



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 109**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 9/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03771064 .7**  
96 Fecha de presentación : **21.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1534296**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Uso de un derivado de amina cíclico específico o sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia cardiaca.**

30 Prioridad: **25.07.2002 EP 02016602**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.10.2011**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GmbH**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Guth, Brian;**  
**Daemmgen, Juergen y**  
**Seidler, Randolph**

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 367 109 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**

Uso de un derivado de amina cíclico específico o sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia cardiaca

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de cilobradina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La insuficiencia cardiaca es un importante problema de salud pública mundial y es el único trastorno cardiaco que está aumentando su incidencia. Sólo en los Estados Unidos de América, 5 millones de pacientes padecen insuficiencia cardiaca, haciéndose una nueva diagnosis en 0,5 millones de pacientes por año. A pesar de los avances en terapia en la última década, el número de hospitalizaciones anuales ha aumentado de 550.000 a 900.000 como diagnosis primaria, y de 1,7 a 2,6 millones como diagnosis primaria o secundaria (*J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 41(5), pp. 672-681, 2001). Si no se trata, la insuficiencia cardiaca puede conducir a la muerte. Por lo tanto, se justifican nuevos enfoques para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca.

20 Aunque la expresión insuficiencia cardiaca parece que es la expresión más aceptada para describir este trastorno cardiaco, se pueden encontrar otras diversas expresiones equivalentes en la bibliografía científica, de patentes o médica tal como, por ejemplo, fallo cardiaco, gasto cardiaco insuficiente, insuficiencia cardiaca, colapso cardiaco y síncope cardiaco.

25 Además, aunque la insuficiencia cardiaca es invariablemente un trastorno cardiaco crónico, a menudo con una aparición insidiosa, la insuficiencia cardiaca puede estar presente de forma intensa o tener episodios de deterioro agudo, llamada insuficiencia cardiaca "descompensada". Para describir estos estados también relacionados con la insuficiencia cardiaca, se encontrarán normalmente otras expresiones en la bibliografía científica, de patentes o médica tales como, por ejemplo, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardiaca aguda, descompensación del corazón, descompensación cardiaca y descompensación cardial.

30 Finalmente, como se explicará en lo sucesivo, puesto que la insuficiencia cardiaca puede ser causada por una disfunción del corazón reflejada por diferentes cuadros clínicos y a veces sometida a otras complicaciones, también se encontrarán otras expresiones relacionadas con la insuficiencia cardiaca en la bibliografía científica, de patentes o médica, tal como por ejemplo, fallo miocárdico, insuficiencia miocárdica, insuficiencia del músculo del corazón, insuficiencia del músculo cardiaco, debilidad del músculo del corazón, debilidad del músculo cardiaco, insuficiencia cardiaca sistólica o ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca del lado izquierdo o derecho, insuficiencia cardiaca biventricular, e insuficiencia cardiaca congestiva.

40 Por lo tanto, se puede hacer una distinción entre el origen sistólico o diastólico de la disfunción. Normalmente, la insuficiencia cardiaca es consecuencia de un deterioro progresivo de la función contráctil del miocardio, llamada disfunción sistólica o ventricular izquierda. Sin embargo, la disfunción diastólica se está empezando a reconocer cada vez más como una causa también importante de la insuficiencia cardiaca. Ésta se produce cuando las cámaras del corazón no pueden expandirse suficientemente durante la diástole (periodo de relajación del corazón en el que las cámaras se llenan de sangre) y, por lo tanto, el volumen de sangre en los ventrículos no es adecuado. Cuando la disfunción sistólica y/o diastólica es la base de la insuficiencia cardiaca, disminuye el gasto cardiaco. Cuando adicionalmente hay una "retención" del retorno de la sangre al sistema venoso, le puede seguir la congestión en los pulmones (edema pulmonar) y/o en el abdomen o periferias (edema periférico). Cuando se producen ambos, se usa a menudo la expresión insuficiencia cardiaca congestiva.

50 Por lo demás, la distinción entre insuficiencia cardiaca de lado izquierdo y derecho se puede aplicar para reflejar el cuadro clínico (es decir, el edema pulmonar indicativo de insuficiencia cardiaca del lado izquierdo, mientras que el síntoma principal de la insuficiencia cardiaca del lado derecho es la retención de líquido en las periferias), o para indicar la causa subyacente. La insuficiencia cardiaca del lado derecho normalmente es una consecuencia de la insuficiencia cardiaca del lado izquierdo, aunque las enfermedades de pulmón (tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), del ventrículo derecho (por ejemplo, infarto ventricular derecho) o de la vasculatura (hipertensión pulmonar primaria o secundaria, la última debida a estados tales como embolia pulmonar, por ejemplo), pueden dar como resultado que predomine la insuficiencia cardiaca del lado derecho.

60 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud, publicada finalmente por la Organización Mundial de la Salud el 15 de Noviembre de 2001 (ISBN 91 4 1545429) y aceptada por 191 países durante

la 54ª Asamblea Mundial de la Salud (Resolución WHA 54.21), la insuficiencia cardiaca se produce cuando están afectadas la función del corazón de bombeo de la sangre en cantidades adecuadas o requeridas y la presión en el cuerpo.

5 Puesto que el gasto cardiaco es normalmente 5 litros/minuto, aunque éste puede aumentar cinco veces con el ejercicio fuerte, en esencia, la insuficiencia cardiaca se produce cuando el corazón no puede satisfacer esta demanda.

10 Puesto que la propia insuficiencia cardiaca se manifiesta en una diversidad de formas, en el momento de la solicitud de esta patente, el tratamiento o prevención de la insuficiencia cardiaca comprende una combinación de medicaciones típicas. Estas medicaciones se basan en los principios de promover la excreción de líquidos para reducir el edema y la sobrecarga de volumen (por ejemplo, diferentes tipos de diuréticos), fármacos vasodilatadores para reducir la precarga (es decir, presiones arteriales) y/o la postcarga (es decir, la presión contra la que tiene latir el corazón), y fármacos inotropos para aumentar la contractilidad.

