

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 035**

51 Int. Cl.:

A61K 35/64 (2015.01)

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2012 PCT/RU2012/000687**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO2013157982**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2012 E 12874454 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2845598**

54 Título: **Preparación para su uso en la profilaxis y el tratamiento de osteoporosis atípica**

30 Prioridad:

19.04.2012 RU 2012115654

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.06.2017

73 Titular/es:

**OBSHESTVO S OGRANICHENNOJ
OTVETSTVENNOSTJU "PARAFARM" (100.0%)
Ul. Sverdlova 4
Penza 440026, RU**

72 Inventor/es:

**STRUKOV, VILLORIJ IVANOVICH;
JHONES, OLGA;
KRUTIAKOV, EVGENIJ NIKOLAEVICH y
ELISTRATOV, KONSTANTIN GENNAD'EVICH**

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 616 035 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 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de osteoporosis atípica

5 La presente invención se define por las reivindicaciones.

La invención se refiere a la medicina y en particular a agentes para el tratamiento y la prevención de afecciones asociadas a diversas formas de osteoporosis, particularmente que implican al síndrome metabólico.

10 El estado de la técnica desvela que, a propósito del descubrimiento de las vitaminas D y las posteriores formas hormonales de la vitamina D, el objetivo para tratar osteopenia, osteoporosis y osteomalacia se desplazó a este grupo de preparaciones (colecalfiferol, ergocalciferol, videhol, vigantol, One-Alpha, calcitriol, etc.). Se combinaron preparaciones de calcio y de vitamina D para potenciar la absorción de calcio. Medicaciones tales como 'Kaltsii D3 Nikomed', 'Kaltsimen Advans', 'Kaltsimin', 'Tsitrokal', 'Alfadol kaltsiya', etc., se usan ahora ampliamente.

15 La desventaja de estos agentes es que:

20 1) Las preparaciones de calcio y vitamina D intensifican la actividad entre sí, y por tanto hay un gran riesgo de mineralizar en exceso diversos tejidos y órganos hasta el punto de calcinosis, es decir, cambios irreversibles en el cuerpo del paciente. El uso incontrolado de preparaciones de calcio puede producir una patología inducida por fármacos, la calcificación de vasos pequeños y grandes, formación de cálculos renales, además de cálculos en otros órganos.

25 2) Ya hay contraindicaciones contra el uso de estos productos, tales como cálculos renales, cálculos biliares e hipercalcemia, etc.

El documento RU 2 412 616 C1 desvela el uso de una combinación de cría de zánganos en un intervalo de 40 mg a 1000 mg con calcio para el tratamiento de osteoporosis. En particular, se desvela un aditivo biológicamente activo que comprende citrato de calcio y cría de zánganos para una mejor absorción del calcio.

30 Kaltsii - D3 Nikomed forte (2006 - 12 - 29), páginas 1 y 2, describe un efecto de la vitamina D en promover la absorción de calcio y, por tanto, aumentar la resorción ósea.

35 En el documento WO 2009/101135 A1 se desvela el uso combinado de vitamina D y 25-OH D3 para el tratamiento y/o la prevención de osteoporosis. También pueden usarse uno o más compuestos de bisfosfonato para inhibir la resorción ósea.

40 La osteoporosis es una enfermedad esquelética metabólica que se caracteriza por una reducción en la masa ósea por unidad volumen y por el deterioro microarquitectónico de tejido óseo, que conduce a una reducción en la cantidad de calcio en los huesos y a un alto riesgo de fractura de cualquier hueso que incluye la cadera.

45 El estado de la técnica no desvela, y este documento ha establecido, que el deterioro y la restauración de la mineralización de tejido óseo ocurren no uniformemente. Así, en la osteoporosis posmenopáusica, primero se pierde densidad ósea en las secciones trabeculares y luego se pierde en las secciones de hueso cortical. Terapia apropiada puede curar satisfactoriamente la osteoporosis. Además, la restauración de la estructura no es un proceso uniforme y ocurre en orden inverso. Hay muchas formas clínicas de osteoporosis, que puede ser sistémica con una lesión de hueso uniforme o con una lesión primaria en partes separadas del esqueleto tales como cuerpos vertebrales, extremidades, etc. Sin embargo, las mismas pautas de tratamiento son generalmente recomendadas para todas las formas de osteoporosis.

50 Por consiguiente, ha surgido un interés significativo en mecanismos hormonales para regular la densidad mineral del tejido óseo.

55 Se sabe que la hormona D (los metabolitos de la vitamina D) desempeña una función importante en el mantenimiento de la densidad mineral ósea en tanto personas jóvenes como ancianas. Bajos niveles de testosterona y hormona D son una de las causas de la osteoporosis, y por consiguiente, una reducción en la densidad mineral ósea en el hombre es un factor de riesgo para fracturas óseas.

