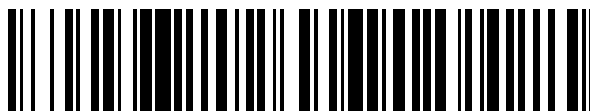


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 551**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013** **PCT/EP2013/077422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO14096209**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013** **E 13821686 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 2934504**

54 Título: **Una composición farmacéutica que comprende inositol y selenio, preparación y su uso**

30 Prioridad:

20.12.2012 IT FI20120288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.07.2018

73 Titular/es:

LO. LI. PHARMA S.R.L. (100.0%)
Via dei Luxardo 33
00156 Roma, IT

72 Inventor/es:

UNFER, VITTORIO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 676 551 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

Una composición farmacéutica que comprende inositol y selenio, preparación y su uso

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de las formulaciones que contienen inositol.

5 Estado de la técnica

Si bien la importancia de una ingesta de yodo adecuada en el cuerpo mediante el uso de sal yodada es conocida y se pone de relieve, no se puede decir lo mismo de otro elemento igualmente importante para la función tiroidea: el selenio; no obstante, el selenio tiene una importancia vital ya que este elemento tiene funciones de defensa y reguladoras en nuestro cuerpo.

- 10 El selenio de hecho es crítico para el funcionamiento de determinadas enzimas, llamadas precisamente selenoproteínas, que, sin este elemento, no son capaces de funcionar adecuadamente, y las enzimas principales para las cuales se requiere la presencia del selenio ejercen su acción en el metabolismo tiroideo.

Una confirmación de la conexión cercana entre el tiroides y el selenio viene dada por la tiroideo peroxidasa (TPO), la enzima clave para la síntesis de la tiroglobulina y hormonas tiroideas.

- 15 Sin embargo, en las reacciones químicas requeridas para la síntesis de las hormonas tiroideas en las que interviene la tiroideo peroxidasa, se generan radicales libres que serían peligrosos y dañinos si no estuviera activo un sistema de defensa dirigido a proteger a la célula tiroidea del daño oxidativo. Este sistema de defensa intratiroideo está representado, en gran medida, precisamente por la enzima glutatión peroxidasa dependiente de selenio. Otros estudios también han mostrado que niveles bajos de selenio en la sangre se corresponden con un aumento del estrés oxidativo y daño del tejido tiroideo, con menor producción de hormonas tiroideas dando como resultado hipotiroidismo.

Por lo tanto, es probable que una deficiencia en selenio pueda producir y mantener una tiroiditis autoinmunitaria en pacientes predispuestos al desarrollo de la enfermedad.

- 25 Por lo tanto, el aporte complementario de selenio podría tener un gran impacto ya que la tiroiditis autoinmunitaria crónica está entre los trastornos endocrinos más comunes, que afecta aproximadamente a 10% de la población femenina y 2% de la masculina. Además, la tiroiditis autoinmunitaria está aumentando progresivamente y representa la causa más común de hipotiroidismo (50-80% de los casos).

- 30 Se ha demostrado que el aporte complementario de Se es capaz de modificar la expresión de HLA-DR, modulando por lo tanto la respuesta inmunitaria. En particular, se ha mostrado que en pacientes que reciben tratamiento de reemplazo con L-T4, tratados con selenito sódico 200 g/d (2,53 mol/d), se observó una reducción de 36% de hormonas anti-TPO frente al grupo de placebo, los análisis adicionales de un subgrupo que tenía niveles iniciales de anti-TPO mayores de 1200 UI/ml dieron una reducción de 60% (46).

En particular, se observó una normalización completa de niveles de anticuerpos en 25% de los casos; esta proporción alcanzó 43% durante el seguimiento (47).

- 35 Se obtuvieron resultados comparables por administración de Se-metionina a pacientes con AIT (48).

El inositol es un elemento crucial para el funcionamiento adecuado de una miríada de procesos biológicos; este polialcohol es de hecho la parte crucial del sistema de transducción de señales más amplio. Algunos ejemplos de hormonas clave cuyo funcionamiento está conectado a la presencia de mioinositol son la insulina y la FSH.