15 Fármacos vasodilatadores disponibles en este momento incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRAs) y venodilatadores tipo nitrato. Normalmente, los fármacos inotropos se administran sólo en situaciones agudas. Aunque a veces se prescriben glicósidos cardiacos tales como la digoxina por sus propiedades inotrópicas, su uso es más común en pacientes con insuficiencia cardiaca cuando coexiste con arritmias auriculares.

20 Recientemente, se ha mostrado que los beta bloqueadores, que antes se pensaba que estaban contraindicados en la insuficiencia cardiaca debido a su propiedad inotrópica negativa (disminución de la contractilidad), son eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Meta-análisis de ensayos controlados aleatorios han demostrado que, además de la terapia base establecida de inhibidores de la ECA y diuréticos con o sin digoxina, los beta-bloqueadores tales como carvedilol, metoprolol o bisoprolol, confieren una reducción de todas las causas de mortalidad y morbilidad cardiovascular (Brophy J. M. et al., *Ann. Intern. Med.* 2001, Vol. 134, pp. 550-560; Lechat P. et al., *Circ.* 1998, pp. 1184-1191; Heidenreich P. A. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, Vol. 30, pp 27-34).

30 Cuando la insuficiencia cardiaca avanza, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca normalmente tampoco se limita a una sola terapia. De ahí que se describa el uso de terapia adyuvante para el carvedilol, por ejemplo, en el documento WO 96/24348, para disminuir la mortalidad de pacientes que padecen insuficiencia cardiaca congestiva. El documento WO 96/40258 describe una terapia de combinación que comprende un antagonista de la angiotensina II y espironolactona, un antagonista del receptor de aldosterona, para el tratamiento de la hipertensión, enfermedad cardiaca congestiva, cirrosis y ascitis. El documento WO 00/02543 describe una terapia de combinación que comprende un antagonista de la angiotensina II (valsartan) y un bloqueador del canal de calcio (amlodipina o verapamilo) para tratar varias enfermedades cardiacas, entre las que se citan las enfermedades cardiacas congestivas crónicas.

40 Sin embargo, como con todas las terapias, hay restricciones para su uso. Por ejemplo, los beta-bloqueadores pueden estar contraindicados en pacientes con enfermedades concomitantes tales como asma, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardiaca descompensada. Ciertas clases de fármacos pueden no ser tolerados debido a efectos secundarios no deseados, por ejemplo tos con inhibidores de la ECA, fatiga, mareo o impotencia asociados con beta-bloqueadores, e hiponatremia con diuréticos. Además, puede ser necesario un periodo lento y cuidadoso de valoración cuando se empieza con el fármaco, como con los beta-bloqueadores, donde si no se lleva a cabo, los efectos negativos iniciales en la acción de bombeo del corazón (inotropía negativa) pueden dar como resultado la intolerancia del fármaco y el deterioro del estado de la insuficiencia cardiaca.

50 Por lo tanto, repitiendo la exposición presentada al principio de esta sección, a pesar de los avances hechos en las terapias establecidas en este momento, todavía es necesario reducir la inaceptable carga de la insuficiencia cardiaca y se deben buscar nuevos enfoques adicionales para tratar y prevenir el avance de la enfermedad

55 Cuando se buscan nuevas terapias para la insuficiencia cardiaca, hay que considerar la fisiopatología subyacente del fallo cardiaco. Se ha observado durante mucho tiempo en el fallo cardiaco que la frecuencia cardiaca y la contractilidad se aumentan inicialmente con el fin de mantener el rendimiento cardiaco. A largo plazo, esta respuesta es finalmente perjudicial. Se reconoce, por ejemplo, que el aumento de la frecuencia cardiaca es un factor de riesgo para la mortalidad y morbilidad con consecuencias adversas en la función vascular, aterogénesis, isquemia miocárdica, consumo energético miocárdico y función ventricular izquierda. Las taquiarritmias crónicas son una causa de la miocardiopatía reversible en seres humanos y se establece la estimulación auricular rápida como un modelo animal de miocardiopatía. En la insuficiencia cardiaca crónica, el exceso de estimulación adrenérgica señala respuestas biológicas adversas (incluyendo aumento de la frecuencia cardiaca) por los receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\alpha_2$  en el miocardio.

60 En el fallo cardiaco, se busca el mantenimiento de la contracción ventricular adecuada, pero se produce a expensas del

consumo de oxígeno y energía por el miocardio. La frecuencia cardiaca influye en dicha demanda de energía, de forma que una mayor frecuencia cardiaca requiere mayor gasto de energía. Por lo tanto, si se disminuyera la frecuencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca, podría dar potencialmente como resultado una mayor eficacia energética.

5

Por lo tanto, se deduce que los fármacos que tienen la capacidad de reducir la frecuencia cardiaca pueden ser beneficiosos para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca. Para tratar el fallo cardiaco, una expresión que también se usa para indicar la insuficiencia cardiaca, el documento EP 0471388 (y su equivalente en EE.UU. la Patente de EE.UU. 5.516.773) sugiere el uso de un grupo específico de compuestos derivados de la estructura química básica de la benzazepina, y más específicamente el compuesto denominado zatebradina, [1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona-3-il)-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-propano].

10

Estos derivados de benzazepina se describieron por primera vez en el documento EP 0 065 229, así como su capacidad para reducir la frecuencia cardiaca (efecto bradicárdico) actuando directamente en el nodo sinoauricular, y su capacidad para reducir la necesidad de oxígeno del corazón.