60 Se usan disfosfonatos para tratar densidad ósea reducida y osteoporosis. Sin embargo, se ha demostrado que la eficacia de estas preparaciones es mínima si los niveles de hormona D y testosterona se reducen debido a que proporcionan la apropiada absorción de preparaciones que pretenden restaurar la densidad ósea. Por tanto, el tratamiento para el deterioro de la densidad ósea debe ser amplio y tener el objetivo de restaurar la deficiencia (donde la haya) de testosterona y de absorber las preparaciones de calcio.

65 La desventaja de estas preparaciones es que hay problemas con las preparaciones que mantienen los niveles de testosterona en el cuerpo (por ejemplo, propionato de testosterona). El cuerpo produce incluso menos de su propia

testosterona cuando se suministra testosterona al cuerpo de una fuente externa.

5 El problema de aumentar la densidad mineral ósea se ha tratado con la ayuda del agente 'Osteomed', un compuesto de entre el 10 % en peso y el 95 % en peso de calcio y entre el 5 % en peso y el 90 % en peso de cría de zánganos (patente N.º 2412616, A23L1/30, 2009). La introducción de cría de zánganos se explica más adelante. La cría de zánganos es un donante de las siguientes hormonas sexuales entomológicas: prolactina, estradiol, progesterona y testosterona, que estimulan las funciones reproductoras en hombres y mujeres. La cría de zánganos, que está saturada con hormonas y vitaminas que no son sustitución hormonal, es eficaz para el desequilibrio de hormonas, estimula los mecanismos centrales que regulan la intensidad de formación de andrógenos y elimina la posibilidad de
10 terapia de sustitución.

Lo siguiente es la desventaja del agente conocido:

15 'Osteomed' contiene un compuesto de calcio. Hay una gran cantidad de calcio en pacientes con hipermineralización, e incluso de han observado depósitos de calcio en sus tejidos blandos (músculos). Se recomienda encarecidamente que estos pacientes no tomen preparaciones de calcio. Sin embargo, los autores encontraron que estos pacientes tienen cavidades de hueso trabecular que pueden producir fracturas, particularmente si tienen una historia de este problema. Este resultado fue encontrado por los autores y no se conocía previamente. Por tanto, estos pacientes no deben tomar 'Osteomed'.

20 El resultado técnico de la invención reivindicada consiste en crear un agente que pueda facilitar la redistribución de calcio en el cuerpo: reducir la mineralización en tejidos blandos, vasos y otros órganos, y que también pueda facilitar el relleno de cavidades de hueso trabecular.

25 Este resultado se logra porque el método de prevención y tratamiento de la osteoporosis atípica con mineralización de tejido óseo normal o elevada con la presencia de cavidades en secciones de hueso trabecular (y condiciones similares a las mismas que implican un exceso de masa y síndrome metabólico) implica tomar entre 10 mg y 1000 mg por día de cría de zánganos, entre 50 UI y 100.000 UI por día de vitamina D o vitaminas de este grupo y/o los metabolitos activos de la misma; y una preparación para la prevención y el tratamiento de osteoporosis atípica con mineralización de tejido óseo normal o elevada con la presencia de cavidades en secciones de hueso trabecular (y
30 condiciones similares a las mismas que implican un exceso de masa y síndrome metabólico), que consiste en entre 10 mg y 1000 mg de cría de zánganos y entre 50 UI y 100.000 UI de vitamina D o vitaminas de este grupo y/o los metabolitos activos de la misma, y según la invención, se suministran cría de zánganos, vitamina D o vitaminas de este grupo y/o los metabolitos activos de la misma al cuerpo al mismo tiempo diariamente, y la preparación se proporciona en forma de polvo, comprimido o cápsula.

35 El método de prevención y tratamiento de la osteoporosis atípica con densidad mineral ósea normal o elevada con la presencia de cavidades en secciones de hueso trabecular (y condiciones similares a las mismas que implican un exceso de masa y síndrome metabólico) se lleva a cabo del siguiente modo.

40 Con el fin de resolver el problema de interés, los autores han creado y probado en voluntarios un agente en una composición con la relación de componentes:

- entre 50 UI y 100.000 UI por día de vitamina D o vitaminas de este grupo (y/o los metabolitos activos de las
45 misma); y
- entre 10 mg y 1000 mg por día de cría de zánganos.

El agente reivindicado puede proporcionarse en forma de polvo, comprimido o cápsula.

50 La vitamina D se incluye debido a que la cría de zánganos está saturada con vitaminas, en particular vitamina D3, pero en dosis pequeñas no de reemplazo. Por tanto, la concentración de la misma es insuficiente para tratar osteoporosis.

55 La cría de zánganos tiene que introducirse como donante de las siguientes hormonas sexuales: estradiol, progesterona y testosterona, que tienen un efecto positivo sobre mineralización ósea.

