

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 792**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2007 E 07826167 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2059246**

54 Título: **Composiciones terapéuticas que comprenden un antagonista específico de receptor endotelina y un inhibidor de PDE5**

30 Prioridad:

29.08.2006 WO PCT/IB2006/052999

19.10.2006 WO PCT/IB2006/053857

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

20.01.2014

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)

GEWERBESTRASSE 16

4123 ALLSCHWIL, CH

72 Inventor/es:

CLOZEL, MARTINE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

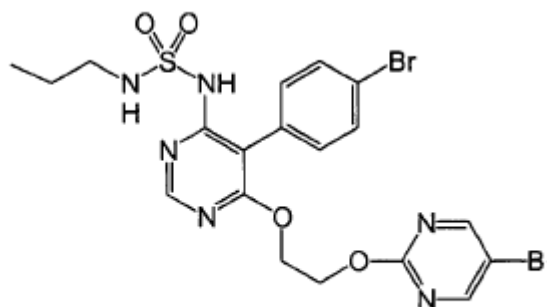
ES 2 438 792 T3

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

Composiciones terapéuticas que comprenden un antagonista específico de receptor endotelina y un inhibidor de PDE5

La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) dada a continuación



(I)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en combinación con al menos un compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento concebido para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil y angina pectoris. También se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principios activos, dicho compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (I), en combinación con al menos un compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como al menos un excipiente.

10

La publicación PCT WO 02/053557 describe antagonistas de receptor endotelina que incluyen el compuesto de fórmula (I) y el uso de dichos antagonistas de receptor endotelina en el tratamiento de diversas enfermedades en las cuales está involucrada la vasoconstricción (i.a. insuficiencia cardíaca, angina pectoris, hipertensión pulmonar y sistémica y disfunción eréctil).

15

De manera destacable, los inhibidores de PDE-5 han sido descritos notablemente en los siguientes documentos de patente:

20

❖ US 5.250.534 (que describe derivados de pirazolopirimidinona como inhibidores de PDE-5 e i.a. sildenafil, así como el uso del mismo para i.a. hipertensión e insuficiencia cardíaca) y EP 1 097 711 (que describe i.a. sildenafil para la hipertensión pulmonar);

❖ WO 99/24433 (que describe i.a. vardenafil, así como el uso del mismo para i.a. hipertensión, angina pectoris y disfunción eréctil);

25

❖ US 5.859.006 (que describe i.a. tadalafil, así como el uso del mismo para i.a. hipertensión, hipertensión pulmonar, angina e insuficiencia cardíaca congestiva);

❖ WO 00/27848 (que describe i.a. udenafil y el uso del mismo para el tratamiento de la impotencia).

Además, el documento WO 2006/026395 describe el uso de un antagonista selectivo de receptor endotelina A (en particular sitaxentan) en combinación con un inhibidor de PDE-5 (en particular sildenafil), para tratar trastornos cardiacos, tales como hipertensión arterial pulmonar.

30

De manera sorprendente, el solicitante ha encontrado ahora que la combinación del compuesto de fórmula (I) con un compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 resulta en un efecto sinérgico inesperado en el tratamiento de enfermedades en las cuales está involucrada la vasoconstricción.

Por lo tanto un objeto de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I) tal como se describe anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (I), en una combinación con al menos uno (y preferentemente un) compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una

35

enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil y angina pectoris.

5 Los párrafos que figuran a continuación proveen definiciones para los diferentes términos usados en la presente solicitud de patente y están destinados a ser aplicados de manera uniforme a través de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, salvo que otra definición presentada provea expresamente una definición más amplia o más restringida.

En la presente solicitud "PDE-5" significa guanosina cíclica 3', 5'-monofosfato (GMPc) fosfodiesterasa tipo 5.

10 En la presente solicitud, "simultáneamente" o "simultáneo", cuando se refiere a un uso terapéutico, significa que el uso terapéutico referido consiste en la administración de dos o más ingredientes activos por la misma ruta y al mismo tiempo.

