

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 315**

51 Int. Cl.:
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08859308 .2**
96 Fecha de presentación: **05.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2271340**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2011**

54 Título: **Preparación farmacéutica que comprende sulfato de estefaglabrina para tratar enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso y para promover la restauración de la vaina de mielina de las fibras nerviosas.**

30 Prioridad:
06.12.2007 RU 2007145037

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
**Zakrytoe Aktsionernoe Obshchestvo
4 Klary Tsetkin Street
Moscow 127299**

72 Inventor/es:
**ARZAMASTSEV, Evgeny Veniaminovich;
MALINOVSKAYA, Klavdia Ignatievna y
MIRONOVA, Margarita Ivanovna**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 315 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

Preparación farmacéutica que comprende sulfato de estefaglabrina para tratar enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso y para promover la restauración de la vaina de mielina de las fibras nerviosas

Campo de la invención

5 La invención se refiere a la farmacología y, particularmente, a preparaciones farmacéuticas usadas en el tratamiento de enfermedades neurológicas, tales como, en primer lugar, enfermedades desmielinizantes, por ejemplo, polirradiculoneuropatías agudas y crónicas, polineuropatías con bloqueos de conducción de neuropatías dismetabólicas y tóxicas, neuropatías y neuralgias de los nervios craneo-cerebrales, neuropatías del túnel, y similares.

10 Antecedentes de la invención

Los principales elementos funcionales del sistema nervioso son las células nerviosas o neuronas, que constituyen entre el 10% y el 15% del número total de elementos celulares en el sistema nervioso. La gran parte restante del sistema nervioso la constituyen las células neurogliales.

15 La función de las neuronas consiste en recibir señales desde receptores u otras células nerviosas, almacenar y procesar la información recibida, y enviar impulsos nerviosos a otras células - nerviosas, musculares o secretoras. Los elementos de la glía, que constituyen el grueso del tejido nervioso, satisfacen funciones auxiliares y llenan casi todo el espacio entre las neuronas. En términos anatómicos, se distinguen en células neurogliales en el cerebro (oligodendrocitos y astrocitos) y células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Los oligodendrocitos y las células de Schwann forman vainas de mielina alrededor de los axones (extensiones de las células nerviosas).

20 La mielina es una clase específica de membrana celular que rodea las extensiones de las células nerviosas, la mayor parte de los axones, en los sistemas nerviosos central y periférico. Respecto a su composición química, la mielina es una membrana de lipoproteína que consiste en una capa lipídica biomolecular situada entre las capas monomoleculares de proteína, y está enrollada en espiral alrededor del segmento internodal de una fibra nerviosa. Las funciones principales de la mielina incluyen aislamiento metabólico y aceleración de la conducción del impulso nervioso, junto con funciones de soporte y barrera.

25 Las enfermedades, una de las manifestaciones principales de que hay destrucción de fibras nerviosas y destrucción de mielina, son hoy en día uno de los desafíos más formidables a los que se enfrenta la medicina clínica, sobre todo la neurología. Ha habido un aumento reconocible en los últimos años en el número de casos atendidos por daño a la mielina.

30 La destrucción de mielina puede estar relacionada con defectos bioquímicos de su estructura que, como regla general, están genéticamente predeterminados o son el resultado del daño provocado a la mielina sintetizada normalmente bajo el efecto de diversas fuerzas.

35 La destrucción de mielina es un mecanismo general del tejido nervioso que reacciona ante cualquier daño provocado al mismo. Las enfermedades nerviosas relacionadas con la destrucción de mielina pueden dividirse en dos grupos principales - mielopatías y mieloclastías. La gran mayoría de las mielopatías están relacionadas con enfermedades hereditarias, que dan como resultado defectos bioquímicos de mielina estructurales provocados genéticamente. La causa subyacente de las enfermedades mieloclasticas es la destrucción de mielina sintetizada normalmente bajo el efecto de diversas fuerzas, tanto externas como internas. La división de las enfermedades con las se trata aquí en estos dos grupos es muy tentadora porque las manifestaciones tempranas de mielopatías pueden explicarse por el efecto de diversos factores externos, mientras que las mieloclastías se desarrollan, más probablemente, en personas que están predispuestas para las mismas.