60 El alcance de la variedad de la preparación reivindicada se determina por las características del paciente: su edad, hábitos alimenticios, estilo de vida, raza, país de residencia, sexo y enfermedades genéticas y previas. Un doctor que evalúa estos criterios selecciona la proporción específica de las partes constituyentes del agente reivindicado y ajusta éstos basándose en un cambio referente a los cierres de cavidades.

Una explicación de los límites del intervalo:

- 65 1) Entre 50 UI y 100.000 UI por día de vitamina D o vitaminas de este grupo (y/o los metabolitos activos de la misma). El extremo inferior es la dosis eficaz mientras que el extremo superior es una dosis tóxica.

2) Entre 10 mg y 1000 mg por día de cría de zánganos. El extremo inferior es la dosis eficaz mientras que el extremo superior es la viabilidad de uso en términos de la relación de eficacia/aumento de precio del producto.

5 Los estudios han establecido que usar la preparación reivindicada refuerza el mecanismo para la restauración uniforme de densidad mineral ósea, el uso de cría de zánganos en combinación con vitamina D tiene además como objetivo potenciar el remodelado de secciones de tejido óseo dañado y para la retención de tejido óseo manteniendo los niveles de andrógenos.

10 El uso combinado de vitamina D con cría de zánganos hace posible lograr la mayor eficacia en la terapia de la osteoporosis en pacientes con afecciones hipercalcémicas, para reducir la frecuencia de efectos secundarios adversos en forma de depósitos calcificados y la formación de cálculos en los riñones y en otros órganos.

15 Aunque los componentes de la preparación reivindicada son conocidos en la medicina popular y tradicional, no se conoce la combinación de los mismos en un producto, específicamente, el efecto sinérgico descubierto hace posible resolver el problema de la mineralización ósea equilibrada en tanto secciones de hueso trabecular como secciones de hueso cortical y para resolver el problema de interés y para lograr el resultado técnico reivindicado, concretamente para eliminar o reducir un desequilibrio en la mineralización de diversas secciones de tejido óseo.

20 Ejemplos de cierre de cavidades usando el homogeneizado de cría de zánganos y vitamina D3 en pacientes con hipermineralización:

25 **Ejemplo N.º 1:** Paciente FAD. 64 años de edad con osteoporosis posmenopáusica. La paciente tomó 'Kaltsii D3 forte' fabricado por la empresa 'NIKOMED' durante un año. Ha sido diagnosticada con hipermineralización, depósitos de sal en sus tejidos blandos. A pesar de esta afección, la paciente tiene cavidades. Se le recetó el tratamiento con el agente reivindicado en una composición en forma de una mezcla en polvo: 1000 mg de cría de zánganos + 100 UI de vitamina D3 por día.

Los resultados antes y después del tratamiento se muestran en la Fig. 1.

30 La imagen del principio del tratamiento muestra claramente depósitos de sal en tejidos blandos, que indica hipermineralización. Éstos son naranjas en la imagen sobre un fondo blanco entre dos huesos. Los resultados después de 9 meses de tratamiento se muestran en la Fig. 2.

35 Puede observarse que el agente reivindicado reduce los depósitos de sal y cierra las cavidades. En otras palabras, el calcio se redistribuyó dentro del cuerpo.

40 **Ejemplo N.º 2.** Paciente femenina Z. 66 años de edad con osteoporosis posmenopáusica. La paciente tomó 'Kaltsii D3 forte' fabricado por la empresa 'NIKOMED' durante 9 meses. Ha sido diagnosticada con hipermineralización, depósitos de sal en sus tejidos blandos. A pesar de esta afección, la paciente tiene cavidades. Se le recetó tratamiento con el agente reivindicado en una composición en forma de una mezcla en polvo: 500 mg de cría de zánganos + 2500 UI de vitamina D3 por día.

Los resultados antes y después del periodo de tratamiento de 6 meses se muestran en las Fig. 3, 4.

Los resultados antes del tratamiento con la mezcla reivindicada se muestran en la Fig. 3.

Los resultados después de un tratamiento de seis meses con la mezcla reivindicada se muestran en la Fig. 4.

Las cavidades se redujeron y desaparecieron los depósitos de sal en los tejidos blandos.

45 **Ejemplo N.º 3.** Paciente femenina Z 1. 70 años de edad con osteoporosis posmenopáusica. La paciente tomó 'Kaltsii D3 forte' fabricado por la empresa 'NIKOMED' durante 12 meses. Ha sido diagnosticada con hipermineralización, depósitos de sal en sus tejidos blandos. A pesar de esta afección, la paciente tiene grandes cavidades. Se le recetó tratamiento con el agente reivindicado en una composición en forma de una mezcla en polvo: 500 mg de cría de zánganos + 100.000 UI de vitamina D2 por día.

50 Los resultados antes y después del periodo de tratamiento de 6 meses se muestran en las Fig. 5, 6.

Los resultados antes del tratamiento con la mezcla reivindicada se muestran en la Fig. 5.

