

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 051**

51 Int. Cl.:

A61K 31/385 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2016 PCT/IB2016/050139**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16113679**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2016 E 16707949 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3244885**

54 Título: **Ácido lipoico para tratar o prevenir amenaza de aborto o nacimiento pretérmino**

30 Prioridad:

13.01.2015 IT FI20150004

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

22.10.2019

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 2 728 051 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

Ácido lipoico para tratar o prevenir amenaza de aborto o nacimiento pretérmino

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de las sustancias para uso farmacéutico, en particular se refiere a un nuevo uso médico del ácido lipoico.

Antecedentes de la técnica

10 El ácido α -lipoico (ALA), o ácido tióctico, es un ácido graso endógeno con propiedades antioxidantes que actúa como un *secuestrador* de radicales libres que son liberados en el nivel extracelular durante los procesos inflamatorios. Debido a su estructura molecular, el ácido lipoico es capaz de cambiar de la forma oxidada a la forma reducida (ALA/DHLA), participando en las reacciones de óxido-reducción o en las reacciones con diferentes especies radicales del oxígeno [1]. El ácido lipoico está presente en las hojas de las plantas que contienen mitocondrias y en los tejidos vegetales no fotosintéticos tales como los tubérculos de la patata: incluso el brócoli y la espinaca son particularmente ricos en el mismo, pero la mayor fuente alimentaria de ALA son las carnes rojas y algunas vísceras. Sin embargo, hay problemas de biodisponibilidad para el ALA contenido en los alimentos puesto que este se encuentra presente en una forma compleja que dificulta la absorción. Por esta razón, la ingesta dietética se puede beneficiar de una integración: las dosis pueden variar según las características individuales, el estilo de vida, la actividad física, la exposición a la luz solar y la dieta.

15 En un nivel intracelular, el ácido lipoico participa en diferentes mecanismos antioxidantes tales como la regeneración de la glutatona reducida (GSH) y del ácido ascórbico. En un nivel extracelular, este actúa como *secuestrador* de los radicales libres [2].

20 Se sabe que el ácido lipoico es un complemento útil para el tratamiento del Alzheimer, la esclerosis múltiple, la neuropatía diabética y otras enfermedades [7-9].

25 El nacimiento pretérmino (de sus siglas en inglés, PB) se define como el nacimiento antes de que se complete la 37^a semana de gestación. En los países desarrollados, esto se presenta en 7,5% de los embarazos, y se asocia con alta morbilidad y mortalidad neonatal, desde 1990 la incidencia del PB se ha incrementado en aproximadamente un 20% debido al aumento del uso de la técnica de reproducción asistida.

30 Dada la importancia de las diversas implicaciones clínicas, así como socio-económicas, en investigación, existen numerosos estudios que se dirigen a la comprensión de los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos implicados. Los mecanismos subyacentes al nacimiento pretérmino son diversos: Dudley et al. (J. of reproductive immunology. 1997, 36 (102), 93-109), de hecho, definieron dicho evento como un síndrome real, haciendo referencia específica a un proceso inflamatorio complejo.

Particularmente, en los últimos 20 años se ha estudiado de manera específica el papel de la longitud cervical y de las interleucinas inflamatorias.

35 En los embarazos fisiológicos, la longitud cervical se consideró regular para los valores ≥ 35 mm, pero aún hay dudas con respecto a cuál es el límite para identificar correctamente los embarazos en riesgo de PB, y al día de hoy se basan en las conclusiones de la mayoría de los trabajos disponibles en la literatura, una cervicometría de ≥ 30 mm se considera como un umbral.