40 Un ejemplo de mielopatía hereditaria se proporciona mediante las adrenoleucodistrofias (ALD), que están relacionadas con insuficiencia adrenocortical, y se distinguen por desmielinización difusiva activa de diversas partes tanto del sistema nerviosos central como del periférico.

45 El defecto metabólico principal provocado por esta enfermedad es el aumento del contenido de ácidos grasos saturados de cadena larga (particularmente, C-260), que provoca trastornos graves en la estructura y las funciones de la mielina. Las manifestaciones clínicas incluyen debilidad de crecimiento en las piernas, trastorno de sensibilidad tipo polineurótico ("calcetín" y "guantes"), y trastornos de coordinación. Hoy en día no existe un tratamiento de ALD eficaz y específico y, por lo tanto, en su lugar se usa terapia sintomática.

50 Se ha descrito una forma tardía de leucodistrofia sudanófila de Merzbacher-Pelizaeus, con el comienzo de la enfermedad en la segunda década de la vida. El daño desmielinizante pronunciado al cerebro de estos pacientes está ejemplificado por un contenido reducido de ésteres de colesterol. Los pacientes muestran trastornos de

coordinación progresivos, parálisis espásticas y trastornos intelectuales.

5 El grupo de leucodistrofias se distingue por desmielinización, y está ejemplificado por degeneración fibrosa difusa de la materia blanca del cerebro y formación de células globoides en el tejido cerebral. Entre ellas, la enfermedad de Alexander merece una atención especial, porque es una enfermedad rara, heredada predominantemente en el tipo autosómico-recesivo. Esta desmielinización se distingue porque los galactolípidos y cerebrósidos son reemplazados por los glucolípidos que se acumulan en la mielina. Sus manifestaciones típicas son parálisis espásticas del crecimiento, reducción en la agudeza visual y demencia, síndrome epiléptico, e hidrocefalia.

10 Dentro del grupo de las leucodistrofias de células globoides están también la enfermedad de Krabbe y la enfermedad de Canavan. Estas enfermedades raramente se desarrollan en la edad adulta. En términos clínicos, se distinguen por un daño progresivo a la mielina en diferentes partes del sistema nervioso central, dando como resultado parálisis, trastornos de coordinación, demencia, ceguera, y síndrome epiléptico.

15 Debe prestarse una atención especial entre las enfermedades mieloclásticas a las infecciones virales, desempeñando la destrucción de mielina un papel clave en su patogénesis. Éstas son, en primer lugar, neuro-SIDA provocado por el virus de inmunodeficiencia humanas (VIH), y daño al sistema nervioso, y también paraparesia espinal tropical (PET) provocada por el retrovirus HTLV-I.

La patogénesis del daño primario al SNC por las enfermedades virales anteriores está relacionada con el efecto neurotóxico directo de los virus y también con el efecto patológico de las células citotóxicas, anticuerpos, y sustancias neurotóxicas producidas por los inmunocitos infectados. El daño directo al cerebro en el caso de infección por VIH da como resultado el desarrollo de encefalitis sub-aguda con zonas desmielinizadas.

20 El tratamiento de todas las infecciones virales está basado en el uso de preparaciones antivirales que inhiben la propagación del virus en las células infectadas.

25 Las personas que experimentan caquexia y que sufren alcoholismo crónico, enfermedades crónicas graves del hígado y los riñones, y en los casos de ceto-acidosis diabética, es probable que desarrollen, durante la resucitación, una enfermedad desmielinizante grave - mielinosis pontina central y/o extra-pontina aguda o sub-aguda. En esta enfermedad, los centros de desmielinización bilateral simétricos se forman en los nodos subcorticales y tronco encefálico. Se mantiene que este procedimiento evoluciona de un trastorno del equilibrio de electrolitos, iones Na, en primer lugar. El riesgo de mielinosis es el mayor en respuesta a la rápida corrección de la hipo-sodemia. En términos clínicos, este síndrome puede tomar las formas de cualquiera de un síntoma neurológico mínimo o un síntoma alternante grave y evolución de coma. Típicamente, la enfermedad termina en muerte en unas pocas semanas aunque, en algunos casos, grandes dosis de corticoesteroides previenen un resultado letal.