Los resultados después del tratamiento con la mezcla reivindicada se muestran en la Fig. 6.

55 Como muestra la imagen, las cavidades se cerraron, pero los depósitos de sal en los tejidos blandos no desaparecieron completamente, que indica una gran dosis de vitamina D2 para este paciente.

60 Con respecto al intervalo de uso de vitamina D y los metabolitos activos de la misma, debe observarse que diversas formas de la vitamina D tienen diversos grados de actividad terapéutica. Así, la vitamina D2 es más débil que la vitamina D3, y por tanto se requiere una mayor cantidad de vitamina D2 en comparación con D3. Lo mismo es cierto con respecto a los metabolitos de la vitamina D.

65 **Ejemplo N.º 4:** La ineficacia del agente reivindicado es inferior al límite bajo: Paciente femenina D. 60 años de edad con osteoporosis posmenopáusica. La paciente tomó 'Kaltsii D3 forte' fabricado por la empresa 'NIKOMED' durante 6 meses. Ha sido diagnosticada con hipermineralización, depósitos de sal en sus tejidos blandos. No tiene ninguna cavidad. Se le recetó tratamiento con el agente reivindicado en una composición en forma de una mezcla en polvo: 9 mg de cría de zánganos + 40 UI de vitamina D2 por día.

Los resultados antes y después del periodo de tratamiento de 6 meses se muestran en las Fig. 7, 8.

Los resultados antes del tratamiento con la mezcla reivindicada se muestran en la Fig. 7.
Los resultados después del tratamiento se muestran en la Fig. 8.

5 Conclusión: no hay cambios significativos, la densidad mineral ósea se ha reducido, los depósitos minerales también se han reducido proporcionalmente.

10 Cuando se prescribe el agente reivindicado, el doctor elige la dosificación de las partes constituyentes del mismo individualmente basándose en la patología del paciente. La afección del paciente debe evaluarse con la ayuda de aparatos de medición de la densidad que miden las cavidades cada 6-9 meses y que ajustan la composición del agente reivindicado usado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación para prevenir o tratar osteoporosis atípica con mineralización de tejido óseo normal o elevada y la presencia de cavidades en secciones de hueso trabecular que comprende cría de zánganos en una cantidad de 10 mg a 1000 mg y vitamina D o vitaminas del grupo D y/o sus metabolitos activos en una cantidad de 50 UI a 100.000 UI como dosis diarias.
- 10 2. La preparación para su uso según la reivindicación 1 se **caracteriza por que** la preparación está en forma de un polvo, comprimido o una cápsula.