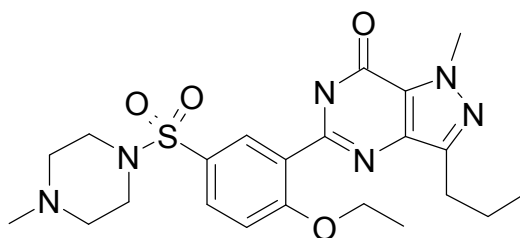
En la presente solicitud, "separadamente" o "de manera separada", cuando se refiere a un uso terapéutico, significa que el uso terapéutico referido consiste en la administración de dos o más ingredientes activos al mismo tiempo aproximadamente por al menos dos vías diferentes.

15 En la presente solicitud, por administración terapéutica "durante un período de tiempo" se refiere a la administración de dos o más ingredientes en momentos diferentes, y en particular un procedimiento de administración de acuerdo con el cual la administración integral de uno de los ingredientes activos se completa antes de que comience la administración de otro u otros. De esta manera es posible administrar uno de los ingredientes activos durante varios meses antes de la administración del otro o de otros ingredientes activos. En este caso, no ocurre administración simultánea.

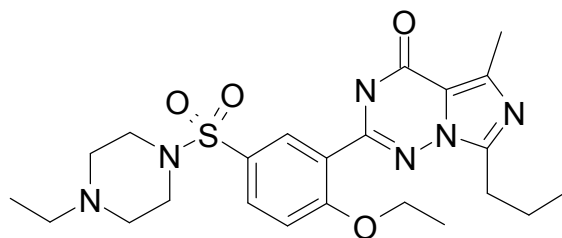
20 Por "enfermedad en la cual está involucrada la vasoconstricción" se refiere en particular a hipertensión, hipertensión pulmonar (incluyendo hipertensión arterial pulmonar), arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil o angina pectoris.

25 Por "compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5" se refiere a un compuesto que cuando se somete al "Ensayo para la determinación del IC₅₀ de PDE5" descrito en la presente solicitud de patente, obtiene un IC₅₀ igual o menos que 1 μM.

Ejemplos específicos de compuestos que tienen propiedades inhibitorias de PDE5 incluyen los compuestos que tienen las siguientes estructuras (nombres):

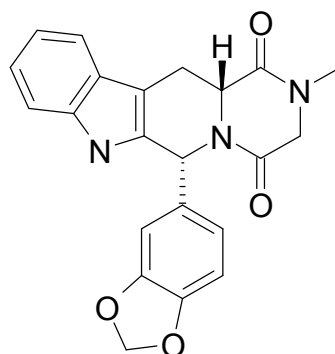


(sildenafil)

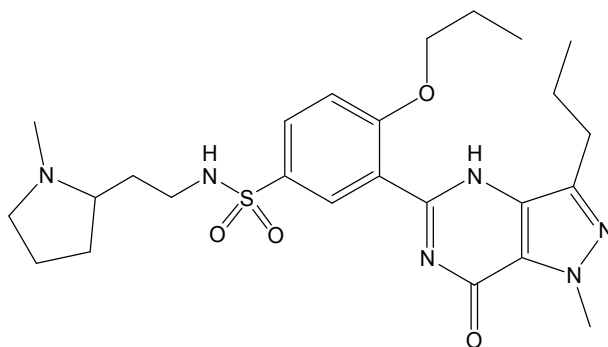


(vardenafil)

30



(tadalafil)



(udenafil)

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición no tóxicas inorgánicas u orgánicas ácidas y/o básicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201–217.

10 Además, cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) o a un compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 se debe entender como refiriéndose también a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según sea apropiado y conveniente.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) y el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 estarán destinados a un uso terapéutico que tiene lugar de manera simultánea o durante un período de tiempo.

De acuerdo con una variante preferente de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) y el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 estarán destinados a ser administrados de manera simultánea.

15 De acuerdo con otra variante preferente de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) y el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 estarán destinados a ser administrados durante un período de tiempo.

20 El período de tiempo concebido para el uso terapéutico de un medicamento elaborado de acuerdo con el uso de la presente invención será de al menos una semana, y preferentemente de al menos uno o más meses (por ejemplo, seis meses). Este período de tiempo también puede ser toda la vida del paciente que recibe el medicamento. Preferentemente, la administración de un compuesto de fórmula (I) será alternada con la administración de un compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5, y el intervalo entre tal administración no excederá dos o tres días (y más preferentemente no excederá de un día).

25 Preferentemente, el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 será seleccionado de entre sildenafil, vardenafil, tadalafil y udenafil. Más preferentemente, el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 será sildenafil o tadalafil.

