

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 141**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04006330 .7**  
96 Fecha de presentación: **25.08.2000**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1437131**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Uso de ramipril para la prevención de diabetes en un paciente sin insuficiencia cardíaca congestiva preexistente**

30 Prioridad:  
**27.08.1999 SE 9903028**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.08.2012**

73 Titular/es:  
**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH  
BRÜNINGSTRASSE 50  
65929 FRANKFURT AM MAIN, DE**

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

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 386 141 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 ramipril para la prevención de diabetes en un paciente sin insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de ramipril o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para la prevención o reducción de principio de diabetes en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva (denominado abreviadamente CHF por sus iniciales en inglés) no 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.

### Antecedentes de la invención

10 Los compuestos que interfieren con el SRA (sistema renina-angiotensina) 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 1 de la angiotensina II (AT II).

15 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.

20 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.

25 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, ataque cerebral, diabetes y/o CHF es hasta el momento desconocido.

### Sumario de la invención

35 La presente invención se refiere al uso de ramipril o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para la prevención o reducción de principio de diabetes en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva (denominado abreviadamente CHF por sus iniciales en inglés) no 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.

### Descripción detallada de la invención

40 Se ha encontrado sorprendentemente que la diabetes puede prevenirse por el ramipril. La presente invención es especialmente sorprendente en estos pacientes especialmente con una función cardíaca esencialmente mantenida y/o que exhiben una presión sanguínea baja o normal beneficiados considerablemente por la acción preventiva de ramipril.

45 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.

En la presente invención, "diabetes" se refiere a diabetes tipo II, también conocido como diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID).

50 Las formulaciones farmacéuticas descritas son formulaciones farmacéuticas que comprenden ramipril o una sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo, incluido metabolitos, para uso en la prevención o reducción en el inicio de la diabetes.

Para uso clínico, ramipril 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.

5 En la preparación de las formulaciones farmacéuticas 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 estero 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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 % to 25 % (p/p).

35 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.

40 La dosis diaria típica del ingrediente activo varía dentro de un amplio intervalo y dependerá 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 la invención.

#### 45 **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.

50 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).

5 El estudio se finalizó tempranamente debido a una reducción muy clara en el punto final combinado de las muertes cardiovasculares, ataques cardíacos y ataques cerebrales en pacientes que tomaron ramipril. Además de los anteriores beneficios, también hubo una reducción de entre un cuarto y un quinto en la necesidad de procedimientos de revascularización (como cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria, angioplastia con balón, etc.) y complicaciones diabéticas.

Hubo una reducción clara del 32% en el grupo de ramipril en el número de pacientes que desarrollaron un ataque cerebral, y esto es sorprendente ya que los pacientes eran normotensivos cuando se reclutaron para el estudio.

10 El número de pacientes que desarrollaron CHF se redujo significativamente en 21% en el grupo de ramipril, lo que fue inesperado ya que los pacientes no tenían signos o síntomas de CHF al inicio del estudio.

Igualmente sorprendente es la marcada reducción del 36% en el número de pacientes que desarrollaron diabetes en el grupo de ramipril.

**Abreviaciones**

15 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 insulino dependiente

JNC = Joint National Committee

20 IM = infarto de miocardio

DMNID = diabetes mellitus no insulino dependiente

WHO = World Health Organization

**REIVINDICACIONES**

- 5
1. El uso de ramipril o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para la prevención o reducción de principio de diabetes en un paciente con insuficiencia cardiaca congestiva (denominado abreviadamente CHF por sus iniciales en inglés) no preexistente en el que el paciente tiene un alto riesgo de un evento cardiovascular debido a un historial de enfermedad cardiaca isquémica previa, ataque cerebral o enfermedad arterial periférica.
  2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el paciente muestra una presión sanguínea normal o baja.