40 Como ya se describió con anterioridad, además de la medición del ultrasonido del cérvix, otro tópico meticulosamente estudiado en años recientes es el de las citocinas proinflamatorias. De hecho, durante los últimos diez años muchos estudios han mostrado un aumento de la citocina proinflamatoria interleucina 6 (IL-6) en el nivel de las secreciones cervico-vaginales, del suero materno y del fluido amniótico en mujeres con riesgos de PB. [3]

45 En particular, los procesos de reducción y dilatación del cérvix se presentan como resultado de los procesos inflamatorios que incluyen cambios importantes en la matriz extracelular de los tejidos conectivos fibrosos [4]. Por esta razón, en el caso de amenaza de aborto espontáneo o nacimiento pretérmino, las terapias tocolíticas apropiadas dirigidas a detener la contractilidad uterina excesiva deben asociarse con acciones capaces de oponerse a los cambios morfológicos que tienen lugar en los tejidos conectivos fibrosos del cérvix.

Los ensayos in vitro sobre fragmentos de membranas amnio coriales; después de la colecta, los fragmentos se colocan en incubación con un medio control solo, o TNF solo, con o sin un pretratamiento con ALA, demostraron que el pretratamiento con ALA es capaz de inhibir tanto el debilitamiento de las membranas inducido por la producción de TNF como la liberación de MMP9 y de prostaglandina E2 inducida por citoquina [10-11].

Un aborto espontáneo o nacimiento pretérmino es un suceso devastador con implicaciones sociales y de salud de gran impacto. Por lo tanto, hay una clara necesidad de identificar nuevas estrategias para reducir el número de PB en mujeres en riesgo.

Sumario de la invención

5 El objetivo de la presente invención es el ácido lipoico a ser administrado vaginalmente para el uso en el tratamiento y/o prevención de la amenaza de aborto espontáneo o nacimiento pretérmino, dicho ácido lipoico en la forma de un enantiómero o mezclas del mismo y/o sales orgánicas o inorgánicas del mismo farmacéuticamente aceptables.

10 El objetivo de la presente invención también es una composición farmacéutica a ser administrada vaginalmente, dicha composición teniendo un pH ácido; esta composición incluye al ácido lipoico, en una dosis de 10 mg a 2 g pero también de 0,1 mg a 2 g, y al menos otro principio farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento y/o prevención de la amenaza de aborto espontáneo o nacimiento pretérmino.

15 La administración vaginal tiene las siguientes ventajas en comparación con la administración oral usual: rápida acción, dosis reducida, mejor biodisponibilidad. De hecho, puesto que la administración vaginal previene los procesos metabólicos hepáticos (efecto de primer paso), esto permite que se alcancen concentraciones eficaces del ácido lipoico en la capa del miometrio, en las membranas fetales y en el cérvix uterino. La administración sistémica podría no obtener resultados similares también debido a una distribución mucho más generalizada de la molécula en todos los sitios del organismo. Una ventaja adicional de la administración vaginal se representa por la ausencia de interacción con otras sustancias (alimento, bebidas) que se sabe que limitan los procesos de absorción intestinal del ácido lipoico, cuyo complemento preferido se toma, por lo tanto, entre comidas (C. H. Gleiter, Eur J Clin Pharmacol (1996) 50: 513-514). Sin embargo, con frecuencia la administración de los complementos del ácido lipoico (comúnmente caracterizada por altas dosis de dicha sustancia) involucra el inicio de trastornos gastrointestinales debido a la naturaleza ácida e irritante del mismo ácido lipoico. Estos problemas llevan a las pacientes a tomar dichos complementos con alimentos, limitando así las farmacocinéticas y eficacia de los mismos.

25 En la técnica anterior, ya se había asumido que el complemento (dietético) con ALA puede ser útil en la prevención de la ruptura prematura pretérmino de las membranas fetales. Además de esta suposición, otros estudios muestran la capacidad del ALA para interactuar con los receptores prostanoideos EP2 y EP4 al estimular la producción de AMPc, un potente inmunosupresor (Salinthon S et al. Journal of Neuroimmunology 2008, 1-2, 46-55). Esto podría tener una consecuencia interesante en los procesos adaptados para mantener la quiescencia uterina, contrarrestando las contracciones uterinas espontáneas pretérmino de manera segura y libre de efectos colaterales. Por lo tanto, según la invención, el uso de ácido lipoico en la obstétrica se podría oponer a los agentes tocolíticos comunes que actualmente representan el enfoque terapéutico más común en contra del aborto espontáneo y del nacimiento pretérmino y el cual tiene muchas limitaciones en términos de seguridad (Higby et al. AJOG, 1993, 168 (4), 1247-1259).

