



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 250 192**

⑤① Int. Cl.⁷: **A61K 38/55**
A61K 31/00
A61K 31/4184
A61P 9/04
A61P 9/10
A61P 3/10

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00965898 .0**
⑧⑥ Fecha de presentación : **25.08.2000**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1212081**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **12.06.2002**

⑤④ Título: **Uso de inhibidores de ECA en la prevención de insuficiencia cardiaca congestiva.**

③⑩ Prioridad: **27.08.1999 SE 9903028**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2006

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2006

⑦③ Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

⑦② Inventor/es: **Schoelkens, Bernward;**
Bender, Norbert;
Rangoonwala, Badrudin;
Dagenais, Gilles;
Gerstein, Hertzelt;
Ljunggren, Anders y
Yusuf, Salim

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Uso de inhibidores de ECA en la prevención de insuficiencia cardíaca congestiva.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina (ECA) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para la prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva (denominado abreviadamente CHF por sus iniciales en inglés), en pacientes sin CHF preexistente, en el que el paciente tiene un alto riesgo de un evento cardiovascular debido a un historial de enfermedad cardíaca isquémica previa, ataque cerebral o enfermedad arterial periférica y en el que el paciente exhibe presión sanguínea baja o normal.

Antecedentes de la invención

Los compuestos que interfieren con el sistema renina-angiotensina (SRA) son bien conocidos en la técnica y se usan para tratar enfermedades cardiovasculares, particularmente hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. Principalmente, el SRA puede interferir por inhibición de las enzimas que sintetizan angiotensinas o al bloquear los correspondientes receptores en los sitios efectores. Hoy en día están disponibles inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de tipo I de la angiotensina II (AT II).

Los inhibidores ECA son compuestos que inhiben la conversión de la angiotensina I en la angiotensina II activa al igual que la degradación de la bradiquinina con actividad vasodilatadora. Ambos mecanismos conducen a vasodilatación. Tales compuestos se describen en, por ejemplo, los documentos EP 158927, EP 317878, US 4 743 450, y US 4 857 520.

Ramipril (descrito en el documento EP-A-079022) es un inhibidor de ECA de larga duración. Su metabolito activo es el diácido libre ramiprilat, que se obtiene *in vivo* bajo administración de ramipril. En pacientes hipertensos la administración de ramipril se sabe que causa una reducción en la resistencia arterial periférica y por lo tanto una reducción de la presión sanguínea sin un aumento compensatorio en el ritmo cardíaco. Actualmente se usa en el tratamiento de la hipertensión y CHF. Además, ramipril ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva después de sobrevivir a un infarto de miocardio agudo. Se ha sugerido que ramipril tiene una ventaja añadida sobre muchos otros inhibidores de ECA debido a su inhibición pronunciada de ECA en tejidos resultantes de efectos protectores de órganos en p.ej. el corazón, riñón, y vasos sanguíneos.

Los compuestos que interfieren con el SRA incluidos inhibidores de ECA y antagonistas de AT II se usan actualmente en el tratamiento de varios desórdenes cardiovasculares, especialmente en pacientes que exhiben una presión sanguínea alta. El uso de dichos compuestos en la prevención de desórdenes cardiovasculares es mucho menos común y el uso de dichos compuestos en la prevención de CHF en pacientes con CHF no preexistente, en el que el paciente tiene un alto riesgo de evento cardiovascular debido a un historial de enfermedad cardíaca isquémica previa, ataque cerebral o enfermedad arterial periférica y en el que el paciente exhibe una presión sanguínea baja o normal es hasta el momento desconocido.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor del ECA o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para la prevención del desarrollo de CHF en pacientes con CHF no preexistente, es decir sin signos o síntomas de CHF, en el que el paciente tiene un alto riesgo de evento cardiovascular debido a un historial de enfermedad cardíaca isquémica previa, ataque cerebral o enfermedad arterial periférica y en el que el paciente exhibe una presión sanguínea baja o normal.

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que los desórdenes cardiovasculares tal como CHF pueden prevenirse por uso de un inhibidor de ECA que interfiere con la síntesis de angiotensina II. La presente invención es especialmente sorprendente en estos pacientes especialmente que exhiben una presión sanguínea baja o normal beneficiados considerablemente por la acción preventiva de los inhibidores de ECA. La invención describe un nuevo método para prevenir CHF por administración de un inhibidor de ECA a pacientes con CHF no preexistente, en el que el paciente tiene un alto riesgo de evento cardiovascular debido a un historial de enfermedad cardíaca isquémica previa, ataque cerebral o enfermedad arterial periférica y en el que el paciente exhibe una presión sanguínea baja o normal.