- 40 De hecho, gracias a estas características, el inositol ya se ha usado en clínica para el tratamiento del PCOS y para mejorar el resultado de los procedimientos de reproducción asistida.

En procesos biológicos similares, el mioinositol es el segundo mensajero de la TSH y T3.

- 45 Los datos en la bibliografía han demostrado que la señalización de la TSH dependiente de mioinositol es responsable de la regulación de la síntesis de la hormona (T3), y la movilización del yodo. En particular, se ha observado que alteraciones de la señalización del mioinositol inducen una resistencia a la TSH; de hecho los pacientes con una mutación que reduce la eficacia de la señalización necesitan tener valores de TSH que son 10 veces los valores de referencia con el fin de tener valores comparables de T3.

A la inversa, en un estudio realizado en modelos animales, se ha demostrado que la administración de una dieta enriquecida en mioinositol inducía una reducción de los niveles de T3.

- 50 A la vista de lo anterior, hay un claro interés de desarrollar una formulación capaz de restablecer y/o mantener el estado eutiroideo en sujetos con hipotiroidismo normalizando los niveles de TSH, T3 y T4, y también capaz de

reducir la concentración de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG) en caso de hipotiroidismo, tiroiditis autoinmunitaria o tiroiditis de Hashimoto.

Breve descripción de las figuras

- 5 Las figuras 1A a 1F muestran el efecto de las formulaciones según la invención en ensayos en enfermedades autoinmunitarias.

Resumen de la invención

Formulaciones farmacéuticas que comprenden Se-metionina en cantidades entre 10 y 400 ug e inositol en cantidades entre 100 y 4.000 mg.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención permite resolver el problema mencionado antes gracias a formulaciones que comprenden de 100 a 4.000 mg de inositol y de 10 a 400 ug (microgramos) de selenio-metionina.

Según la descripción, inositol significa uno cualquiera de sus nueve estereoisómeros diferentes: mioinositol, D-quiro-inositol, L-quiro-inositol, escilo-inositol, muco-inositol, neo-inositol, alo-inositol, epi-inositol y cis-inositol, o sus mezclas; se prefieren el mioinositol, D-quiro-inositol, o sus mezclas.

- 15 Son igualmente preferidas las mezclas que consisten en mioinositol y D-quiro-inositol.

En una realización según la invención, el inositol como se ha definido antes está microencapsulado.

Las formulaciones farmacéuticas según la invención normalmente son adecuadas para administración oral, por ejemplo, en forma de: polvo, comprimidos, cápsulas blandas, cápsulas duras, solución y similares.

- 20 Las formulaciones se preparan usando los excipientes usados habitualmente en la farmacopea para fines similares tales como: gelatina, glicerol, celulosa, metilcelulosa, ácidos grasos, tensioactivos y emulsionantes, que son procesados según técnicas conocidas.

Para la preparación de formulaciones según la invención, se adoptan los procedimientos normales descritos en la farmacopea para la preparación de formulaciones similares en las diferentes formas anteriores.

Ejemplo 1

- 25 La formulación según la invención en lo sucesivo está en forma de un comprimido.

Los diferentes componentes, como se indican a continuación, se pesan para producir un lote de 30.000 comprimidos.

- 30 Las cantidades de materias primas necesarias para la producción de este lote (18.000 g de inositol; 2 g de selenio-metionina; 5.400 g de celulosa; 300 g de monobehenato de glicerol; 450 g crospovidona Polyplasdone xl; 210 g de dióxido de silicio; 8.638 g de fosfato de calcio dibásico anhidro) primero se pesaron y tamizaron y después se cargaron en una mezcladora de volumen adecuado.

Después del procedimiento de mezclamiento, la masa obtenida se cargó en la prensa de comprimidos para la producción de comprimidos.

Los comprimidos así obtenidos tienen un peso de 1.100 mg y contienen:

Componente	mg	%
Inositol	600,00	54,55
Selenio-metionina	0,0830	0,01
Celulosa microcristalina 102	180,00	16,36
Monobehenato de glicerol	10,00	0,91
Crospovidona Polyplasdone xl	15,00	1,36
Dióxido de silicio	7,00	0,64
Fosfato cálcico dibásico anhidro	287,92	26,17

Ensayo de actividad

14 sujetos que padecían tiroiditis autoinmunitaria se dividieron aleatoriamente en dos grupos.