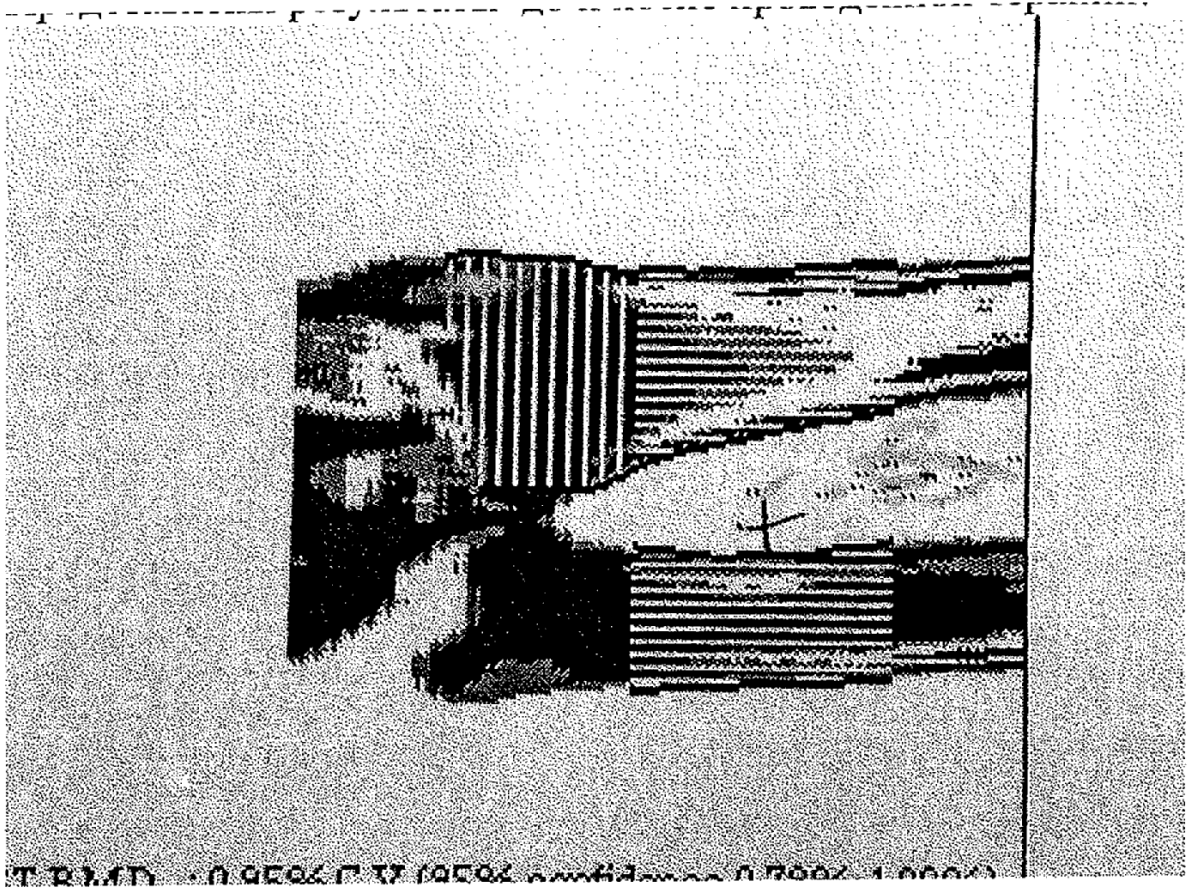


Fig. 1

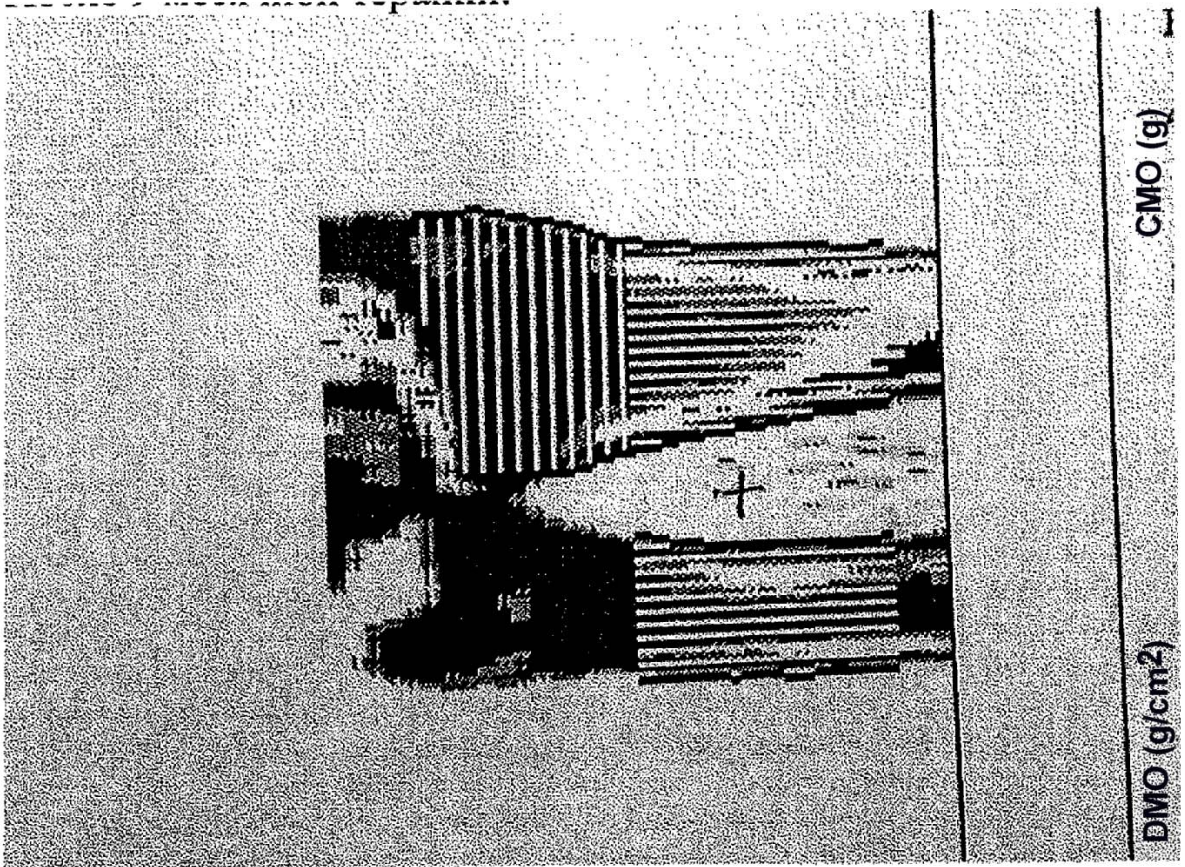