Breve descripción de los dibujos

35 La Fig. 1 muestra los cambios en la longitud cervical entre el tratamiento antes y después de los dos grupos tratados vaginalmente con ALA y con el placebo, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

40 Según la invención, se prefiere administrar el ácido lipoico para el tratamiento de amenaza de aborto espontáneo o nacimiento pretérmino en pacientes con reducción cervical, es decir, caracterizadas por condiciones vaginales inflamatorias y oxidativas debido a cambios en el cérvix vaginal, hipercontractilidad uterina y/o desprendimiento placentario en el embarazo.

También se prefiere administrar ácido lipoico para prevenir la amenaza de aborto espontáneo o nacimiento pretérmino como resultado de procedimientos diagnósticos prenatales tales como amniocentesis y toma de muestras de las vellosidades coriónicas, tecnologías de reproducción asistida y cirugía obstétrica.

45 La composición, según la invención, se caracteriza por un pH ácido (preferiblemente 3,5-4,5), con el fin de no alterar las condiciones fisiológicas del ambiente vaginal.

Por lo tanto, la composición de la invención preferiblemente se encuentra en la forma de supositorios vaginales, cápsulas vaginales rígidas o blandas, crema vaginal.

Según la invención, preferiblemente los estabilizantes se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, carbocimetilcelulosa sódica, triglicéridos de cadena media y alginato de sodio.

50 Según la invención, preferiblemente los agentes anti-aglomerantes se seleccionan del grupo que consiste en estearato de

magnesio y dióxido de silicio.

Según la invención, preferiblemente los conservadores se seleccionan del grupo que consiste en ácido sórbico, ácido benzoico, ácido láctico, óxido de magnesio.

5 Según la invención, preferiblemente los agentes reequilibrantes se seleccionan del grupo que consiste en Lactobacilos, sales de potasio (por ejemplo cloruro de potasio), hialuronatos de sodio.

10 Preferiblemente, una composición según la invención a ser administrada vaginalmente se encuentra en la forma de una cápsula vaginal o un óvulo vaginal e incluye ácido lipoico en cantidades de 10 mg a 800 mg, pero también en cantidades de 0,1 mg a 800 mg, preferiblemente de 5 mg a 200 mg, más preferiblemente de 10 mg a 200 mg; incluso más preferiblemente 10-50 mg. En los ensayos que utilizan cápsulas vaginales que contienen 50 mg de ácido lipoico, las pacientes reportaron eccemas molestos y se llevaron a cabo estudios subsecuentes en dosis menores con cápsulas vaginales que contenían 10 mg de ácido lipoico que permitieron disminuir los eccemas a la vez que se mantenía la eficacia clínica. Dicha cápsula vaginal preferiblemente comprende una cubierta que incluye derivados de gelatina o de celulosa. Dicha cápsula vaginal preferiblemente tiene un peso total del 300 mg a 3 g.

15 Preferiblemente, una composición según la invención se encuentra en la forma de un óvulo vaginal y también incluye, además del ácido lipoico, como mínimo un conservador y al menos un agente reequilibrante. Preferiblemente, un óvulo vaginal según la invención incluye, además del ácido lipoico, ácido láctico, EDTA, clorhidrato de polihexametileno biguanida y cloruro de potasio.

Preferiblemente, en una composición para uso según la invención, dicha composición se encuentra en la forma de una cápsula vaginal, que comprende:

20 Ácido lipoico 5-200 mg; preferiblemente 10-200 mg, más preferiblemente 10-50 mg

Estearato de magnesio 2-50 mg;

Celulosa microcristalina 100-600 mg;

Dióxido de silicio 3-15 mg;

HPMC (hidroxipropilmetil celulosa) cápsula 80-150 mg.