15

La zatebradina también se conoce del documento WO 01/78699 para tratar e inducir la regresión de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) idiopática, miocardiopatía isquémica y enfermedades cardiacas hipertróficas valvulares.

20

Se han estudiado los efectos del agente bradicárdico zatebradina en un pequeño número de pacientes con insuficiencia cardiaca, no sometidos a terapia o estimulación auricular para inducir una taquicardia (Shinke et al., *Jpn. Circ. Journal*, 1999, Vol. 63, pp. 957-964) o comparado con el beta-bloqueador propranolol (Shinke et al., *Abstract Circ.*, 1997, Vol. 96, 1-644).

25

En el primero de los estudios, los autores concluyeron que el efecto de ahorro de oxígeno de la bradicardia debido al tratamiento con zatebradina podía ser beneficioso para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. En el último estudio, la reducción de la frecuencia cardiaca comparable observada con la zatebradina y el beta-bloqueador tuvo efectos favorables comparado con el pretratamiento. Sin embargo, hay que indicar que con el tratamiento de beta-bloqueador se conservó la eficacia cardiaca global, puesto que los beneficios de ahorro de energía de la reducción de la frecuencia cardiaca remediaban el efecto negativo observado en la contractilidad. Los autores propusieron, que esto puede justificar la buena tolerancia de los beta-bloqueadores y la posible eficacia en la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, el tratamiento con zatebradina mejoró la eficacia cardiaca, ya que se produjo una reducción de la frecuencia cardiaca, pero no acompañado del efecto adverso en la contractilidad.

30

35

Hay que señalar que estos dos estudios son pequeños y no intentan evaluar los beneficios de la administración crónica de zatebradina en las manifestaciones hemodinámicas o clínicas de la insuficiencia cardiaca. Además, las relaciones entre la reducción de la frecuencia cardiaca, función ventricular izquierda y prognosis en la insuficiencia cardiaca, son complejas. Sin embargo, existe una base científica de que la mejora del consumo energético cardiaco secundario a la reducción de la frecuencia cardiaca es un concepto importante en el tratamiento y prevención del avance de la insuficiencia cardiaca debida a la disfunción sistólica y/o diastólica (Laperche et al., *Heart* 1999, Vol. 81, pp. 336-341).

40

Otro grupo específico de compuestos derivados de un estructura química básica de amina cíclica ha mostrado que también tiene valiosas propiedades bradicárdicas farmacológicas. Estos compuestos, el procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen están descritos en el documento EP 0224794 y su equivalente de EE.UU., la patente de EE.UU. 5.175.157.

45

También se conoce uno de estos derivados de amina cíclica, la 3-[(N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-piperidin-3-il)-metil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-3-benzazepin-2-ona, y más particularmente su enantiómero S-(+) llamado cilobradina, la [(+)-3-[(N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-piperidin-3-(S)-il)-metil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona], del documento WO 01/78699, para tratar e inducir la regresión de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) idiopática, miocardiopatía isquémica y enfermedades cardiacas hipertróficas valvulares.

50

Sin embargo, estos derivados de amina cíclica y, más específicamente, la cilobradina no se han sugerido para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca.

55

Estudios científicos llevados a cabo con zatebradina y cilobradina con el fin de determinar el mecanismo de acción de estas sustancias bradicárdicas han mostrado que tanto la zatebradina como la cilobradina bloquean selectivamente los canales de corriente catiónica activados por hiperpolarización (HCN) y modulados por cAMP, en el tejido conductivo del corazón, canales repsonsables de la corriente de la transmembra, conocidos como el canal I<sub>f</sub>. Se supone que es a través del bloqueo de la corriente que la zatebradina y la cilobradina producen su efecto bradicárdico específico.

60

Sin embargo, los canales HCN están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso, y en el ojo median en la corriente conocida como  $I_h$ . También se ha investigado el efecto de la zatebradina y la cilobradina en el canal  $I_h$  (*Neuroscience*, Vol. 59(2), pp. 363-373, 1994 para zatebradina, y *British Journal of Pharmacology*, Vol. 125, pp. 741-750, 1998 para cilobradina). Los resultados han sugerido que aunque  $I_h$  también puede ser bloqueado por estos compuestos, la interacción con los canales es algo diferente para ambos tejidos. Puesto que la  $I_h$  se ha descrito en las diferentes neuronas del sistema de procesamiento de señales visuales, se ha sugerido que el efecto sobre la corriente es una explicación de los efectos secundarios (trastornos visuales) observados en pacientes tratados con bloqueadores de  $I_f$ .

Se han llevado a cabo estudios adicionales usando respuestas de electroretinograma (ERG) registradas de ojos de gatos y mediciones psicofísicas llevadas a cabo en sujetos humanos voluntarios, en condiciones normales y después de administrar zatebradina (*Archives Italiennes de Biologie*, vol. 137, pp. 299-309, 1999, y *Vision Research*, vol. 39, pp. 1767-1774, 1999). Los resultados de estos estudios han mostrado que la zatebradina reduce la amplitud de la respuesta a estímulos de frecuencia por encima de 1 Hz, como muestran los registros del ERG. Además, la medición de las características de atenuación y de fase del primer armónico construido representando la amplitud de la respuesta y la fase en función de la frecuencia temporal de los estímulos en condiciones testigo y después de administración por inyección intravenosa o por vía oral de zatebradina, han mostrado que el efecto principal de la zatebradina bloqueadora del canal  $I_h$  es disminuir la amplitud de la respuesta a estímulos en el intervalo de frecuencia de 2 a 15 Hertzios, introduciendo un corte de exclusión en el paso de banda a aproximadamente 2 Hertzios.