El primer grupo se trató con 83 ug de selenio-metionina mientras que el segundo grupo se trató con 600 mg de mioinositol y 83 ug de selenio-metionina durante seis meses.

5 Los resultados se resumen en la tabla 1.

Se-metionina

	TSH	TSH	FT3	FT3	FT4	FT4	anti-TPO	anti-TPO	anti-TG	anti-TG
	previo	posterior	previo	posterior	previo	posterior	previo	posterior	previo	posterior
Media	4,5	4,5	6,0	5,6	18,7	12,9	840,3	505,0	1216,3	737,8
Δ %		-2%		8%		31%		40%		39%

Se-metionina y mioinositol

	TSH	TSH	FT3	FT3	FT4	FT4	anti-TPO	anti-TPO	anti-TG	anti-TG
	previo	posterior	previo	posterior	previo	posterior	previo	posterior	previo	posterior
Media	4,6	3,3	6,7	5,3	18,9	11,8	836,6	405,2	992,6	525,9
Δ %		28%		20%		38%		52%		47%

10 TSH hormona tiroestimulante, FT3 hormona T3 libre, FT4 hormona T4 libre, anti-TPO anticuerpos anti-peroxidasa; anti-TG anticuerpos antitiroglobulina; Δ% cambio en porcentaje de los valores después de tratamiento.

Como puede verse, la terapia de combinación es capaz de reducir los valores de la TSH en 28% mientras que no se observaba cambio en el grupo tratado solo con selenio-metionina.

15 Además, la acción sinérgica de los dos compuestos también se deduce de la reducción de FT3 (8% para Se-metionina, 20% para mioinositol, Se-metionina), FT4 (31% para Se-metionina, 38% para para mioinositol, Se-metionina). Se observaron datos similares en la reducción de la concentración de anticuerpos anti-TPO (40% para Se-metionina, 52% para para mioinositol, Se-metionina) y anti-TG (39% para Se-metionina, 47% para mioinositol, Se-metionina).

En todos los casos las diferencias observadas en los dos grupos eran estadísticamente significativas.

20 Por lo tanto, las formulaciones son adecuadas para restablecer o mantener el estado eutiroideo, para el tratamiento de la tiroiditis de Hashimoto, para normalizar los niveles de TSH, T3, T4, FT3, FT4, y para reducir la concentración de antiperoxidasa (anti-TPO globulina y anti-tiroglobulina (anti-TG) individualmente o considerados en conjunto.

25 Además, la formulación se puede usar con éxito contra varias enfermedades autoinmunitarias como se demuestra por los resultados de los experimentos in vitro dados en las figuras A - E; en relación con esto, deben indicarse que el ensayo usado se considera predictivo para las siguientes enfermedades autoinmunitarias: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grace, diabetes tipo 1, neuropatía axonal motora aguda (AMAN), síndrome antifosfolípido, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de CREST, dermatitis herpetiforme, síndrome de Devic, encefalitis, miopatía inflamatoria, síndrome de Isaac, Lambert-Eaton, encefalitis límbica, poliangeítis microscópica, síndrome de Miller-Fisher, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción (MMN), miastenia grave, síndrome miasténico, opsoclon, polimiositis, cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjörgen primario, artritis reumatoide, escleromiositis, SLE, síndrome de la persona rígida, corea de Sydenham, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, vasculitis sistémica, granulomatosis de Wegener.

30 En particular, se estimula un cultivo de células primarias de tejidos sanos con interferón gamma (IFNγ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNFα). La estimulación celular induce el cultivo celular para producir citoquinas proinflamatorias tales como CXCL 10, CXCL 9 y CXCL 11 (los cultivos celulares no producen estas citoquinas en los valores iniciales).

El tratamiento con INFγ+TNFα se produjo solo o en cultivo celular que se había tratado previamente con selenio-metionina (SelMet) o mioinositol (MI) o la combinación de ambos.