Fig. 2

TX-100 V1.52

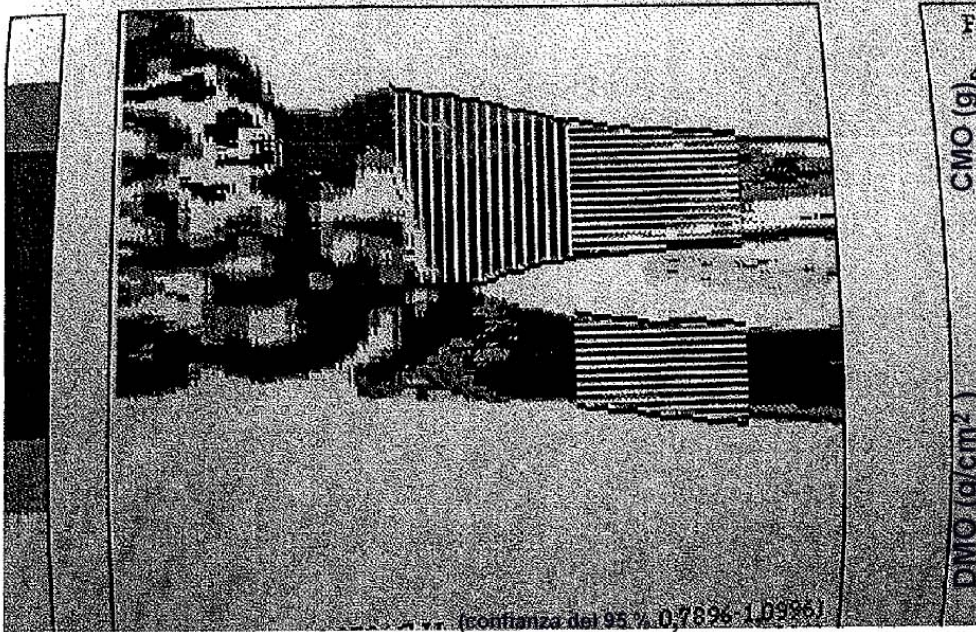


Fig. 3

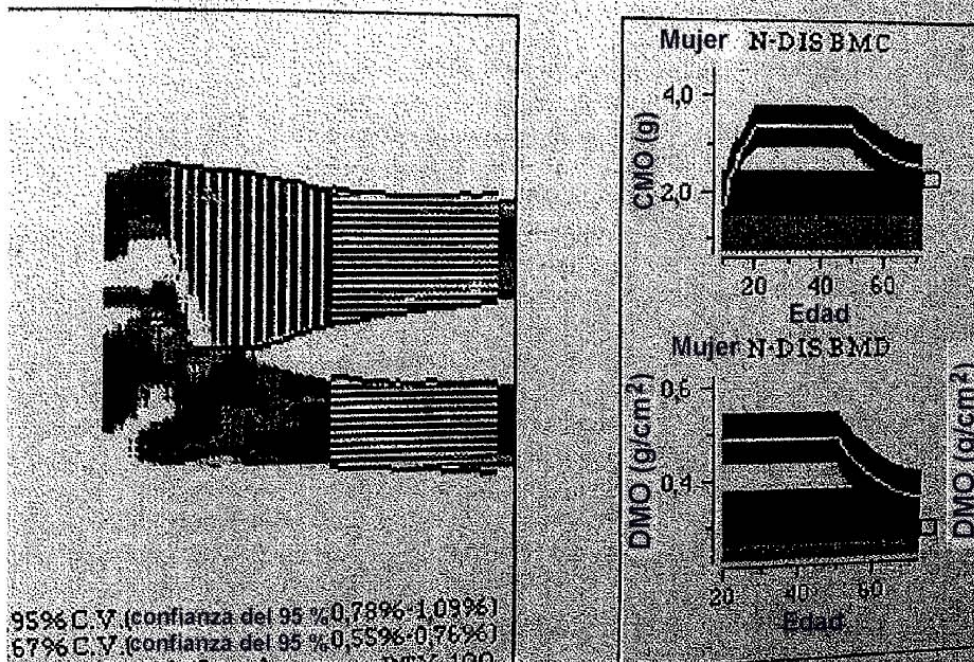