35 Puede seguirse quimio- y radioterapia al comienzo de la leuco-encefalopatía tóxica y desmielinización focal, combinadas con necrosis multi-focal. Otra posibilidad es el desarrollo de procedimientos desmielinizantes agudos, prematuros diferidos, y tardíos. Estos últimos comienzan a los pocos meses o años de la irradiación y se distinguen por un progreso grave y sintomatología neurológica focal polimórfica. Un papel significativo en la patogénesis de estas enfermedades lo desempeñan las reacciones autoinmunes a los anticuerpos de mielina, daño a los oligodendrocitos y, por lo tanto, alteración de los procedimientos de remielinización. El daño tóxico a la mielina puede observarse también en casos de porfiria, hipotiroidismo, intoxicación por mercurio, plomo, CO, y cianuros, en todos los casos de caquexia, sobredosis de anticonvulsivos, isoniazid, y actinomicina, y en casos de adicción a drogas como heroína y morfina.

40 Debe prestarse una atención especial sobre una serie de enfermedades mielinoclásticas que pueden considerarse como versiones específicas de esclerosis diseminada.

45 La esclerosis concéntrica, o enfermedad de Ballo, es una enfermedad desmielinizante que avanza a ritmo constante entre la gente joven. Esta enfermedad provoca grandes focos de desmielinización que se forman predominantemente en la materia blanca de los lóbulos frontales, que en ocasiones implica también la materia gris. Los focos consisten en regiones alternas de desmielinización completa y parcial, con un daño temprano pronunciado a los oligodendrocitos.

50 Vale la pena observar que los focos de desmielinización en el SNC se detectan bastante frecuentemente en pacientes que sufren lupus eritematoso sistémico, y síndrome de Sjogren primario, ejemplificado por vasculitis de diferentes génesis y otras enfermedades sistémicas autoinmunes. La destrucción de mielina y el desarrollo de reacciones autoinmunes a sus componentes se ha observado en muchos procedimientos vasculares y paraneoplásicos en el SNC (E.I. Gusev y A.N. Boiko, "Demyelinating Diseases of the Central Nervous System" Consilium-Medicum, Volumen 2, Nº 2, 2000).

El tratamiento destinado a ralentizar o detener el desarrollo progresivo de enfermedades ejemplificadas por desmielinización está basado en gran medida en la percepción de estas enfermedades como enfermedades

5 autoinmunes. El procedimiento autoinmune va acompañado de la aparición de anticuerpos tóxicos para mielina y linfocitos T citolíticos que destruyen las células de Schwann y la mielina. El sistema inmune es corregido por los inmunosupresores que reducen la actividad del sistema inmune e inmunomoduladores que alteran las proporciones de los componentes del sistema nervioso. La inmunosupresión e inmunomodulación pretenden destruir, retirar o modificar las funciones de los linfocitos capaces de dañar la mielina.

Entre los procedimientos que afectan al mecanismo autoinmune de una enfermedad, se da preferencia a plasmaféresis, inyección intravenosa de IgG humana, y uso de corticoesteroides ("Neuropathy", editada por N.M. Zhulev, St. Petersburg, 2005).

10 La plasmaféresis, sin embargo, solo puede realizarse en un entorno hospitalario, y su aplicación no siempre está justificada para pacientes que han mantenido la capacidad de moverse sin asistencia.

El uso de IgG está contraindicado en los casos de respuestas anafilácticas, e insuficiencia cardiaca y renal. Se han observado complicaciones en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados.