25 Preferiblemente, en una composición para uso según la invención, dicha composición se encuentra en la forma de un óvulo vaginal, que comprende:

Ácido lipoico 5-200 mg; preferiblemente 10-200 mg; más preferiblemente 10-50 mg

Ácido láctico 0,5-10 mg

EDTA 1-10 mg

30 Clorhidrato de polihexametileno biguanida 1-10 mg

Cloruro de potasio 2-20 mg

Triglicéridos semisintéticos cualquier número a 2 g

La presente invención se comprenderá mejor a la luz de las siguientes realizaciones.

Parte experimental

35 Ejemplo 1 – Formulación en cápsulas vaginales

Ácido lipoico 50 mg

Estearato de magnesio 5 mg

Celulosa microcristalina 295 mg

Dióxido de silicio 5 mg

40 Cápsula de HPMC (hidroxipropilmetil celulosa) 95 mg

Ejemplo 2 – Formulación en óvulos vaginales que comprenden ácido lipoico, conservadores, emulsificantes y agentes reequilibrantes.

Ejemplo de la formulación:

Ácido lipoico 50 mg

5 Ácido láctico 1 mg

EDTA 3 mg

Clorhidrato de polihexametileno biguanida 3 mg

Cloruro de potasio 4 mg

Triglicéridos semisintéticos cualquier número a 2 g

10 Ejemplo 3 – Diseño del ensayo clínico

Diseño del ensayo

Ensayo piloto aleatorizado, cápsulas vaginales según el ejemplo 1 contra el placebo

Número de participantes: 30 (15 por rama)

Objetivo primario

15 En pacientes nulíparas con longitud cervical de 30 mm a 20 mm como se mide entre las semanas 24 y 30 de gestación, el ensayo tiene el siguiente objetivo:

- evaluar si la administración de ALA por la ruta vaginal se asocia con una estabilización de la reducción cervical y con una reducción de la secreción de las citoquinas inflamatorias IL-6, IL1 β y TNF α .

Objetivos secundarios

20 - Semana de gestación en el momento del nacimiento

- Modo de nacimiento

- Puntaje apgar, peso y género del niño

- Comezón/ardor vaginal

Criterios de inclusión

25 - Primigesta entre las 24 y 30 semanas de gestación

- Cervicometría de 30 mm a 20 mm

- Embarazo único

- Membranas intactas

- Datación del embarazo por ultrasonido

30 Criterios de exclusión

- Ruptura de las membranas

- Malformaciones fetales o cromosomales probadas

- Pérdida sanguínea de los genitales

- Contracciones

35 - Terapia con progesterona

Materiales

Las mujeres inscritas fueron asignadas al azar en dos grupos:

- 15 se administraron con cápsulas vaginales que contenían 50 mg de ALA (DAV), 1 por día durante 30 días
- 15 se administraron con cápsulas vaginales que contenían placebo

5 Se programaron dos visitas:

- 1) Inscripción, en donde se realizaron la cervicometría y la toma de muestras vaginales con hisopo para dosificar las citoquinas pro-inflamatorias
- 2) Al término de la terapia, en donde se repitieron la cervicometría y la toma de muestras vaginales con hisopo para dosificar las citoquinas proinflamatorias

10 Los resultados preliminares del ensayo mostraron que el tratamiento vaginal con ALA ocasiona un efecto normalizador sobre los tejidos conectivos fibrosos del cérvix. De hecho, en las pacientes tratadas con ALA hubo una reducción significativa de los procesos de reducción cervical en comparación con el grupo placebo, TAB 1 y Fig. 1. Esta cantidad probablemente se debe a la acción antioxidante del ALA el cual contrarresta los cambios tisulares ocasionados por las especies reactivas de oxígeno liberadas durante los procesos inflamatorios.