De acuerdo con una variante particularmente preferente de la invención el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 será sildenafil.

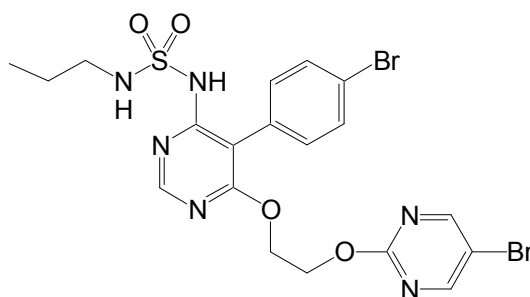
De acuerdo con otra variante particularmente preferente de la invención el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 será tadalafil.

La vía de administración del compuesto de fórmula (I) y del compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 es preferentemente la misma. En particular, la vía de administración común del compuesto de fórmula (I) y del compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 será la vía intravenosa o la vía oral (y de manera destacable la vía oral).

- 5 Si bien las dosis exactas de administración de un medicamento elaborado de acuerdo con el uso de la presente invención deberán ser determinadas por el médico tratante, se espera que sea apropiada una dosis de 0,05 a 2 mg (y preferentemente 0,1 a 1 mg) de un compuesto de fórmula (I) por kilogramo de peso corporal del paciente combinada con una dosis de 0,01 a 1 mg (y preferentemente 0,05 a 0,5 mg) de tadalafil por kilogramo de peso corporal del paciente, estando destinados ambos compuestos a ser administrados por vía oral, o combinados con
10 una dosis de 0,1 a 2 mg (y preferentemente 0,2 a 1 mg) de sildenafil por kilogramo de peso corporal del paciente, estando destinados ambos compuestos a ser administrados también por vía oral.

- Preferentemente, la enfermedad que quiere ser tratada con un medicamento elaborado de acuerdo con el uso de la presente invención se seleccionará de ente hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil y angina pectoris. Más preferentemente, la enfermedad destinada a ser tratada mediante
15 un medicamento de acuerdo con el uso de la presente invención se seleccionará de entre hipertensión e hipertensión pulmonar. En particular, la enfermedad destinada a ser tratada mediante un medicamento elaborado de acuerdo con el uso de la presente invención será hipertensión pulmonar (y de manera destacable hipertensión pulmonar).

- La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principios activos, el compuesto de fórmula (I) que figura a continuación
20



(I)

- o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en combinación con al menos uno (y preferentemente un) compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como al menos un excipiente.
25

Además, las preferencias indicadas por el medicamento de acuerdo con el uso de la presente invención por supuesto se aplican *mutatis mutandis* a las composiciones farmacéuticas y a los usos de la presente invención.

En los ejemplos que figuran a continuación se describen realizaciones particulares de la invención, las cuales sirven para ejemplificar la invención con mayor detalle.

30 Ejemplos

- Para ilustrar la utilidad de la presente invención, se ha estudiado la asociación del compuesto de fórmula (I), administrada de manera oral a una dosis de 0,3 mg/kg, con tadalafil, administrada por vía oral a una dosis de 10 mg/kg, en dos modelos de hipertensión diferentes, a saber el modelo de rata Dahl sensible a la sal y el modelo de rata espontáneamente hipertensa. Más aún, se ha estudiado la asociación del compuesto de fórmula (I),
35 administrado de manera oral a una dosis de 0,3 mg/kg, en conjunto con sildenafil, administrado de manera oral a una dosis de 30 mg/kg, en el modelo de rata espontáneamente hipertensa. Los protocolos usados se detallan en la sección titulada "Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención" más adelante.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

- Los procedimientos experimentales descritos más adelante se pueden usar para mostrar las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención.
40