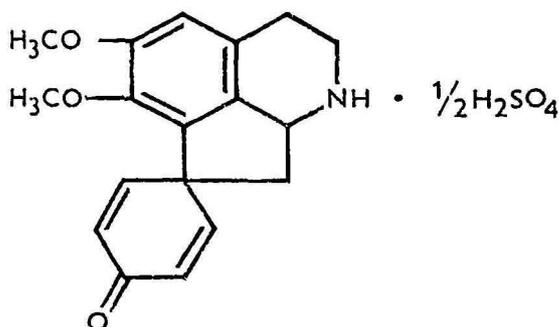
15 La terapia con corticoesteroides se administra teniendo en cuenta el historial de un paciente de contraindicaciones comunes (úlceras pépticas del estómago y duodeno, hipertensión arterial, diabetes, y similares), y usando preparaciones que inhiben el desarrollo de las complicaciones más frecuentes (preparaciones de potasio, ácido ascórbico, rutina, y similares).

20 La bibliografía disponible contiene referencias a Copaxona-Teva, una preparación de naturaleza distinta de interferón (su nombre internacional es acetato de glatiramer). Copaxona-Teva es un acetato de polipéptidos sintéticos producido por cuatro aminoácidos naturales - ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina, y L-lisina - y tiene elementos similares con la proteína básica de mielina en su estructura química. Pertenece a la clase de los inmunomoduladores y es capaz de bloquear las reacciones autoinmunes específicas para mielina, que son básicas para la destrucción de la vaina de mielina de las fibras nerviosas en esclerosis diseminada. Se han observado numerosas reacciones secundarias (abscesos y hematomas en los puntos de inyección, hipertensión arterial, esplenomegalia, reacciones alérgicas, apafilaxia, artritis, dolor de cabeza, depresión, espasmos, espasmos bronquiales, impotencia, amenorrea, hematuria, y similares) cuando la preparación se usa a escala clínica (Khokhlov, A.P., y Savchenko, Y.N., "Myelinopathies and Demyelinating Diseases," Moscow, 1991).

30 De acuerdo con las publicaciones disponibles, se sabe que para prevenir el desarrollo de la desmielinización de neuronas se usan preparaciones herbales, en particular, diversas preparaciones de plantaína, alcachofa americana, achicoria, diente de león, centinodia, grama, calabaza, y siempreviva, tales como Polivitacol, Polisponina, Chitochol, Chitolen. Siperpar, Tykveol, Tykveinol, y Rosoptin (Korsun, V.F., y Korsun, E.V., "Herbs to Treat Disseminated Sclerosis: A Textbook in Methodology," IN FIT, Moscú, 2004).

35 También se conoce en la técnica el sulfato de estefaglabrina (*Stephaglabrini sulfas*), un alcaloide de sulfato de estefarina extraído de los tubérculos y raíces de *Stephania glabra* (Rob) Miers, familia Menispermaceae, una hierba tropical perenne que crece en las áreas montañosas subtropicales y tropicales del sur de China, Japón, Burma, Vietnam, y India. En la antigua URSS se emprendieron intentos de introducir la planta en los subtrópicos del Cáucaso Septentrional, pero terminaron fallando. La mayor parte del material de partida se importa ahora de India. En la técnica hay también un procedimiento para producir estefaglabrina a partir de material vegetal (U.S.S.R. Certificado de Inventor N° 315.387, 1963).

40 En la técnica se conoce la producción de una línea de *Stephania glabra* en un cultivo en suspensión que produce un alto porcentaje del alcaloide estefarina por síntesis. El cultivo de *Stephania glabra* se obtuvo *in vitro* en el Instituto de Plantas Medicinales (VILAR). Un proyecto para desarrollar un sistema de selección *in vitro* fue asumido en el Instituto de Plantas Farmacéuticas (IFR). El medicamento basado en sulfato de estefaglabrina (un alcaloide de sulfato de estefarina) (C₁₈H₁₉O₃N₂)₃ - H₂SO₄, se refiere a derivados de proaporfina.