Para confirmar estos supuestos, se han llevado a cabo estudios recientes usando registros de electroretinograma (ERG) intrarretiniano y vítreo en retina de gato intacta adaptada a la oscuridad (*Visual Neuroscience*, vol. 18(3), pp. 353-363, 2001). Estos estudios comparaban los cambios en la fase de recuperación después de las ondas a y b inducidas por una exposición a destellos brillantes de luz blanca difusa, después de inyecciones intrarretinianas de sustancias que se sabe que bloquean las respuestas de las células bipolares y horizontales, o de sustancias que se sabe que bloquean  $I_h$ . Los autores de este estudio han concluido que los bloqueadores de  $I_h$  reducen la fase de recuperación después de las ondas a inducidas por la exposición a la luz.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

A partir de los resultados de los estudios científicos recientemente publicados sobre el mecanismo de acción de las sustancias bradicárdicas, que se han discutido en la sección previa, se esperaría una ventaja de la cilobradina frente a la zatebradina en el tratamiento de trastornos cardiacos tales como la insuficiencia cardiaca.

Sin embargo, como se discutirá a continuación, se ha encontrado, sorprendentemente, que la cilobradina presenta una ventaja frente a la zatebradina no sólo en términos de su duración de acción farmacológicamente más larga y la potencia de la dosis, sino, lo que es más importante, en su cardioselectividad, que da como resultado la disminución o ausencia de efectos secundarios visuales cuando se compara con dosis terapéuticas de la zatebradina.

Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención es que la cilobradina tiene propiedades farmacológicas intrínsecamente diferentes a la zatebradina, que permiten el bloqueo completo del canal de iones cardiaco con ausencia o disminución de efectos retinianos. Esta propiedad cardioselectiva inesperada representa una clara ventaja para la cilobradina frente, por ejemplo, a la zatebradina, para el tratamiento de enfermedades cardiacas tales como la insuficiencia cardiaca.

Un objeto adicional de la presente invención es que la cilobradina es eficaz para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología, y por lo tanto puede reducir la mortalidad y morbilidad asociadas con la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología.

Por lo tanto, la presente invención se dirige al uso de cilobradina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología.

La presente invención es también un método para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología, mediante la administración a un paciente que lo necesite de una composición farmacéutica que comprende cilobradina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un soporte farmacéuticamente adecuado.

#### DESCRIPCION DE REALIZACIONES PREFERIDAS

De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un nuevo uso del derivado de amina cíclica (+)-3-[(N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-piperidin-3-(S)-il)-metil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, denominada cilobradina, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para preparar cilobradina o las sales farmacéuticamente aceptables de cilobradina se hace referencia al documento EP 0 224 794 o a su equivalente en EE.UU., la patente de EE.UU. 5.175.157, que describe la síntesis química de estos compuestos.

5 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, entre las sales de cilobradina farmacéuticamente aceptables descritas en el documento EP 0 224 794 o su equivalente en EE.UU., la patente de EE.UU. 5.175.157, se prefieren las sales de hidrocloreuro o hidrobromuro de cilobradina.

10 Más particularmente, la presente invención se dirige al uso de cilobradina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología.

De acuerdo con una realización adicional, la presente invención se dirige al uso de cilobradina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica para prevenir la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología.

15 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, el tratamiento o prevención de la insuficiencia cardiaca se puede evaluar por la capacidad del compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para reducir la mortalidad y morbilidad asociadas con la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología.

20 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, el tratamiento o prevención de la insuficiencia cardiaca también comprende el tratamiento o prevención del fallo de corazón, fallo cardiaco, insuficiencia de corazón, fallo miocárdico, insuficiencia miocárdica, insuficiencia del músculo del corazón, insuficiencia del músculo cardiaco, gasto cardiaco insuficiente, debilidad del músculo del corazón, debilidad del músculo cardiaco, colapso cardiaco, síncope cardiaco, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardiaca aguda, descompensación del corazón, descompensación cardiaca, descompensación cardial, insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca del lado derecho, insuficiencia cardiaca sistólica, insuficiencia cardiaca ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca del lado izquierdo, insuficiencia cardiaca biventricular e insuficiencia cardiaca congestiva.

30 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología significa insuficiencia cardiaca diagnosticada como una consecuencia o complicación de cualquier otro estado, enfermedad o trastorno tal como, por ejemplo, disfunción sistólica, disfunción diastólica, enfermedades cardiacas isquémicas, incluyendo infarto de miocardio, infarto ventricular derecho e isquemia crónica, enfermedades coronarias, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, embolia pulmonar, estenosis arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, miocardiopatías restrictivas, miocardiopatías dilatadas debidas a razones infecciosas, tóxicas, metabólicas, familiares o desconocidas, miocarditis, anomalías congénitas, taquicardias e hipertrofia ventricular secundaria a trastornos genéticos o valvulares tales como insuficiencia de la válvula tricúspide, trastornos de la válvula mitral y/o aórtica, infartos de corazón, enfermedades de tiroides y anemia.

40 De acuerdo con una realización adicional, para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca, también está dentro del alcance de la presente invención una combinación de cilobradina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, con otras sustancias tales como, por ejemplo, diuréticos, glicósidos cardiacos, inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), BRAs (bloqueadores del receptor de angiotensina), vasodilatadores, beta- bloqueadores e inotropos, presentes en la misma composición farmacéutica, o dados como terapias separadas (llamada terapia adyuvante).

45 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica para usar de acuerdo con la presente invención, que comprende cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables, sola o combinada con otras terapias para insuficiencia cardiaca incluyendo inhibidores de ECA, BRAs, diuréticos o glicósidos cardiacos, se puede administrar a pacientes de cualquier forma médicamente aceptable.