15 Tabla 1: Efectos del ácido lipoico vaginal sobre la longitud cervical.

	Cervicometría (mm) T0	Cervicometría (mm) T1	Valores <i>p</i>
DAV	24.5 ± 3.0	26.6 ± 1.9	0,016
Placebo	25.2 ± 3.0	23.8 ± 2.7	NS

Los valores de la cervicometría en los dos grupos se refieren como medias ± SD, y se compararon con una prueba *t* de Student. Las diferencias asociadas con los valores de *p* < 0,05 entre los dos puntos de tiempo se consideraron significativas.

La figura 1 muestra las variaciones de la longitud cervical en los dos grupos antes y después del tratamiento.

En conclusión, el ALA vaginal resultó ser un enfoque eficaz en la práctica clínica en obstetricia y ginecología en pacientes en riesgo de nacimiento pretérmino.

20 Las observaciones clínicas de este ensayo mostraron que los pacientes tratados con 50 mg de ALA vaginalmente reportaron un eccema molesto. Por esta razón, los estudios subsecuentes descritos en adelante se llevaron a cabo a dosis menores de ALA.

Ejemplo 4 – Formulación en cápsulas vaginales (DAV):

	Composición de una cápsula de 400 mg
Ácido alfa-lipoico (ALA)	10 mg
Celulosa microcristalina	286 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Dióxido de silicio	4 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	94,08 mg
Dióxido de titanio	1,92 mg

Ejemplo 5 – diseño del ensayo clínico

Diseño del ensayo

Ensayo aleatorizado, cápsulas vaginales del ejemplo 4 contra progesterona y placebo

Número de participantes: 66 (27 dispositivo médico, 27 progesterona, 22 placebo)

5 Objetivo primario:

En pacientes primigestas entre la 7ª y 12ª semana de gestación, el ensayo tuvo el siguiente objetivo:

- evaluar si la administración de 10 mg de ALA vaginalmente se asociaba con la reabsorción del hematoma subcoriónico.

Objetivos secundarios:

Reducción o desaparición de:

10 - dolor pélvico

- sangrado vaginal

Criterios de inclusión:

- Mujeres con edades de 20-40
- Primigesta entre 7ª y 12ª semanas de gestación

15 - Presencia de dolor pélvico

- Con o sin sangrado vaginal moderado
- Presencia del hematoma subcoriónico detectado mediante ultrasonido

Criterios de exclusión

- Ausencia del feto

20 - Ausencia de latido cardíaco

- Presencia de anomalías uterinas
- Presencia de anomalías fetales
- Presencia de múltiples embarazos
- Presencia de anomalías previas al embarazo o gestacionales

25 - Diagnóstico de reacción alérgica a la progesterona

- Presencia de terapias en proceso con anticoagulantes o antidepresivos
- Presencia de anomalías en el cariotipo

Materiales

Las mujeres inscritas para ser tratadas con ALA o progesterona fueron asignadas al azar a 2 grupos:

30 - 27 fueron administradas con cápsulas vaginales que contenían 10 mg de ALA por día hasta la resolución de la condición clínica

- 27 fueron administradas diariamente con cápsulas vaginales que contenían 400 mg de progesterona.

Las mujeres en el grupo control fueron aquellas que reusaron cualquier tratamiento médico.

Se programaron tres visitas:

- 1) Inscripción
- 2) 20 días después de la primera visita
- 3) 60 días después de la primera visita

5 En cada visita, un operador “ciego” realizó el examen por ultrasonido para evaluar el hematoma subcoriónico y se registraron los síntomas subjetivos (dolor pélvico) y objetivos (sangrado vaginal).

Resultados:

10 En el grupo de pacientes tratadas con ALA vaginal, la reabsorción del hematoma subcoriónico mostró una mejora estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) en comparación con las del grupo tratado con progesterona y el grupo control. No hubo diferencias significativas entre estos dos grupos con referencia a la absorción del hematoma subcoriónico, en particular:

	ALA	Progesterona	Controles
Mejora (%) media \pm error estándar	83,9 \pm 3,9	49,7 \pm 2,7	48,6 \pm 2,5

Con referencia a la desaparición del dolor pélvico, ya se había observado una reducción significativa en la segunda visita en el grupo tratado con ALA con respecto a los otros dos ($p \leq 0,05$). En contraste, en relación con el sangrado vaginal, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos.