Modelo de rata Dahl sensible a la sal

Se adquirieron ratas Dahl sensibles a la sal (Dahl-S) de Harlan (Países Bajos). Las ratas se alojaron en grupo durante el período de aclimatación y luego se alojaron de manera individual después de la implantación de un sistema de telemetría. Todos los animales se mantuvieron en condiciones idénticas y tenían alimento peletizado para ratas y agua a libre disposición. Las ratas Dahl sensibles a la sal desarrollan hipertensión sólo cuando son expuestas a la ingesta de sal. Se les administró una dieta alta en sal (8%) (Purina serie 5500). Cinco semanas después de comenzar la administración de sal, se implantó un sistema de telemetría bajo anestesia mediante inhalación de 2,5% de isoflurano (en 70% O₂ + 30% N₂O). Bajo condiciones asépticas, se implantó en la cavidad peritoneal un transmisor de radio frecuencia de la presión, y un catéter sensible se insertó en la aorta descendente y se lo hizo avanzar apuntando corriente arriba hasta justo debajo de la bifurcación de la arteria renal. El transmisor se cosió a la musculatura abdominal y se cerró la piel. Una plataforma receptora transformó la señal de radio en una entrada digital, que se envió a un ordenador personal dedicado (Compaq, deskpro). Las mediciones de la presión sanguínea arterial se calibraron usando una entrada de una referencia de la presión ambiental. Los equipos de telemetría se obtuvieron de Data Sciences (St. Paul, MN, Estados Unidos).

Los compuestos se administraron al menos dos semanas después de la implantación del sistema de telemetría. El compuesto de fórmula (I) y el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 se prepararon en 5% de goma arábica y se administraron mediante cebadura oral. Los efectos agudos del compuesto de fórmula (I), del compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 y de su combinación sobre la presión sanguínea se miden mediante la recolección de información a intervalos desde 5 minutos hasta 72 horas después de la administración oral. Se calcularon medias horarias de la presión sanguínea para cada rata. Cada rata sirvió como su propio control, mediante el uso de la información de la presión sanguínea de al menos 24 horas antes de la administración del fármaco. Las dos curvas (presión sanguínea del período de control y presión sanguínea del período de tratamiento) se trazaron en conjunto y se calculó en área entre las curvas (ABC) desde 0 a 72 horas. Mientras más grande es ABC, mayor es el efecto del ítem ensayado en la disminución de la presión sanguínea.

Modelo de rata espontáneamente hipertensa

Se usó el mismo protocolo que para el modelo de rata Dahl sensible a la sal, salvo porque se emplean ratas espontáneamente hipertensas (SHR) en reemplazo de las ratas Dahl-S y en que las ratas SHR no recibieron ninguna dieta salada. La ratas SHR se adquirieron de Harlan (Países Bajos).

Ensayo para la determinación del IC₅₀ de PDE5:

A fin de estimar la extensión de la inhibición de la actividad de PDE5 de un compuesto de ensayo, se lleva a cabo el siguiente ensayo. Se separa la enzima fosfodiesterasa-5 (PDE 5) desde tejido cavernoso de cuerpo humano. Alrededor de 3 g de este tejido se homogeneiza con 12 ml de tampón HEPES (20 mM de HEPES, 250 mM de sucrosa, 1 mM de EDTA, 1 mM de PMSF, pH 7,2) a 4 °C. La solución se filtra con una doble capa de gasa y se centrifuga (100.000 x g) durante 60 minutos a 4 °C. El sobrenadante se filtra con un papel filtro de 0,2 µm y se separa mediante HPLC (columna de intercambio de aniones mono Q) con un gradiente de concentración de 0-500 mM de NaCl para eluir las isozimas PDE. La actividad enzimática se mide en cada fracción de la columna mediante el proceso descrito más adelante para separar la fracción PDE5 y la inhibición de PDE5 del compuesto de ensayo se mide empleando la fracción PDE5. En tubos de 1,5 ml se agregan 100 µl de una mezcla de reacción (15 mM de Tris-HCl, 5 mM de MgCl₂, 0,5 mg/ml de BSA, pH 7,4) y la cantidad apropiada de la fracción del compuesto de ensayo y el compuesto de ensayo y la mezcla se agitan bien. A esta solución se agrega ³H-AMPc o ³H-GMPc (500 nM, 2 µCi/ml), la mezcla se hace reaccionar en el incubador a 30 °C alrededor de 1 hora y la reacción se detiene poniendo el tubo en agua caliente alrededor de 45 segundos hasta 2 minutos. Luego el tubo se enfría en un baño de hielo alrededor de 5 minutos. A este tubo se agrega veneno de serpiente (1 mg/ml, 100 µl) o 5-nucleotidasa (0,1 unidades/tubo) y la mezcla se hace reaccionar en un incubador a 37 °C durante 10 minutos y se enfría en un baño de hielo. A la resina de intercambio de aniones se agrega un volumen de metanol igual a 3 veces el volumen de la resina (resina Bio-Rad, AG1-X2, malla 200-400) que ha sido ya lavada con HCl 0,5 N, H₂O, NaOH 0,5 N, H₂O, HCl 0,5 N y H₂O a fin de ajustar el pH a 5. Luego se agrega 1 ml de la resina previamente tratada en cada tubo y se somete a vortex. La mezcla se deja a 4 °C durante 15 minutos sometiéndola de manera ocasional a vortex y se centrifuga (10.000 rpm) alrededor de 5 minutos para sedimentar la resina. El sobrenadante (700 µl) se transfiere a un vial de centelleo de líquidos, y se mezcla con 10 ml de cóctel de centelleo. Después de la estabilización de la solución mediante reposo durante la noche, se mide la radioactividad del tubo mediante un contador β.