50 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica para usar de acuerdo con la presente invención, que comprende cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede formular como formulación líquida o de polvos liofilizados para administración por vía oral o parenteral. Los polvos se pueden reconstituir por adición de un diluyente adecuado u otro vehículo farmacéuticamente aceptable antes de usarlos. La formulación líquida generalmente es una solución acuosa. Dicha formulación es especialmente adecuada para administración por vía oral, pero también se puede usar para administración por vía parenteral, o contenida en un inhalador o nebulizador de dosis medidas para insuflación. Puede ser conveniente añadir a la composición excipientes tales como polivinilpirrolidona o hidroxixelulosa.

60 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la formulación líquida se puede administrar directamente por vía oral o cargada en una cápsula blanda.

Alternativamente, los ingredientes se pueden encapsular, formar comprimidos o preparar en un jarabe para

administración por vía oral. Se pueden añadir vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para potenciar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición. El vehículo también puede incluir un material de liberación sostenida.

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas se preparan siguiendo las técnicas convencionales de farmacia que implican, molienda, mezcla, granulación y compresión, cuando sea necesario, para formas de comprimidos, o molienda, mezcla y carga para formas de cápsulas.

10 Para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables, se hace referencia, en particular, al documento EP 0 224 794 o su equivalente en EE.UU., la patente de EE.UU. 5.175.157 y al documento WO 01/78699, que describen ejemplos de formulaciones de cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables inyectables, líquidas orales, en comprimidos, cápsulas y supositorios.

15 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la formulación galénica preferida es un comprimido o una solución líquida para beber, aunque también están comprendidas dentro del alcance de la presente invención las formulaciones de la sustancia activa cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables en cápsulas, supositorios e inyectables.

20 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el ingrediente activo cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar a animales así como a seres humanos.

25 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el ingrediente activo cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables se administra preferiblemente siguiendo un esquema de aplicación diario de una etapa o múltiples etapas.

30 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, cuando se administra para tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca, se usa preferiblemente una dosis de 0,01 a 20 mg/kg de peso corporal de la sustancia activa cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y ésta en una o más aplicaciones diarias. Dentro de este intervalo, se prefieren más los siguientes intervalos de dosis: de 0,05 a 5 mg/kg de peso corporal, de 0,1 a 2,5 mg/kg de peso corporal, de 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal y de 0,1 a 0,75 mg/kg de peso corporal. Ahora se describirá la invención con más detalle haciendo referencia a los siguientes experimentos.

35 Como ya se ha mencionado antes, estudios previos (publicados en *Archives Italiennes de Biologie*, vol. 137, pp. 299-309, 1999, y *Vision Research*, vol. 39, pp. 1767-1774, 1999) han establecido un modelo animal experimental para evaluar los efectos secundarios (problemas visuales) observados por pacientes tratados con agentes bradicárdicos, tales como zatebradina. El contenido de estas referencias y, más particularmente, las partes experimentales descritas en esta memoria, se incorporan en esta memoria como referencia.

40 Estos estudios se basaron en una medición de las respuestas de electroretinogramas (ERG) registrados de ojos de gatos, en condiciones normales y después de administrar zatebradina.

45 En el siguiente experimento se llevó a cabo el mismo experimento usando cilobradina, y los resultados se compararon con los resultados obtenidos con zatebradina.

50 Con el fin de comparar los efectos secundarios visuales de ambos compuestos en condiciones en las que los fármacos son los más eficaces farmacológicamente en estos experimentos, tal como por ejemplo en la reducción de la frecuencia cardíaca, se eligió una dosis de 0,75 mg/kg de peso corporal para la cilobradina, y una dosis de 2,5 mg/kg de peso corporal para la zatebradina. Esta selección de la dosis se basa en el resultado mostrado en la Figura 1, en la que se representa gráficamente la reducción de la frecuencia cardíaca frente a la dosis de fármaco aplicada (círculos blancos: zatebradina; círculos negros: cilobradina). Como puede verse en la Figura 1, con una dosis de 2,5 mg/kg de peso corporal, se obtiene una reducción de aproximadamente 44% de la frecuencia cardíaca con zatebradina (efecto máximo), y con una dosis de 0,75 mg/kg de peso corporal, se obtiene una reducción de aproximadamente 75% de la frecuencia cardíaca con cilobradina (también efecto máximo). Por lo tanto, eligiendo estas dosis, todavía se puede suponer que el efecto farmacológico sobre la frecuencia cardíaca de cilobradina es mejor que el efecto farmacológico de zatebradina.

60 En un experimento similar al experimento llevado a cabo por Gargini et al. (publicado en *Vision Research*, vol. 39, pp. 1767-1774, 1999), se evaluaron las características de atenuación y fase de la respuesta del ERG a luminancias moduladas sinusoidalmente, por representación gráfica de la amplitud de la respuesta a los estímulos de luz en función de la frecuencia temporal de los estímulos de luz. Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 2, en la que los círculos blancos son las respuestas del testigo (no se ha inyectado sustancia activa), los círculos negros son las

respuestas 15 minutos después de tratamiento con una dosis de zatebradina de 2,5 mg/kg de peso corporal (inyección i.v.), y los triángulos son las respuestas medidas 5 horas después de la inyección de zatebradina.

5 Los resultados confirman los resultados ya publicados por Gargini et al. (publicado en *Vision Research*, vol. 39, pp. 1767-1774, 1999) de que, con esta dosis, la zatebradina reduce la amplitud de la respuesta a estímulos de frecuencia por encima de 1 Hz y desplaza los correspondientes retardos de fase, como se muestra en los registros de ERG. Las mediciones llevadas a cabo después de 5 horas confirman que la respuesta visual vuelve a la normalidad después de 5 horas, y que el experimento no es destructivo para el sistema.

10 La Figura 3 muestra los resultados del mismo experimento llevado a cabo después de inyectar 0,75 mg/kg de peso corporal de cilobradina, en las mismas condiciones. Como es evidente a partir del resultado, no se puede detectar efecto visual con la cilobradina cuando se inyecta con una dosis eficaz para reducir la frecuencia cardiaca completamente.