Visita después de la inscripción				2ª visita			3ª visita		
Síntomas	ALA	Prog.	Control	ALA	Prog.	Control	ALA	Prog.	Control
Dolor pélvico	100%	100%	100%	0%	14%	12%	-	-	-
Sangrado vaginal	54%	57%	65%	0%	0%	12%	-	-	-

15 En el grupo ALA, se observó un número de abortos significativamente menor ($p \leq 0,05$) con respecto a aquellos presentes en los grupos de progesterona y control.

Abortos espontáneos		
ALA	Progesterona	Controles
3	6	5

Ejemplo 6 – Diseño del ensayo clínico

20 Diseño del ensayo

Ensayo aleatorizado, cápsulas vaginales del ejemplo 4 contra progesterona y placebo

Número de participantes: 120 (60 dispositivos médico, 60 progesterona)

Objetivo primario

En pacientes primigestas entre las 7ª y 12ª semana de gestación, el ensayo tuvo el siguiente objetivo:

25 - evaluar si la administración de 10 mg de ALA vaginalmente se asocia con la reducción del número de abortos espontáneos.

Objetivos secundarios

Reducción o desaparición de los síntomas relacionados con el riesgo de aborto espontáneo después de la terapia

Criterios de inclusión

- Mujeres con edades entre 20-40
- Primigesta entre la 7ª y la 12ª semanas de gestación
- Amenaza de aborto espontáneo sugerido por los siguientes síntomas: dolor abdominal y presencia de sangrado vaginal

5 Criterios de exclusión

- Ausencia de latido cardiaco
 - Presencia de anomalías uterinas
 - Presencia de anomalías fetales
 - Presencia de múltiples embarazos
- 10
- Presencia de anomalías pre-embarazo o gestacionales
 - Presencia de terapias en proceso con anticoagulantes o antihipertensivos
 - Presencia de anomalías en el cariotipo

Materiales

Las mujeres enroladas a ser tratadas con ALA o progesterona fueron asignadas al azar en dos grupos:

- 15
- 60 fueron administradas con cápsulas vaginales que contenían 10 mg de ALA por día hasta la resolución de la condición clínica
 - 60 fueron administradas diariamente con cápsulas vaginales que contenían 400 mg de progesterona.

Se programaron 3 visitas:

- 1) inscripción
- 20 2) 20 días después de la primera visita
- 3) 60 días después de la primera visita

Resultados:

25 En el grupo tratado con ALA, se observaron tanto un menor número de abortos como menor persistencia de síntomas post tratamiento, en particular, los resultados obtenidos con ALA son estadísticamente significativos ($p \leq 0,05$) en comparación con aquellos obtenidos con progesterona, en particular:

	ALA	Progesterona
Aborto	15%	25%
Ausencia de síntomas	85%	75%

La dosis de ALA a 10 mg por ruta vaginal no ocasionó comezón.

Referencias

- 30 [1] Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. (1995). Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. Free radical biology & medicine, 19(2):227-50.
- [2] Goraca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. (2011), Lipoic acid – biological activity and therapeutical potential. Pharmacological reports: PR, 63(4):849-58.
- [3] Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. Reproductive biology and

endocrinology: RB&E, 3:28.

[4] Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmstrom A, Bystrom B, Endresen U, et al. (2000). Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Molecular human reproduction*, 6(4):375-81.

[5] Slattery MM, Morrison JJ. (2002). Preterm delivery. *Lancet*, 360(9344):1489-97.

5 [6] Dubicke A, Fransson E, Centini G, Andersson E, Bystrom B, Malmstrom A, et al. (2010). Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. *Journal of reproductive immunology*, 84(2):176-85.