Si el compuesto de ensayo tiene un IC₅₀ igual o menor que 1 µM, se considera como que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 para los propósitos de esta solicitud de patente. Si el compuesto tiene un IC₅₀ superior a 1 µM, se considera que no tiene propiedades inhibitorias de PDE5 para los propósitos de esta solicitud de patente.

Ejemplo 1

5 Siguiendo el protocolo de ensayo descrito anteriormente en la sección titulada "Modelo de rata Dahl sensible a la sal", la administración oral del compuesto de fórmula (I) y de tadalafil disminuyeron la presión sanguínea en ratas Dahl-S: el compuesto de fórmula (I) (0,3 mg/kg) disminuyó la presión sanguínea con un ABC de 256 y tadalafil (10 mg/kg) con un ABC de 310. El ABC después de la administración oral de la combinación (compuesto de fórmula (I) a 0,3 mg/kg y tadalafil a 10 mg/kg) era de 923, demostrando un efecto sinérgico.

Ejemplo 2

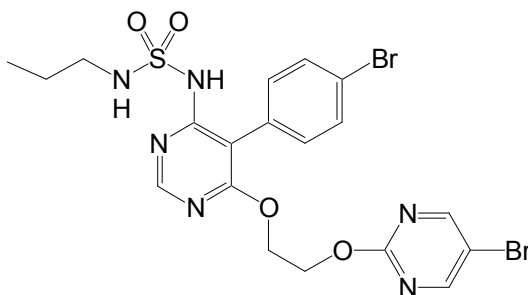
10 Siguiendo el protocolo de ensayo descrito anteriormente en la sección titulada "Modelo de rata espontáneamente hipertensa", la administración oral del compuesto de fórmula (I) y de tadalafil disminuyeron la presión sanguínea en ratas SHR: el compuesto de fórmula (I) (0,3 mg/kg) disminuyó la presión sanguínea con un ABC de 44 y el tadalafil (10 mg/kg) con un ABC de 286. El ABC después del cebado oral de la combinación (compuesto de fórmula (I) a 0,3 mg/kg y tadalafil a 10 mg/kg) era de 444, confirmando el efecto sinérgico.

Ejemplo 3

15 Siguiendo el protocolo de ensayo descrito anteriormente en la sección titulada "Modelo de rata espontáneamente hipertensa", la administración oral del compuesto de fórmula (I) y de sildenafil disminuyeron la presión sanguínea en ratas SHR: el compuesto de fórmula (I) (0,3 mg/kg) disminuyó la presión sanguínea con un ABC de 38 y el sildenafil (30 mg/kg) con un ABC de 229. El ABC después del cebado oral con la combinación (compuesto de fórmula (I) a 0,3 mg/kg y sildenafil a 30 mg/kg) era de 317, confirmando el efecto sinérgico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene como principios activos el compuesto de fórmula (I)



(I)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (I), en combinación con al menos un compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como al menos un excipiente.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 está seleccionado de sildenafil, vardenafil, tadalafil y udenafil.
- 10 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 es tadalafil.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 es sildenafil.
- 15 5. Uso del compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (I), en combinación con al menos un compuesto que tiene propiedades de inhibición de PDE-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento concebido para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil y angina pectoris.
- 20 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto que tiene propiedades inhibitorias de PDE5 está seleccionado de entre sildenafil, vardenafil, tadalafil y udenafil.
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad que quiere ser tratada está seleccionada de entre hipertensión e hipertensión pulmonar.