15 A partir de estos resultados se concluye que una dosis de cilobradina que produce un efecto de saturación en la frecuencia cardiaca tiene consecuencias insignificantes en la respuesta visual. Esto demuestra la ventaja de la cilobradina frente a la zatebradina para producir un efecto farmacológico con menos efectos secundarios, y por lo tanto su superioridad para tratar la insuficiencia cardiaca.

20 Se realizó un experimento adicional similar con el fin de comparar el efecto secundario visual de cilobradina y zatebradina en condiciones en las que los fármacos son farmacológicamente eficaces para reducir la frecuencia cardiaca. El objetivo de este experimento era comparar el efecto secundario visual de los dos fármacos en otro modelo experimental con animales, a saber sobre el sistema retinal de la rata. Además, el objetivo del experimento era también comparar el efecto secundario visual de los dos fármacos en condiciones de tratamiento con fármacos agudos y crónicos (a lo largo de dos semanas).

25 El principio de este experimento es, de nuevo, el mismo que el principio del experimento realizado por Garpini et al. y publicado en *Vision Research*, vol. 39, pp. 1787-1774, 1999).

30 Así, este experimento se basó en una medición de las respuestas de electroretinogramas (ERG) registrados de ratas pigmentadas anestesiadas en función de la frecuencia temporal de un estímulo luminoso oscilante aplicado. Los resultados del experimento se visualizan representando la medición de la primera amplitud de la transformación de Fourier del ERG como una función de la frecuencia del estímulo aplicado (estímulo luminoso oscilante de alta luminancia y contraste).

35 Las figuras 4 a 7 muestran los resultados del experimento en diferentes condiciones de tratamiento.

40 La figura 4 muestra los resultados del experimento en condiciones testigo (cuadrados y círculos) y en condiciones de tratamiento agudo con tres dosis diferentes de cilobradina (triángulos: 0,3 mg de cilobradina/kg de peso corporal; triángulos invertidos: 1 mg de cilobradina/kg de peso corporal; rombos: 3 mg de cilobradina/kg de peso corporal). Las mediciones de ERG se realizaron 30 minutos después de la inyección del fármaco. La frecuencia cardiaca medida era:

Testigo	400 latidos por min
Tratamiento con cilobradina 0,3 mg/kg	364 latidos por min
Tratamiento con cilobradina 1 mg/kg	316 latidos por min
Tratamiento con cilobradina 3 mg/kg	270 latidos por min

45 La figura 5 muestra los resultados del experimento en condiciones testigo (cuadrados y círculos) y en condiciones de tratamiento agudo con una dosis única de zatebradina de 3 mg de zatebradina/kg de peso corporal (círculos). La medición de ERG se realizó 30 minutos después de la inyección del fármaco. La frecuencia cardiaca medida era:

Testigo	428 latidos por min
Tratamiento con zatebradina 3 mg/kg	333 latidos por min

50 La figura 6 muestra los resultados del experimento en condiciones testigo (cuadrados) y en condiciones de tratamiento crónico con una dosis única de cilobradina de 1 mg de cilobradina/kg de peso corporal dada por día durante 2 semanas (círculos). La medición de ERG se realizó después de 2 semanas de tratamiento. La frecuencia cardiaca medida era:

Testigo	400 latidos por min
Tratamiento con cilobradina 1 mg/kg	260 latidos por min

55 La figura 7 muestra los resultados del experimento en condiciones testigo (cuadrados) y en condiciones de tratamiento crónico con una dosis doble de zatebradina de 3 mg de cilobradina/kg de peso corporal dada por día durante 2 semanas (cuadrados). La medición de ERG se realizó después de 2 semanas de tratamiento. La frecuencia cardiaca medida era:

Testigo	350 latidos por min
---------	---------------------



Tratamiento con cilobradina 1 mg/kg 285 latidos por min

5 Del experimento se puede concluir que en el tratamiento agudo (resultado de las figuras 4 y 5) a dosis para las que los dos fármacos son eficaces para reducir la frecuencia cardiaca (según se confirma por los valores de la frecuencia cardiaca medida) no se puede detectar efecto alguno sobre el ERG con cilobradina, mientras que con zatebradina se observa una reducción de la amplitud de la respuesta a los estímulos de frecuencia por encima de 1 Hz y un desplazamiento de los correspondientes retardos de fase.

10 Además, se pueden sacar las mismas conclusiones a partir de los resultados obtenidos con un tratamiento crónico a lo largo de dos semanas, como se puede ver cuando se comparan los resultados de las figuras 6 y 7.

15 El experimento realizado con ratas confirma los resultados previamente observados en gatos, que una dosis de cilobradina, eficaz para reducir la frecuencia cardiaca tiene consecuencias despreciables sobre la respuesta visual. Esto también demuestra, de nuevo, la ventaja de cilobradina sobre zatebradina para producir un efecto farmacológico con menos efectos secundarios y, así, su superioridad para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

20 Este experimento demuestra, además, que cilobradina es eficaz para reducir la frecuencia cardiaca son efectos secundarios visuales y, así, su adecuación en el tratamiento agudo así como en el tratamiento crónico de la insuficiencia cardiaca.

La invención se describirá ahora con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos de formulaciones de dosificación farmacéutica.

25 Por lo tanto, se han preparado formulaciones farmacéuticas para uso médico en seres humanos que contienen entre 0,10 y 5 mg de sustancia activa. Más específicamente, según se describe en los siguientes ejemplos de formulación de comprimidos revestidos con película, se han preparado formulaciones de comprimidos orales a utilizar como dosis única o múltiple en un esquema de aplicación y que contiene 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg de sustancia activa.

