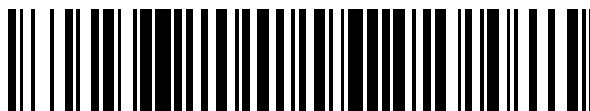


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 225**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2011** **E 12189630 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014** **EP 2556834**

54 Título: **Tetratimolibdato para usar en el tratamiento de la lesión por isquemia-reperfusión del corazón**

30 Prioridad:

30.03.2010 GB 201005394

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

18.02.2015

73 Titular/es:

MAGNUS TTM IC (25.0%)
One Castle Street
St. Helier, Jersey JE4 9SR, GB;
SINGER, MERVYN (25.0%);
MARTIN, JOHN FRANCIS (25.0%) y
DYSON, ALEX PETER (25.0%)

72 Inventor/es:

SINGER, MERVYN;
MARTIN, JOHN FRANCIS y
DYSON, ALEX PETER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 529 225 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

Tetratimolibdato para usar en el tratamiento de la lesión por isquemia-reperfusión del corazón

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a terapia, y en particular al uso de un compuesto de tetratimolibdato conocido en el tratamiento de pacientes que han sufrido una lesión grave o están en cuidados intensivos.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La materia objeto que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

Antecedentes de la invención

10 Pruebas experimentales sugieren que la hipotermia puede ser beneficiosa en el choque reduciendo el metabolismo de los órganos y aumentando la tolerancia a la isquemia. Wu et al., J. Trauma 2002; 53:654-62, compararon la hipotermia regional (intestino) y sistémica en la supervivencia en un moldeo de hemorragia en ratas. Encontraron que la inducción de la hipotermia sistémica aumentaba el tiempo de supervivencia 72 h (100%) comparado con la hipotermia regional (25%) y la normotermia (0%). En un estudio de seguimiento, el mismo grupo, en Wu et al., Crit Care Med. 2003; 31:195-202, mostró que se reducía la lesión hepática.

15 Childs et al., J. Trauma 2005; 58:271-7 muestran que la hipotermia protege frente a la disfunción de la barrera microvascular y la producción de especies de oxígeno reactivas. Ning et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2003; 285:H212-H219, mostraron rendimiento miocárdico mejorado en corazones de conejo aislados sometidos a hipoxia y reoxigenación durante la hipotermia, comparado con controles normotérmicos. Los que estaban en condiciones hipotérmicas se recuperaron mejor en términos de menor flujo coronario, consumo de oxígeno y presión desarrollada.

20 En un modelo de roedor de septicemia experimental inducida por ligadura y punción cecal, el tiempo de supervivencia era inversamente proporcionan a la temperatura corporal de 32-42°C; véase L'Her et al., Crit. Care Med. 2006; 34:2621-3. La utilidad de la hipotermia también se ha demostrado clínicamente. La detención circulatoria hipotérmica se usa en algunas formas de cirugía vascular tal como la reparación del arco aórtico para disminuir el metabolismo y proteger contra la isquemia cerebral; véase Haverich y Hagl., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 125:460-2.

25 En la septicemia humana asociada con el síndrome de dificultad respiratoria agudo, un subgrupo de pacientes se sometió a hipotermia como "último recurso", la hipotermia disminuyó espectacularmente la supervivencia comparado con los pacientes septicémicos normotérmicos (100 frente a 67%); véase Villar y Slutsky, Resuscitation 1993;26:183-92.

El tetratimolibdato (TTM) se conoce como un agente terapéutico. Brewer et al., Arch. Neurol. 2006; 63:521-7, describen que el TTM de amonio se puede usar para tratar la enfermedad de Wilson, y que mantiene la función neurológica en pacientes que presentan enfermedad neurológica.

35 Brewer et al., Clin. Cancer Res. 2000; 6:1-10, describen que el TTM puede ser adecuado en la terapia de la enfermedad metastásica. Su utilidad parece que deriva de su actividad anticobre.