Los pacientes que exhiben una presión sanguínea baja o normal se conocen como pacientes normotensivos. Ejemplos de directrices que definen valores de presión sanguínea para diferentes grupos de pacientes incluido diferentes edades, incluyen directrices emitidas por el WHO y JNC (EE.UU.). En la presente invención, una definición adecuada de una presión sanguínea baja o normal puede encontrarse en JNC VI, que se incorpora en este texto como referencia.

En la presente invención, "diabetes" incluye ambos tipos de diabetes, también conocido como insulínodpendiente, diabetes mellitus (DMID), y diabetes tipo II, también conocido como diabetes mellitus no insulínodpendiente (DMNID).

En la presente invención, "inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina (ECA) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier compuesto que por sí mismo o después de administración interfiere con la síntesis de la angiotensina II.

Cuando el inhibidor de ECA usado en la presente invención tiene varios átomos de carbono asimétricos, pueden existir consecuentemente en diferentes formas estereoquímicas. La presente invención incluye la mezcla de isómeros al igual que los estereoisómeros individuales. La presente invención incluye además isómeros geométricos, isómeros rotacionales, enantiómeros, racematos y diastereoisómeros.

Cuando sea aplicable, los inhibidores de ECA pueden usarse en forma neutra, p.ej. como ácido carboxílico, o en la forma de una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable tal como la sal de sodio, potasio, amonio, calcio o magnesio del compuesto en cuestión. Cuando sea aplicable los compuestos enumerados anteriormente pueden usarse en forma de éster hidrolizable.

En la presente invención, los inhibidores de ECA pueden exhibir una larga duración, duración media o duración corta.

Los inhibidores de ECA o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, incluido metabolitos activos,

que pueden usarse par la prevención de CHF incluyen, sin ser limitante, los compuestos siguientes:

alacepril, alatriopril, altiopril de calcio, ancovenina, benazepril, hidrocloreuro de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutamina, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epacaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosfenopril, fosfenopril de sodio, fosinopril, fosinopril de sodio, fosinoprilat, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, hidrocloreuro de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, hidrocloreuro de espirapril, espiraprilat, espiopril, hidrocloreuro de espiopril, temocapril, hidrocloreuro de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat.

Los inhibidores de ECA preferidos par uso en la presente invención son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat. Los inhibidores de ECA más preferidos par uso en la presente invención son ramipril and ramiprilat. La información sobre ramipril y ramiprilat puede obtenerse p.ej. en el Merck Index., 12ª ed., 1996, pp. 1394-1395.

Para uso clínico, el inhibidor de ECA se formula en una formulación farmacéutica para administración oral, intravenosa, subcutánea, traqueal, bronquial, intranasal, pulmonar, transdérmica, bucal, rectal, parenteral o cualquier otro modo de administración. La formulación farmacéutica puede contener el inhibidor en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la preparación de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención el ingrediente activo puede mezclarse con ingredientes sólidos en polvo tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina, o cualquier otro ingrediente adecuado, al igual que con agentes desintegrantes y agentes lubricantes tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, fumarato de estirilo de sodio y ceras de polietilenglicol. La mezcla puede procesarse en gránulos o prensarse en comprimidos.

El ingrediente activo puede mezclarse previamente por separado con los otros ingredientes no activos, antes de mezclarse para formar la formulación.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse con cápsulas que contienen una mezcla del ingrediente activo de la invención, aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los ingredientes activos. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener también los ingredientes activos en combinación con ingredientes sólidos en polvo tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

Las unidades de dosis para administración rectal

pueden prepararse (i) en la forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base de grasa neutra; (ii) en la forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene la sustancia activa en una mezcla con aceite vegetal, aceite de parafina o cualquier otro vehículo para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en la forma de un micro enema de fácil preparación; o (iv) en la forma de una formulación de micro enema seco para ser reconstituido en un disolvente adecuado justo antes de su administración.