40 Los resultados mostraban que aunque con diferente eficacia, el tratamiento con MI+SelMet reduce significativamente la producción de citoquinas (A, C, E).

En otro conjunto de experimentos, el MI se sustituyó por uno de sus nueve estereoisómeros: escilo-inositol.

Sorprendentemente, ya no se observaba el efecto beneficioso que ponía de manifiesto una acción específica del mioinositol observada en el primer conjunto de experimentos.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende Se-metionina en cantidades entre 10 y 400 ug e inositol en cantidades entre 100 y 4000 mg, en donde dicho inositol se selecciona de: mioinositol o D-quiro-inositol o mezclas de los mismos para usar en el restablecimiento o mantenimiento del estado eutiroideo.
- 5 2. Una formulación para el uso según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de la tiroiditis de Hashimoto.
3. Una formulación para el uso según la reivindicación 1-2, para usar en el mantenimiento o reducción de los niveles de TSH, T3, T4, FT3, FT4, anti-TPO, anti-TG, previstos individual o globalmente.
- 10 4. Una formulación que comprende Se-metionina en cantidades entre 10 y 400 ug e inositol en cantidades entre 100 y 4000 mg, en donde dicho inositol se selecciona de: mioinositol o D-quiro-inositol o mezclas de los mismos, para usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias seleccionadas del grupo que consiste en: enfermedad de Grace, diabetes tipo 1, neuropatía axonal motora aguda (AMAN), síndrome antifosfolípido, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de CREST, dermatitis herpetiforme, síndrome de Devic, encefalitis, miopatía inflamatoria, síndrome de Isaac, Lambert-Eaton, encefalitis límbica, poliangeítis microscópica, síndrome de Miller-Fisher, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción (MMN), miastenia grave, síndrome miasténico, opsoclono, polimiositis, cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjörger primario, artritis reumatoide, escleromiositis, SLE, síndrome de la persona rígida, corea de Sydenham, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, vasculitis sistémica, granulomatosis de Wegener.
- 15