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
	Dosis 0,25 mg mg/comprimido revestido con película	Dosis 0,5 mg mg/comprimido revestido con película	Dosis 1 mg mg/comprimido revestido con película	Dosis 2 mg mg/comprimido revestido con película
Núcleo:				
Cilobradina	0,27	0,54	1,08	2,16
Lactosa monohidrato (Tablertose)				
Celulosa microcristalina tipo 101	56,42	56,15	82,28	164,56
Carboximetilcelulosa de Na (Ac-Di-Sol)	27,45	27,45	40,38	80,76
Estearato de magnesio (origen vegetal)	0,43	0,43	0,63	1,26
	0,43	0,43	0,63	1,26
Peso del núcleo del comprimido	85,00	85,00	125,00	250,00
Revestimiento:				
Hipermelosa (Methocel ES Premium)	1,50	1,50	2,00	3,00
Macrogol 400	0,15	0,15	0,20	0,30
Dióxido de titanio	0,75	0,75	1,00	1,50
Talco	0,60	0,60	0,80	1,20
Peso del núcleo del comprimido revestido con película	88,00	88,00	129,00	256,00

Estos comprimidos pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia cardiaca según se define en

la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de cilobradina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica es para prevenir la insuficiencia cardiaca.
- 10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica es para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca diastólica.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la composición farmacéutica es para prevenir la insuficiencia cardiaca diastólica.
- 15 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica es para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca sistólica.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la composición farmacéutica es para prevenir la insuficiencia cardiaca sistólica.
- 20 7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la formulación galénica de la composición farmacéutica es un comprimido, una solución para beber, una cápsula, un supositorio o una formulación inyectable.
- 25 8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la formulación galénica de la composición farmacéutica es un comprimido.
9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la formulación galénica de la composición farmacéutica es una solución para beber.
- 30 10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición farmacéutica se ha de administrar siguiendo un esquema de aplicación diario de una o múltiples etapas.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables se ha de administrar entre 0,01 y 20 mg/kg de peso corporal.
- 35 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables se ha de administrar entre 0,05 y 5 mg/kg de peso corporal.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables se ha de administrar entre 0,1 y 2,5 mg/kg de peso corporal.
- 40 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables se ha de administrar entre 0,1 y 1 mg/kg de peso corporal.
- 45 15. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que cilobradina o sus sales farmacéuticamente aceptables se ha de administrar entre 0,1 y 0,75 mg/kg de peso corporal.
- 50 16. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el tratamiento o prevención de la insuficiencia cardiaca se lleva a cabo combinado con otros agentes terapéuticos para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca, tales como diuréticos, glicósidos cardiacos, inhibidores de la ECA, BRAs, vasodilatadores, beta-bloqueadores e inotropos.