El documento WO2004/017957 describe el tetratimolibdato para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y/o asociadas con la insuficiencia cardíaca, y más en particular, en el tratamiento de la cardiomiopatía isquémica e infarto de miocardio.

40 Bose Amal K. etl al.: "Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury", DIABETES, vol. 54, no. 1, enero 2005 (2005-01), páginas 146-151, describen el péptido 1 análogo al glucagón que protege directamente el corazón frente a la lesión por isquemia/reperfusión.

Resumen de la invención

45 De acuerdo con la presente invención, el tetratimolibdato (TTM) se usa en la terapia de la lesión por isquemia-reperfusión, en donde la lesión es del corazón. El TTM es útil en terapia donde se desea una temperatura central reducida. Así la terapia es potencialmente beneficiosa, por ejemplo, en casos de choque tales como en determinadas afecciones de lesión por reperfusión (tales como cirugía cardíaca y vascular programada, cirugía que implica la interrupción y restablecimiento del flujo sanguíneo). Este tratamiento se puede aplicar tanto en el hospital como en el camino, p. ej., en una ambulancia. Las aplicaciones clínicas de particular interés son las que rodean las afecciones de lesiones por isquemia-reperfusión tales como durante cirugía de derivación de la arteria coronaria y otros tipos de cirugía a corazón abierto y revascularización después de trombosis coronaria.

50 Este descubrimiento se basa en un estudio que muestra que, durante la infusión intravenosa de TTM en ratas despiertas, había una reducción del metabolismo que se reflejaba por una disminución del consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono. En particular, se mantenía el nivel consciente en los animales despiertos, de

modo que este efecto no se debía a la sedación. En ratas anestesiadas, la administración de TTM inducía una caída de la temperatura central. Es importante que también se observó que el TTM anula la respuesta hipertérmica a la endotoxina, e incluso causa hipotermia cuando se administran 20 mg/kg en animales con endotoxemia.

Breve descripción de los dibujos

5 Figura 1: Efectos metabólicos del TTM. Los datos muestran cambio en el consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono respecto a los valores basales.

Figura 2: Temperatura central al principio y al final de un experimento donde se administró TTM en dosis crecientes cada 20 minutos.

10 Figura 3: Protocolo para experimentos de endotoxemia. ETX es endotoxina, TTM es tetratimolbato. Fluidos: una mezcla 50:50 de coloide y cristaloides más glucosa. El TTM se diluyó con disolución salina normal y se administró como un bolo con 4 ml/kg.

Figura 4: Temperatura central durante la endotoxemia. El TTM o vehículo se administró 60 min después de inicio de la endotoxemia.

Descripción de la invención

15 El TTM se puede usar como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales incluyen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como hidroclouros, hidrobromuros, p-toluenosulfonatos, fosfatos, sulfatos, percloratos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartratos y benzoatos.

20 Las sales también se pueden formar con bases. Dichas sales incluyen sales derivadas de bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo sales de metales alcalinos tales como sales de magnesio o calcio, y sales de amina orgánica tales como sales de morfina, piperidina, dimetilamina o dietilamina. Una sal particular es el TTM de amonio.

Una dosificación típica es de 2 a 20 mg/kg, administrada una o más veces al día o por infusión continua. El fármaco preferiblemente se administra por vía intravenosa. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular sometida a terapia.

Una composición farmacéutica que contiene el principio activo puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, polvos o gránulos dispersables, parches transdérmicos o transmucosa, cremas, pomadas o emulsiones.

30 La composición farmacéutica puede estar en forma de una solución o suspensión acuosa o no acuosa (p. ej. oleaginosa) inyectable estéril. La preparación inyectable estéril también puede ser en una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, solución tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, tienen uso en la preparación de productos inyectables ácidos grasos tales como el ácido oleico. Las suspensiones se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado en otra parte.

40 Las suspensiones acuosas contienen el principio activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como un polioxietileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietilénico. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes de sabor, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

55 Las suspensiones no acuosas (p. ej., aceitosas) se pueden formular por suspensión del principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Estas composiciones se pueden conservar por adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa por la adición de agua, proporcionan el principio activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietilénico.