FIG. 1A

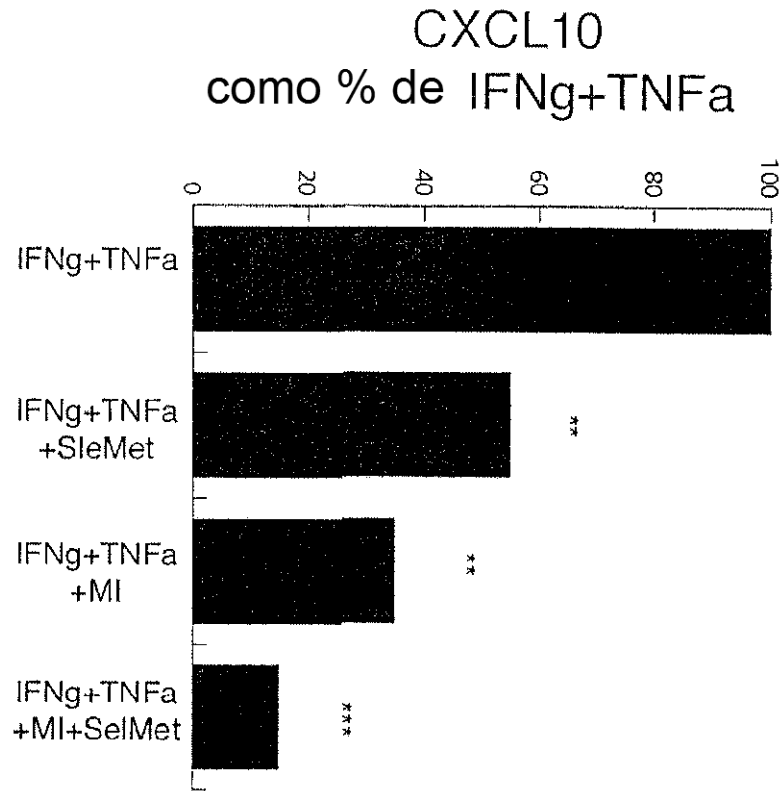


FIG. 1B

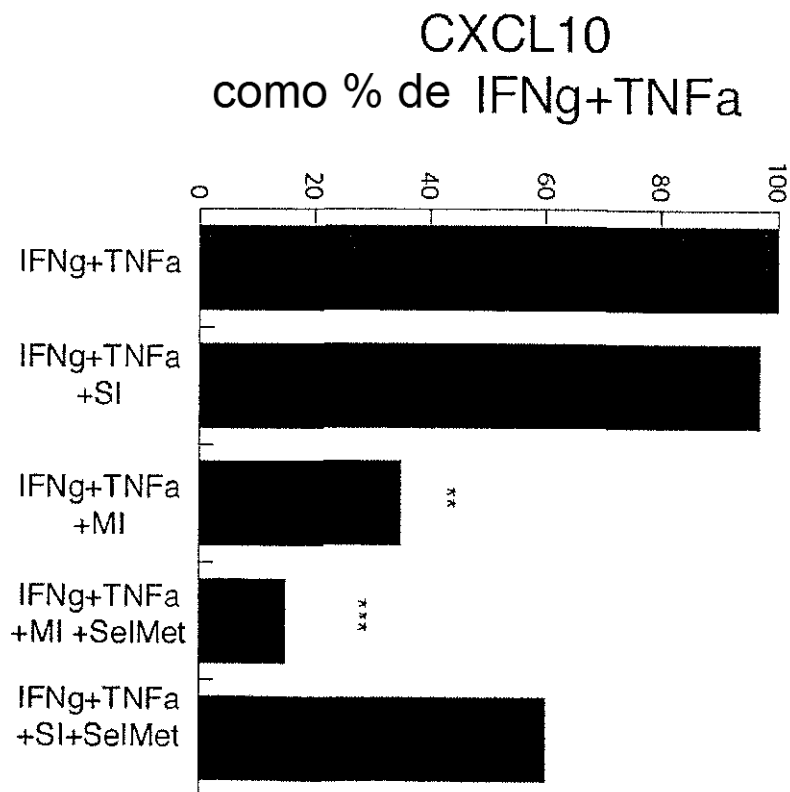


FIG. 1C

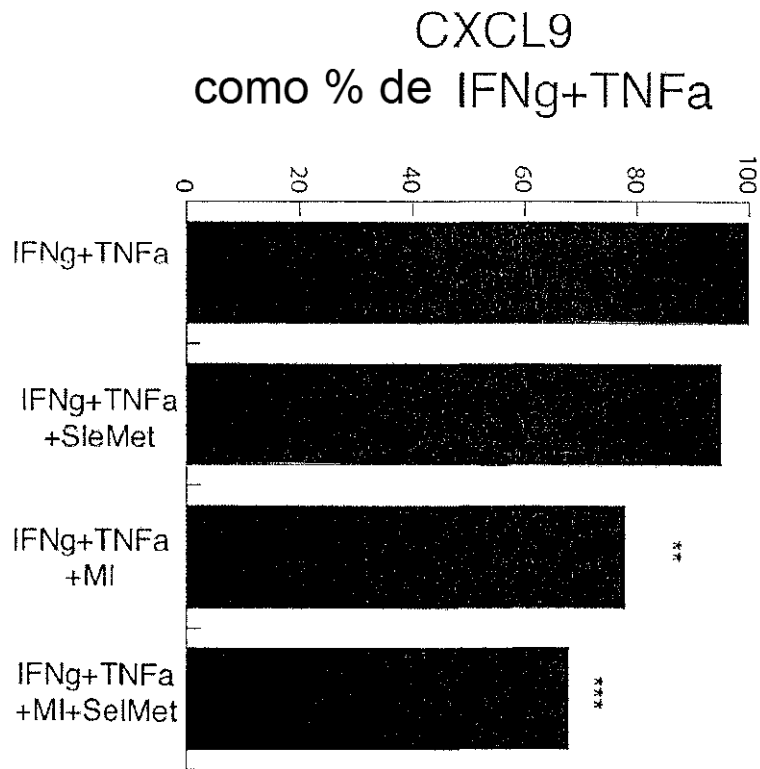