Fig. 1

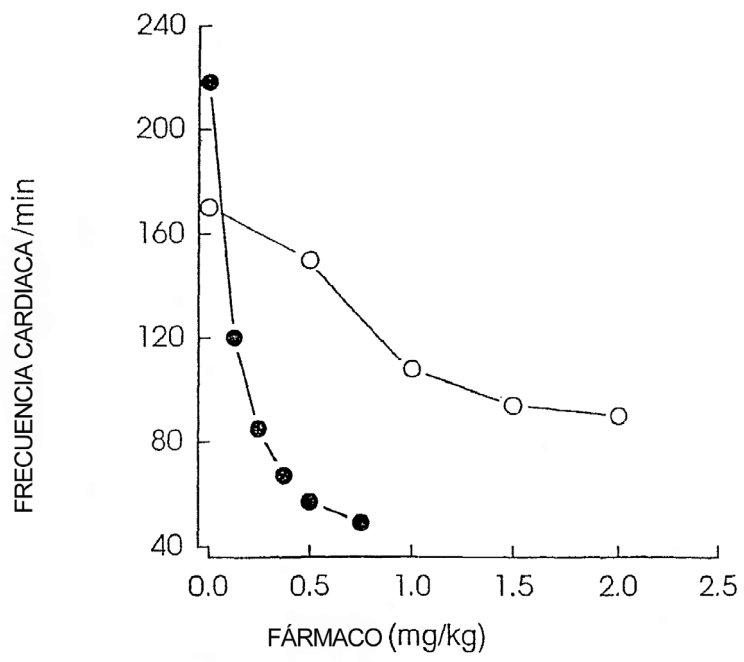


Fig. 2

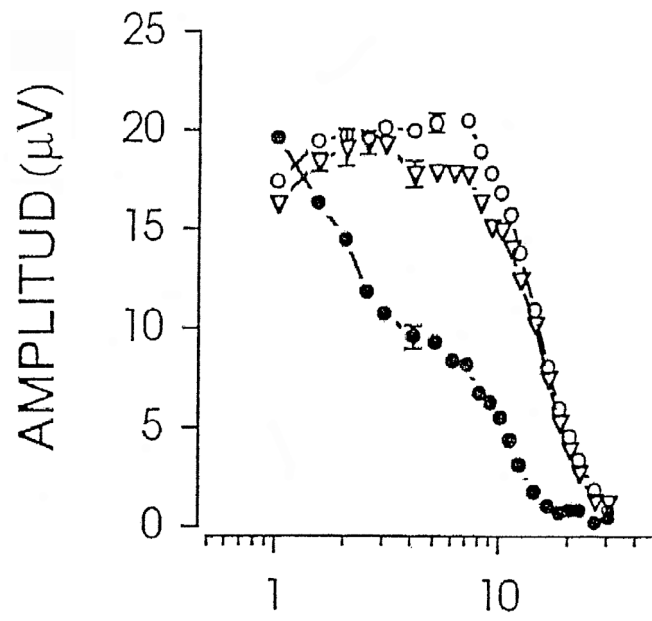


Fig. 3

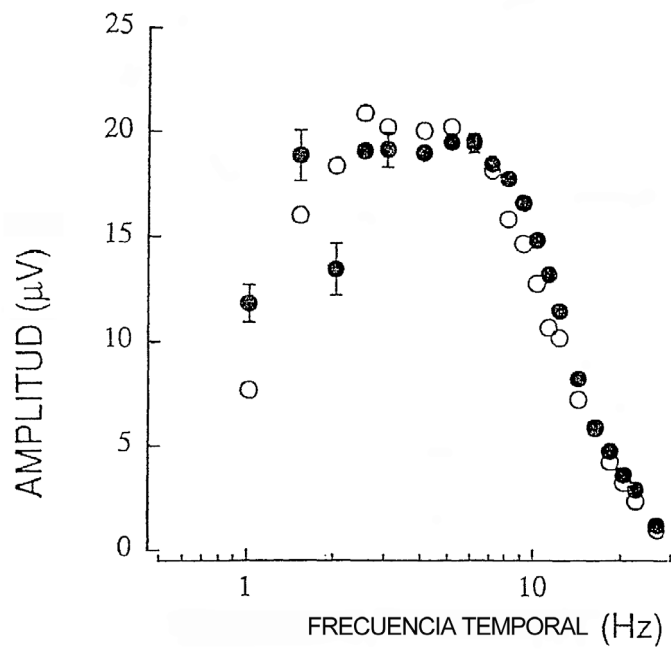


Fig. 4

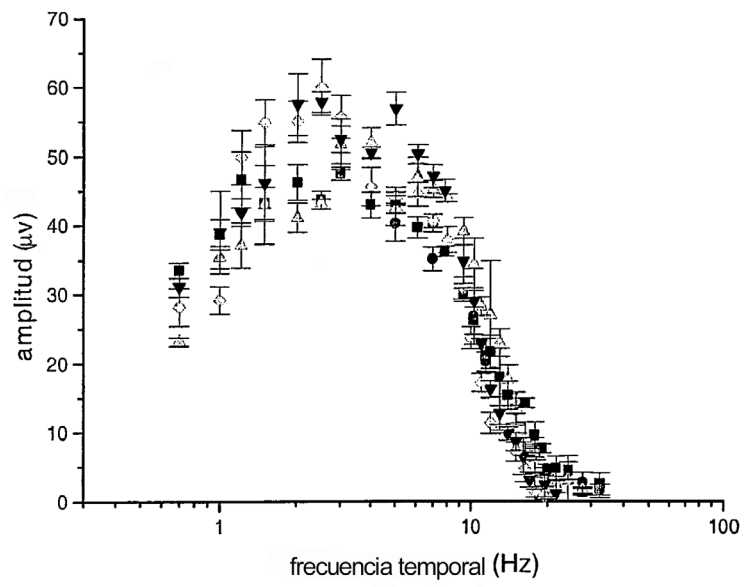


Fig. 5

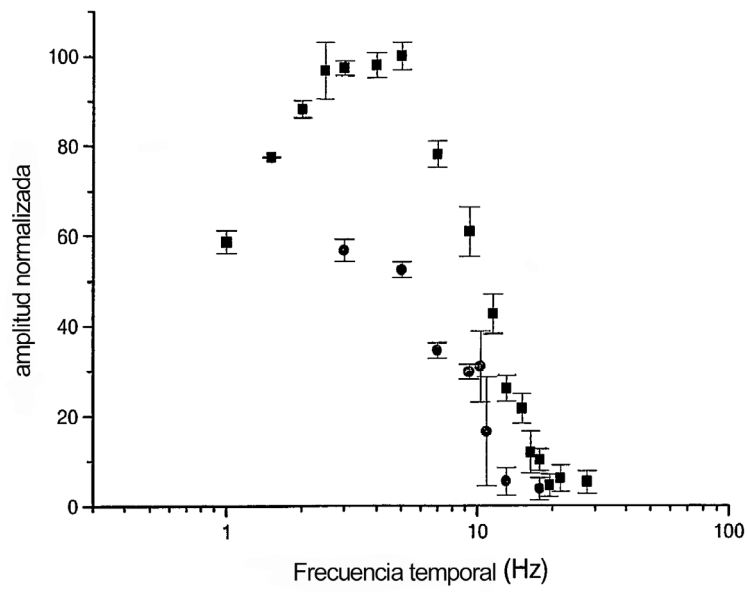




Fig. 6

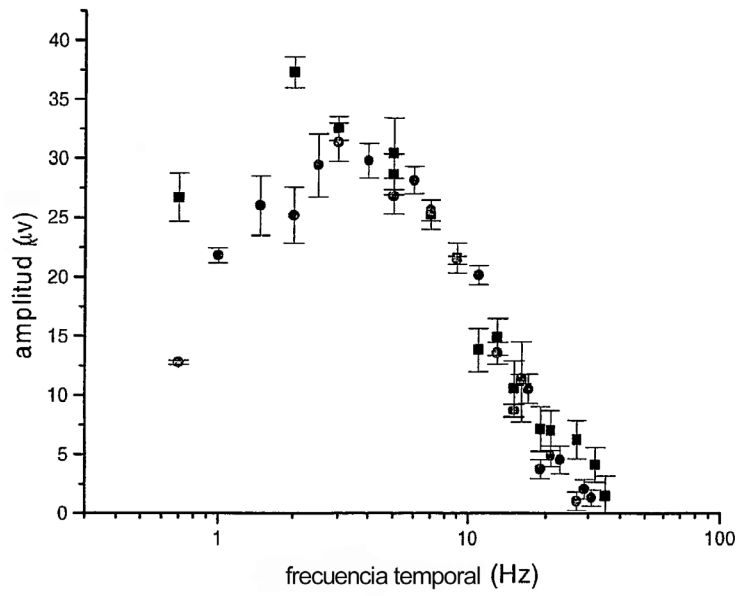


Fig. 7