[7] Salinthon S, Schillace RV, Tsang C, Regan JW, Bourdette DN, Carr DW. (2011). Lipoic acid stimulates cAMP production via G protein-coupled receptor-dependent and -independent mechanisms. *The Journal of nutritional biochemistry*, 22(7):681-90.

10 [8] Salinthon S, Schillace RV, Marracci GH, Bourdette DN, Carr DW. (2008). Lipoic acid stimulates cAMP production via the EP2 and EP4 prostanoid receptors and inhibits IFN gamma synthesis and cellular cytotoxicity in NK cells. *Journal of neuroimmunology*, 199(1-2):46-55.

[9] US5728735

[10] Moore R.M., et al. *Placenta*, 2010, 31, 886-892.

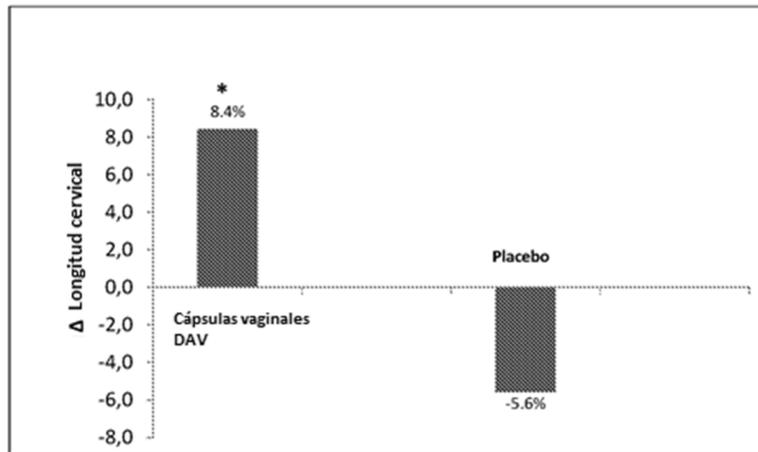
15 [11] Moore R.M., et al. *Biology of Reproduction* 2009, 80, 781-787.

REIVINDICACIONES

1. Ácido lipoico para uso en el tratamiento y/o prevención de amenaza de aborto espontáneo o nacimiento pretérmino, dicho ácido lipoico en la forma de un enantiómero o mezclas del mismo y/o sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde dicho ácido lipoico se administra vaginalmente.
- 5 2. Ácido lipoico según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de amenaza de aborto espontáneo o nacimiento pretérmino caracterizado por condiciones inflamatorias y oxidativas vaginales debido a cambios en el cérvix vaginal, hipercontractilidad uterina y/o desprendimiento placentario en el embarazo.
- 10 3. Ácido lipoico según la reivindicación 1 para uso en la prevención de amenaza de aborto espontáneo o nacimiento pretérmino como resultado de los procedimientos de diagnóstico prenatal tales como amniocentesis y toma de muestra del vello coriónico, tecnologías de reproducción asistida y cirugía obstétrica.
4. Una composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, dicha composición teniendo un pH ácido, dicha composición comprendiendo ácido lipoico en una dosis de 0,1 mg a 2 g y al menos otro principio farmacéuticamente aceptable.
5. Una composición para el uso según la reivindicación 4, dicha composición teniendo un pH de 3,5 a 4,5.
- 15 6. Una composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en donde dicho otro principio farmacéuticamente aceptable se selecciona de estabilizantes, agentes anti-aglomerantes, emulsificantes, conservadores y agentes reequilibrantes.
7. Una composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 4-6, dicha composición en la forma de óvulos vaginales, cápsulas vaginales rígidas o blandas, crema vaginal.
- 20 8. Una composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 7 en la forma de una cápsula vaginal en la que el ácido lipoico está presente en una dosis de 0,1 mg a 800 mg, preferiblemente de 10 mg a 200 mg.
9. Una composición para el uso según la reivindicación 7 en la forma de una cápsula vaginal.

25

FIG. 1



* $p = 0,016$ calculado entre los valores medios de la longitud cervical en el T1 y T0 en el grupo de cápsulas vaginales DAV®.