FIG. 1D

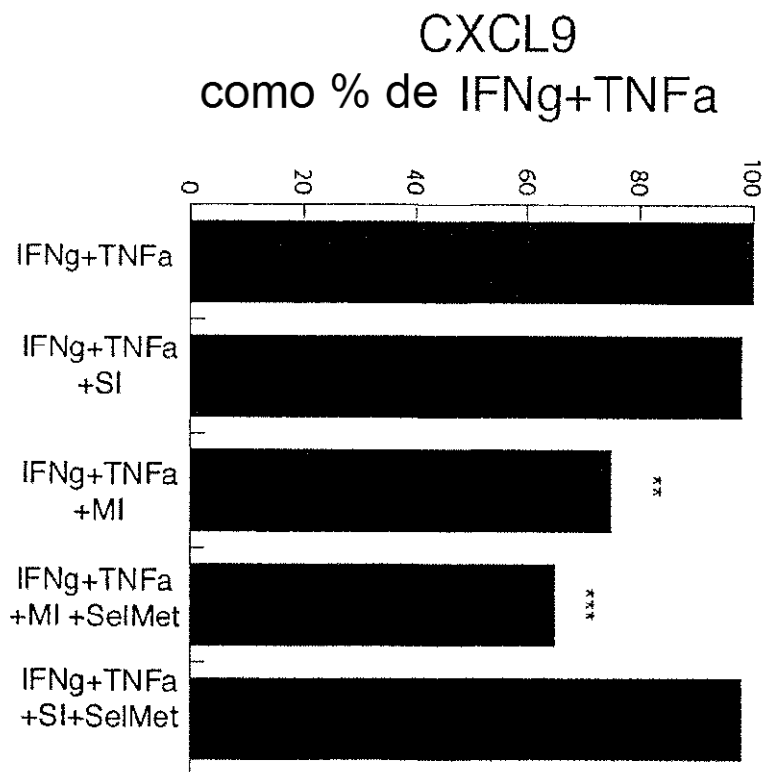


FIG. 1E

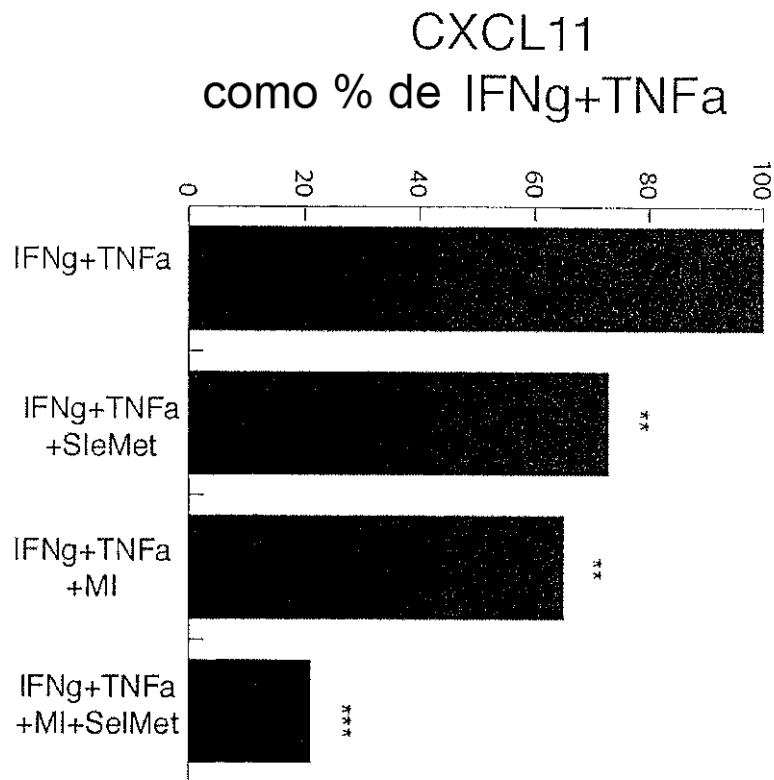


FIG. 1F