Fig. 4

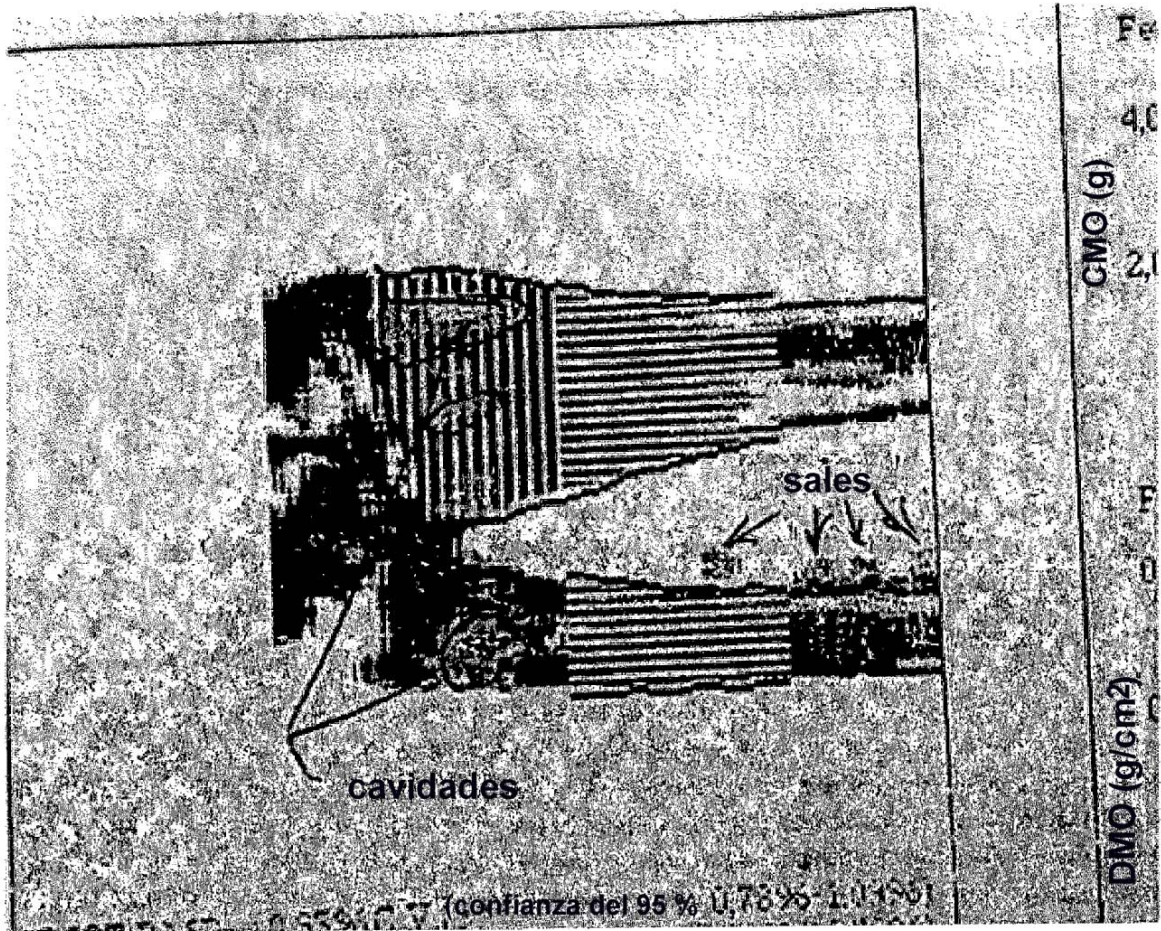


Fig. 5