El principio activo también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para el suministro tópico, se pueden usar parches transdérmicos y transmucosa, cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones. Para el suministro sublingual, se pueden usar formulaciones de comprimido de disolución rápida, así como una serie de presentaciones descritas antes. Para la administración oral, el fármaco se puede administrar como comprimidos, cápsulas o líquidos.

Los siguientes estudios proporcionan pruebas en las que se basan la presente invención.

Estudio 1

Se anestesiaron ratas macho (300 g) y se conectaron con una vía venosa para la administración de fármaco. Los animales se pusieron en un carro metabólico y se dejó que se recuperaran de la anestesia. Después de 2 h, se administró TTM por vía i.v. cada hora en dosis crecientes (2, 5, 10 y 20 mg/kg). Se siguieron continuamente el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono durante la duración del experimento. El TTM inducía una disminución clara del consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono con 10 y 20 mg/kg (figura 1), comparado con los animales de control (simulado) en los tiempos correspondientes que recibían solo vehículo (disolución salina).

Estudio 2

Los animales se anestesiaron y conectaron como antes. Con anestesia continua, se administró TTM cada 20 min en dosis crecientes (0,2, 2 y 20 mg/kg). Se midió la temperatura central al principio del experimento (es decir, antes de la administración de TTM) y 20 min después de la última dosis del fármaco (20 mg/kg). Se introdujo una disminución de la temperatura central mediante el TTM (figura 2), comparado con los animales que recibían vehículo (disolución salina).

Estudio 3

Los animales recibieron una vía venosa para la administración de fármaco, bajo anestesia. Se indujo endotoxemia (que normalmente produce un aumento de la temperatura central) por administración intravenosa de lipopolisacárido (20 mg/kg, *Klebsiella pneumoniae*). Se administró TTM o vehículo 1 h después del inicio de la endotoxemia (figura 3, protocolo). La administración de TTM anuló la respuesta hipertérmica a la endotoxina observada en los animales de control e indujo hipertermia significativa con la dosis más alta (20 mg/kg) (figura 4).

REIVINDICACIONES

- 1.- Tetratiomolibdato (TTM), para usar en terapia de lesión por isquemia-reperfusión, en donde la lesión es del corazón.
- 5 2.- TTM que está en forma de una solución o suspensión acuosa o no acuosa inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, para usar según la reivindicación 1.
- 3.- TTM para usar según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el sujeto de la terapia se somete a cirugía de derivación de la arteria coronaria.
- 4.- TTM para usar según la reivindicación 1, en donde el sujeto de la terapia se somete a cirugía a corazón abierto.
- 10 5.- TTM para usar según la reivindicación 1, en donde el sujeto de la terapia se somete a revascularización después de trombosis coronaria.
- 6.- TTM para usar según cualquier reivindicación precedente, en donde el sujeto de la terapia está en cuidados intensivos.
- 7.- TTM para usar según la reivindicación 1, para administración intravenosa.
- 15 8.- TTM para usar según cualquier reivindicación precedente, para administrar por infusión continua con una dosificación de 2 a 20 mg/kg.

