-9 mm. El peso del supositorio está preferiblemente en el intervalo de 0.1-0.25 g. El excipiente contenido en el supositorio puede estar basado en el material lípido que se funde a temperatura corporal o puede estar basado en un componente

hidrofílico que se disuelve o desintegra cuando entra en contacto con agua. De la forma más preferible, el excipiente contenido en el presente supositorio se basa en un material lípido tal como grasa o glicerol. El supositorio de la presente invención tiene preferiblemente forma de proyectil.

5 [0030] Según una forma de realización particularmente preferida, el presente supositorio contiene al menos 0.1 mg, más preferiblemente de 0.1-20 mg y de la forma más preferible de 0.5-5 mg de un estrógeno biogénico.

[0031] Como explicado aquí antes, el estrógeno empleado en el supositorio es ventajosamente seleccionado a partir del grupo que consiste en estetrol, estriol, estradiol y combinaciones de los mismos.
10 De la forma más preferible, el estrógeno es estetrol.

[0032] Otro aspecto de la invención se refiere a un aplicador oral comprendiendo un contenedor que contiene un líquido y un dispensador de medida para la medida del líquido en la cavidad bucal de un bebé recién nacido, donde el líquido contiene mínimo 0.5 mg/ml, preferiblemente 1-10 mg/ml y de la forma más preferible de 2 a 5 mg/ml estetrol.

15 [0033] Según una forma de realización particularmente preferida, el líquido con el estetrol es un líquido acuoso. En el caso de que un líquido acuoso se emplee en el presente aplicador, se prefiere usar estetrol en forma micronizada.

[0034] El dispensador de medida del presente aplicador oral preferiblemente es una pipeta diseñada para medición de gotas de 0.02-0.08 ml.

[0035] La invención es posteriormente ilustrada mediante los siguientes ejemplos.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

[0036] Inmediatamente después del nacimiento, a doce lechones recién nacido les son dados 3 ml/kg de un 20% solución de meconio humano por inspiración profunda intratraqueal. Como paso siguiente, los lechones son de forma aleatoria asignados a dos grupos de cada seis animales. Dentro de una hora después nacimiento, un grupo se trata con una dosificación diaria oral de 0.7 mg/kg estetrol mientras el grupo de control se trata con placebo.

[0037] Durante los 7 días siguientes las condiciones de los lechones de ambos grupos son observadas. Se ha descubierto que la incidencia de complicaciones severas de SAM es sustancialmente inferior en el grupo de animales que fue tratado con estetrol que en el grupo de control.

Ejemplo 2

40 [0038] Ejemplo 1 fue repetido, excepto que este tiempo un grupo fue tratado con una dosificación diaria oral de 30 µg/kg estradiol en vez de estetrol. Nuevamente, una incidencia inferior de complicaciones severas de SAM se encuentra en el grupo de animales tratado con el estrógeno que en el grupo de control.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un estrógeno en la producción de un medicamento para el tratamiento del Síndrome de Aspiración de Meconio (SAM) en un bebé recién nacido, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad eficaz de estrógeno a dicho bebé recién nacido dentro de los 7 días siguientes al nacimiento.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, donde el estrógeno debe ser administrado dentro del día siguiente al nacimiento, preferiblemente dentro de las 6 horas siguientes al nacimiento, de la forma más preferible dentro de la hora siguiente al nacimiento.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde la administración de estrógeno se interrumpe dentro de los 90 días siguientes al nacimiento, preferiblemente dentro de los 30 días siguientes al nacimiento.
- 20 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno debe ser administrado por vía oral, por vía rectal o por inyección.
- 25 5. Uso según la reivindicación 4, donde el estrógeno debe ser administrado por vía oral o por vía rectal.
- 30 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es de uso en el tratamiento profiláctico de complicaciones severas de SAM.
- 35 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el bebé recién nacido muestra síntomas de neumonía química.
- 40 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el bebé recién nacido está sufriendo de hipoxia.
- 45 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno debe ser administrado en una cantidad equivalente a una dosificación oral de al menos 0.1 mg de estetrol
10. Uso según la reivindicación 9, donde el estrógeno es seleccionado a partir del grupo que consiste en estetrol, estriol, estradiol y combinaciones de los mismos.
11. Uso según la reivindicación 10, donde el estrógeno es estetrol.
12. Supositorio para uso en bebés recién nacidos comprendiendo al menos 1 µg de estrógeno, dicho supositorio estando además caracterizado por un diámetro máximo inferior a 10 mm, preferiblemente de 4-9 mm, y un peso inferior a 0.5 g.
13. Supositorio según la reivindicación 12, donde el estrógeno es seleccionado a partir del grupo que consiste en estetrol, estriol, estradiol y combinaciones de los mismos.
14. Supositorio según la reivindicación 13, donde el estrógeno es estetrol.
15. Aplicador oral comprendiendo un contenedor conteniendo un líquido y un dispensador de medida para la medida del líquido en la cavidad bucal de un bebé recién nacido, donde el líquido es un líquido acuoso conteniendo al menos 0.5 mg/ml de estetrol micronizado.