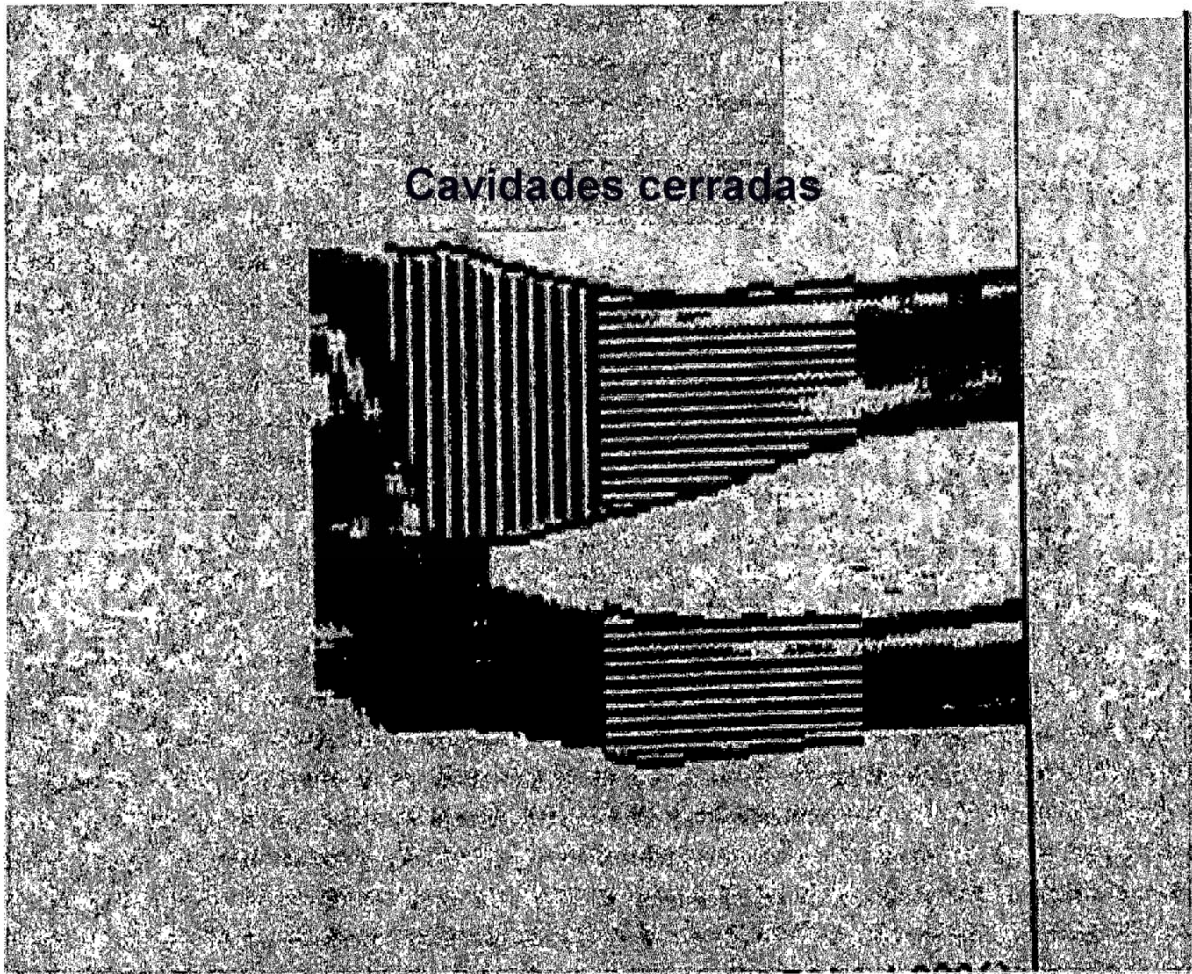


Fig. 6



Fig. 7

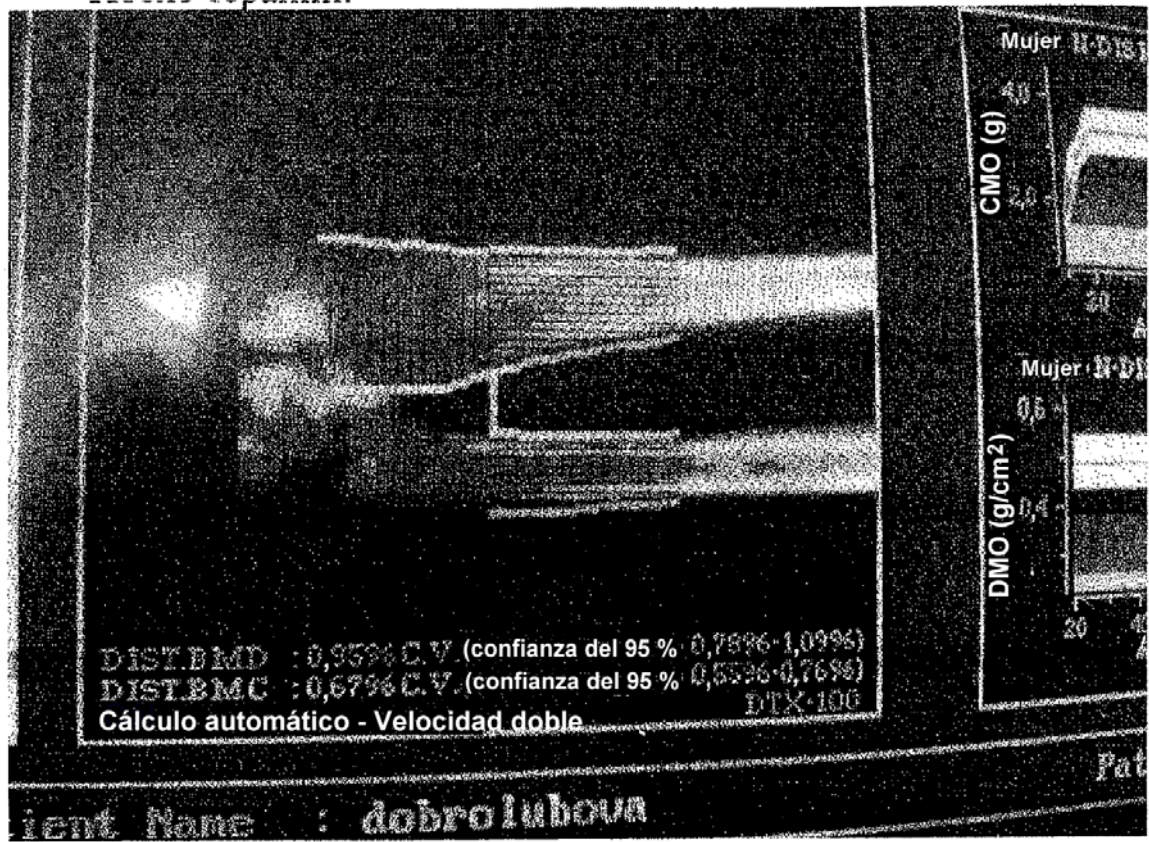


Fig. 8