El sulfato es un polvo cristalino blanco que tiene un punto de fusión de 245-246°C (al vacío), bastante soluble en agua y alcohol acuoso. El sulfato de estefaglabrina suprime la actividad de colinesterasa verdadera y falsa, tiene un efecto tónico sobre los músculos lisos, y reduce la tensión arterial. Tiene una baja toxicidad.

- 5 En el pasado, el sulfato de estefaglabrina estaba autorizado para su uso en la práctica médica como un medicamento anticolinesterasa (U.S.S.R., Certificado de Inventor N° 315.388, 1963). El documento RU2089610 desvela que el sulfato de estefaglabrina reduce los trastornos tróficos de los miembros dañados, facilita una regeneración más rápida y completa de los nervios dañados y tiene efecto anti-colinesterasa.

- 10 Los inventores continuaron los estudios mostrando que el sulfato de estefaglabrina tiene una actividad inhibitora específica en relación con el desarrollo de tejido conectivo, evitando la formación de cicatrices como resultado del daño a los nervios, y puede usarse como un medicamento para curar heridas traumáticas y post-operatorias al sistema nervioso periférico (Patente U.S.S.R. N° 1.713.151, 1985).

Sumario de la presente invención

- 15 Una propiedad inesperada del sulfato de estefaglabrina descubierta por los inventores y confirmada en sus experimentos era la capacidad del sulfato de estefaglabrina de estimular el crecimiento de las células de Schwann y, posteriormente, formar mielina, probablemente bajo el efecto de factores de crecimiento neuronal generados bajo la influencia del medicamento y que contribuyen a la restauración de la vaina de mielina de una fibra nerviosa y, por lo tanto, la restauración de su funcionalidad alterada debido al daño al sistema nervioso (degeneración axonal, desmielinización segmentada autoinmune, y desmielinización segmentada primaria).

- 20 Ni una sola de las fuentes conocidas por los inventores contiene referencias a la capacidad del sulfato de estefaglabrina para restaurar la vaina de mielina dañada de una fibra nerviosa.

Descripción detallada de la invención

- 25 Un objetivo de la presente invención era desarrollar un remedio farmacéutico eficaz con efectos secundarios mínimos para tratar enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, encontrar un nuevo uso para el sulfato de estefaglabrina, y desarrollar un procedimiento para tratar enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso.

- 30 Para conseguir este objetivo, los inventores han desarrollado un remedio farmacéutico para tratar enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso que contiene sulfato de estefaglabrina como un agente que contribuye a la restauración de la vaina de mielina de una fibra nerviosa, variando el contenido de sulfato de estefaglabrina en el agente del 0,2% al 1,0%; administración de sulfato de estefaglabrina para tratar enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso como un agente que contribuye a la restauración de la vaina de mielina de una fibra nerviosa, y un procedimiento para tratar enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, que comprende terapia sintomática y procedimientos electrofisiológicos, indicando adicionalmente la patente el sulfato de estefaglabrina como un remedio remielinizante. El sulfato de estefaglabrina se administra al paciente por vía parenteral en dosis de 2 a 8 ml de una solución al 0,25% dos veces a día. El transcurso del tratamiento dura 20 días.

- 35 El resultado técnico de la combinación reivindicada de objetos consiste en una alta eficacia del efecto terapéutico de la preparación si se usa en dosis pequeñas, reducción en el número de efectos secundarios adversos, y tratamiento más corto y más eficaz de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso.

- 40 Se ha descubierto en los experimentos con ratas que el sulfato de estefaglabrina administrado dentro del intervalo de dosis óptimas preferidas de 0,1 a 1,0 mg/kg estimula un inicio temprano de la mielinización de los nervios que se están degenerando, haciendo a este procedimiento de mielinización más rápido y completo, que finaliza en un periodo más corto en comparación con los animales a los que no se ha administrado la preparación.

La mayor parte de las fibras nerviosas en los extremos periféricos de los nervios de las ratas que reciben un tratamiento con sulfato de estefaglabrina tenían una vaina de mielina y una estructura histológica normal a los 60 a 80 días. Los estudios electrofisiológicos posteriores mostraron una recuperación completa de la velocidad de paso de impulsos en el nervio.