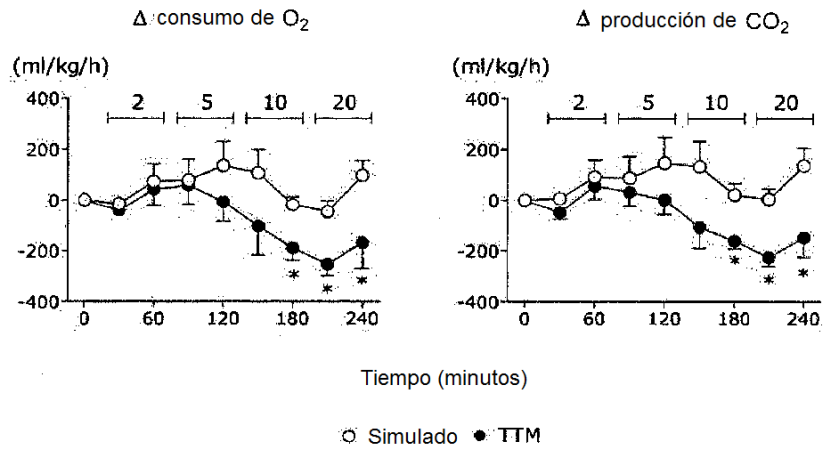


Fig. 1

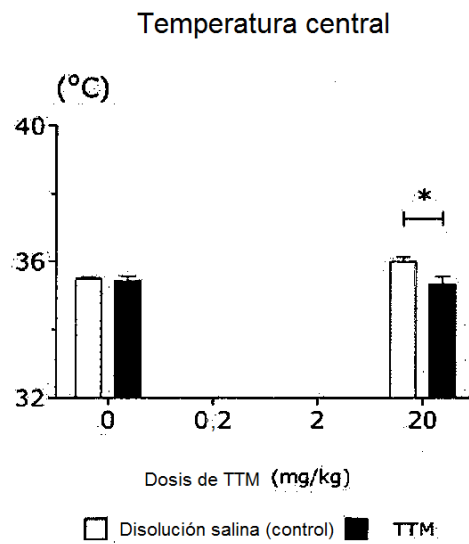


Fig. 2

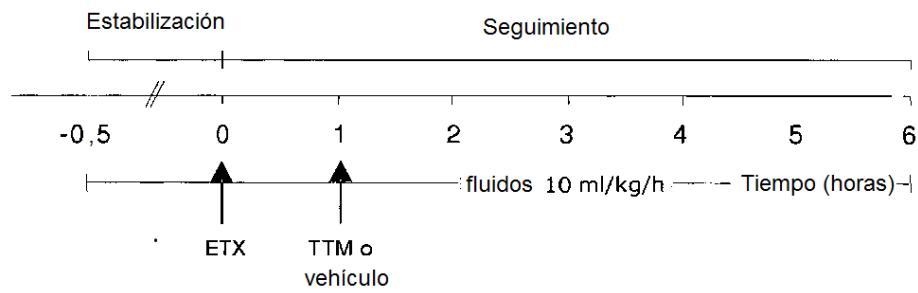


Fig. 3

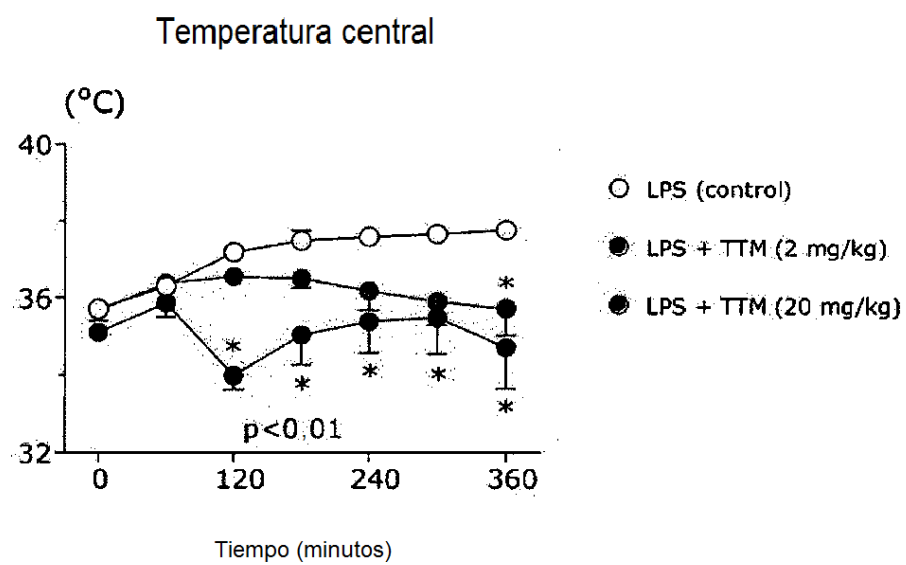


Fig. 4