Las preparaciones líquidas pueden prepararse en la forma de siropes o suspensiones, p.ej. soluciones o suspensiones que contienen los ingredientes activos y el resto que consisten en, por ejemplo, azúcar o alcoholes de azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, preservativos, sacarina y carboximetil-celulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas pueden prepararse también en la forma de un polvo seco para ser reconstituido con un disolvente adecuado antes de su uso.

Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse como una solución de una formulación de la invención en un disolvente farmacéuticamente aceptable. Estas soluciones pueden contener también ingredientes estabilizantes, preservativos y/o ingredientes tampones. Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse también como una preparación seca para ser reconstituida con un disolvente adecuado antes de su uso.

La cantidad total de ingrediente activo está adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 0,1% (p/p) hasta aproximadamente 95% (p/p) de la formulación, adecuadamente de 0,5% a 50% (p/p) y preferentemente de 1% a 25% (p/p).

Las formulaciones farmacéuticas pueden contener entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo, preferentemente entre 1 mg y 100 mg de ingrediente activo.

La dosis del ingrediente activo para administrar dependerá de la indicación pertinente, la edad, peso y sexo del paciente y puede ser determinada por un médico. La dosis estará adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg, preferentemente entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg.

La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de un amplio intervalo y dependerán de varios factores tales como la indicación pertinente, la ruta de administración, la edad, peso y sexo del paciente y puede ser determinada por un médico. En general, dosis, y especialmente dosis oral y parenteral, estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg por día de ingrediente activo, preferentemente entre 1 y 50 mg por día de ingrediente activo.

En el Ejemplo siguiente se pretende ilustrar, sin limitar el alcance de la invención.

Ejemplo

Se diseñó un ensayo clínico a gran escala para examinar el efecto del inhibidor de ECA ramipril *versus* placebo en la reducción de eventos cardiovasculares.

El estudio se condujo en 267 centros en 19 países durante un período de seis años e incluyó 9541 participantes que tenían un alto riesgo de eventos cardiovasculares debido a un historial de enfermedad cardíaca isquémica previa, ataque cerebral, enfermedad

arterial periférica o individuos con diabetes.

La presión sanguínea sistólica en la inclusión de los pacientes estaba en el intervalo de 138 mm Hg y por lo tanto los pacientes eran normotensivos al inicio del estudio. Después de un mes de terapia con ramipril o placebo, la presión sanguínea sistólica había decrecido en 5.48 mm Hg y 1.59 mm Hg, respectivamente.

El primer punto final del estudio fue infarto de miocardio (IM), ataque cerebral y muerte (mortalidad) cardiovascular (CV).

El número de pacientes que desarrollaron CHF se redujo significativamente en 21% en el grupo de ra-

mipril, lo que fue inesperado ya que los pacientes no tenían signos o síntomas de CHF al inicio del estudio.

Abreviaciones

ECA = enzima de conversión de la angiotensina

AT II = receptor tipo 1 de la angiotensina II

CHF = insuficiencia cardíaca congestiva por sus iniciales en inglés

DMID = diabetes mellitus insulín dependiente

JNC = Joint National Committee

IM = infarto de miocardio

DMNID = diabetes mellitus no insulín dependiente

WHO = World Health Organization.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. El uso de un inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para la prevención o reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (denominado abreviadamente CHF por sus iniciales en inglés) en un paciente con CHF no preexistente, en el que el paciente tiene un alto riesgo de evento cardiovascular debido a un historial de enfermedad cardíaca isquémica previa, ataque cerebral o enfermedad arterial periférica, y en el que el paciente exhibe presión sanguínea normal o baja.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el paciente es diabético.

3. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que el inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se eligen entre el grupo que consiste en alacepril, alatriopril, altiopril de calcio, ancovenina, benazepril, hidrocloreuro de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteí-

na, captopril-glutaciona, ceranapril, ceranopril, cernapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril de sodio, fosinopril, fosinopril de sodio, fosinoprilat, ácido fosinoprílico, glicopril, hemorfina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceina A, muraceina B, muraceina C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, hidrocloreuro de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, hidrocloreuro de espirapril, espiraprilat, espiopril, hidrocloreuro de espiopril, temocapril, hidrocloreuro de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiaprilat, zofenopril y zofenoprilat.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina se elige entre el grupo que consiste en ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina es ramipril o ramiprilat.