- 5 Por comparación, la mielinización de las fibras nerviosas procedía lentamente en los animales de control que no fueron tratados con sulfato de estefaglabrina y no se completó ni siquiera en 100 a 120 días.

Descripción de las realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos explican la idea de la invención, sin embargo, sin restringir el alcance de la misma.

Ejemplo 1

- 10 Administración de sulfato de estefaglabrina por vía intramuscular en dosis de 2,0 ml de una solución al 0,25% dos veces al día durante dos a tres semanas en el tratamiento de pacientes con mielopatía que muestran elementos de un síndrome amiotrófico lateral. Los efectos observados incluían la desaparición de fibrilaciones, reducción en la intensidad de la amiotrofia y policinética de los reflejos propioceptivos, y crecimiento de la fuerza muscular en los brazos.
- 15 La preparación fue eficaz en pacientes que padecían la forma cerebroespinal de esclerosis diseminada combinada con tetraparesis, síndrome cerebeloso-atáxico, y trastornos pélvicos.

Ejemplo 2

- 20 La preparación se administró a 37 pacientes que padecían siringomielia. Se observó un efecto positivo en 28 pacientes: la intensidad del dolor disminuyó hasta el punto de desaparecer a los 10 a 14 días de administración de la preparación, se recuperó la sensibilidad de la cara y aparecieron reflejos corneales, los trastornos de tragado se corrigieron, y se observó que la sensibilidad (al dolor y la temperatura) se restauraba en el cuerpo y las extremidades.

- 25 El mejor efecto terapéutico se observó en pacientes a los que se dio sulfato de estefaglabrina en dosis de 2 ml dos veces al día (en un conjunto de 100 a 200 ampollas). Junto con la administración de la preparación, todos los pacientes fueron dirigidos a que tomaran sesiones de masaje, ejercicios de fisioterapia, ionización de la médula espinal con yoduro potásico, y vitaminas B₁ y B₁₂. Es notable que los niveles de trastornos sensoriales se redujeron a las dos a tres semanas desde el comienzo del tratamiento. Debe dirigirse una atención especial al hecho de que los fallos de funcionamiento se corrigen en pacientes que muestran signos tempranos de siringobulbia. La intensidad de los dolores simpaticopatológicos disminuyó (hasta el punto de desaparecer), empezando en algunos
- 30 pacientes en el día 10 a 12 de la administración de la preparación.

Ejemplo 3

- 35 Se observó un efecto terapéutico positivo después de la administración de sulfato de estefaglabrina en 14 pacientes que padecían esclerosis lateral amiotrófica grave. Se observó que se acumulaba fuerza en las extremidades en 12 pacientes como resultado del tratamiento, y los trastornos de las funciones bulbares - tragar y respirar - se redujeron.

Por ejemplo, un paciente que padecía esclerosis lateral amiotrófica, ejemplificada por afonía y disfagia, mostró una mejora significativa al tragar después de 10 días de inyecciones de sulfato de estefaglabrina en dosis de 2 ml dos veces a día.

En otro paciente, se restauró su respiración trastornada, que no había podido corregirse con otras preparaciones.

40

REIVINDICACIONES

1. Un remedio farmacéutico para su uso en el tratamiento de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, en el que el sulfato de estefaglabrina contenido en su interior contribuye a la restauración de la vaina de mielina de las fibras nerviosas.
- 5 2. Un remedio farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contenido de sulfato de estefaglabrina varía del 0,2% al 1,0%.
3. Uso de sulfato de estefaglabrina para producir un remedio que contribuye a la restauración de la vaina de mielina de las fibras nerviosas.
- 10 4. Una solución de sulfato de estefaglabrina al 0,25% para su uso en el tratamiento de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, incluyendo terapia sintomática y procedimientos electrofisiológicos, administrándose dicha solución por vía parenteral.
5. La solución de la reivindicación 4, en la que el sulfato de estefaglabrina se administra en dosis de 2 a 8 ml dos veces al día.