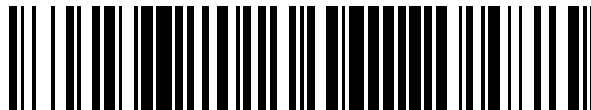


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 437**

51 Int. Cl.:

C07C 235/08 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2011 E 11743536 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2603486**

54 Título: **Docosahexaenoato de pantenilo y su utilización para el tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

11.08.2010 FR 1056560

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

16.03.2015

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**LANTOINE-ADAM, FRÉDÉRIQUE;
LETIENNE, ROBERT y
DUPONT-PASSELAIGUE, ELISABETH**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 531 437 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

Docosahexaenoato de pantenilo y su utilización para el tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

5 La presente invención se refiere a un monoéster de ácido docosahexaenoico (DHA) con pantenol que presenta unas propiedades particulares, particularmente como un fármaco en el tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

10 Los ácidos grasos poliinsaturados de la serie Omega-3, en particular el ácido docosahexaenoico, son conocidos por su utilización potencial en el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares y la modulación de los factores de riesgo correspondientes. En particular, son conocidos en el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertensión. Los ensayos clínicos realizados con formulaciones que contienen una concentración elevada de éster etílico de DHA en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio muestran su efectividad disminuyendo la mortalidad, en particular la muerte súbita. Estos resultados son atribuidos en parte a un efecto estabilizador sobre las membranas celulares de los cardiomiocitos ventriculares, que previene la aparición de la arritmia maligna en presencia de miocitos isquémicos entre pacientes que hayan sufrido un infarto o en modelos experimentales que reproducen dichas condiciones.

20 Además, es conocido según la solicitud de patente WO 2004/047835 que los esteres etílicos de DHA pueden usarse para prevenir la fibrilación auricular.

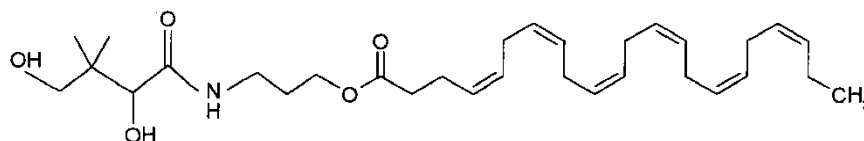
El documento GB 1170132 describe di- o triésteres de ácidos más cortos con pantotenol y sus utilidades farmacéuticas.

25 Además, el documento WO 2007/147899 describe la preparación y la utilización de ciertos ésteres de DHA, en particular los efectos farmacéuticos de un éster de DHA particular, el docosahexaenoato piridin-3-ilmetílico (éster de DHA de alcohol nicotinílico).

30 Sin embargo, los presentes inventores descubrieron que, de manera sorprendente, un monoéster particular de DHA con pantenol posee unas propiedades particularmente ventajosas en el contexto del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

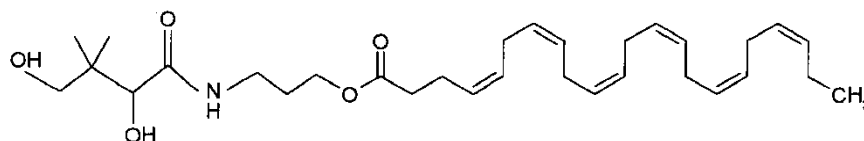
35 El pantenol es el análogo de alcohol de ácido pantoténico, más comúnmente conocido como vitamina B5. En el cuerpo, el pantenol es transformado en ácido pantoténico que se convierte a continuación en una gran parte del compuesto "coenzima A," que es de interés particular en el metabolismo celular. En realidad, interviene en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. El pantenol participa asimismo en la formación de acetilcolina y esteroides de la glándula adrenal. Interviene asimismo en la desintoxicación de cuerpos extraños y en la resistencia contra infecciones.

40 De manera sorprendente, los inventores han descubierto que la administración en cerdos del docosahexaenoato de pantenilo de la fórmula siguiente:



45 hace posible un aumento significativo en la duración del periodo refractario auricular (ver ejemplo 2 de la presente solicitud) en comparación con otros ésteres de DHA y en particular comparado con el diéster de pantenol y DHA.

50 La presente invención se refiere asimismo al éster de ácido docosahexaenoico con pantenol, o docosahexaenoato de pantenilo, de la siguiente fórmula:



55 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereoisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, incluyendo una mezcla racémica.

En otras palabras, la presente invención se refiere a (2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanamido)propil-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoato o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereoisómero del mismo, o

una mezcla de los mismos, incluyendo una mezcla racémica.

En la presente invención, el término "enantiómeros" se refiere a compuestos de isómero óptico que presentan unas fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en su configuración espacial y que son imágenes especulares de cada uno entre sí no superponibles. El término "diastereoisómeros" se refiere a isómeros ópticos que no son imágenes especulares el uno del otro. En el contexto de la presente invención, una "mezcla racémica" es una mezcla con proporciones iguales de enantiómeros levógiros y dextrógiros de una molécula quiral.

En la presente invención, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es en general, segura, no tóxica, ni biológicamente ni de otro modo no deseable y que es aceptable para un uso veterinario así como también para un uso en productos farmacéuticos humanos.

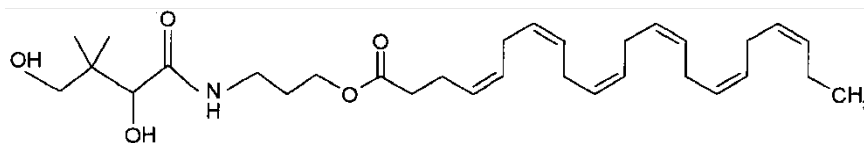
El término "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que presentan la actividad farmacológicamente deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen:

- (1) sales de adición de ácido formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etan-sulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético, ácido trifluoracético y similares; o
- (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino térreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido clorhídrico, ácido trifluoracético, ácido dibenzoil-L-tartárico y ácido fosfórico.

Debe comprenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en la presente memoria, así como sales de adición de ácido.

En una forma de realización particular, el éster de la invención es el docosahexaenoato de pantenilo, o "éster de DHA de D-pantenol," de la siguiente fórmula A:



o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereoisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, incluyendo una mezcla racémica.

Un procedimiento para sintetizar este compuesto particular se propone en el Ejemplo 1 de la presente solicitud.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar el éster pantenol de la presente invención, mediante esterificación de ácido docohexanoico con pantenol, por ejemplo con D-pantenol, que comprende las siguientes etapas:

- a) protección selectiva de dos grupos funcionales OH de pantenol, en particular D-pantenol, mediante un grupo O-protector, ventajosamente mediante trimetilclorosilano,
- b) esterificación del grupo funcional no protegido OH mediante DHA en presencia de 1-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol y N,N-dimetilpiridin-4-amina,
- c) desprotección de los dos grupos funcionales protegidos OH.

La desprotección de la etapa c) es bien conocida por los expertos en la materia, y puede llevarse a cabo, por

ejemplo, en metanol y ácido p-toluensulfónico cuando el grupo O-protector es el trimetilclorosilano.

En el contexto de la presente invención, el término "grupo O-protector" se refiere a cualquier sustituyente que protege el grupo hidroxilo contra reacciones indeseables durante la preparación del monoéster, tal como los grupos O-protectores descritos en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York (1981)) and Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 a 8 (J. Wiley & Sons, 1971 a 1996).

La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que comprende el éster de DHA con pantenol de la presente invención, por ejemplo, el éster de DHA D-pantenol de fórmula A de la presente invención, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para la administración en mamíferos, incluyendo seres humanos. La dosificación varía de acuerdo con el tratamiento y la enfermedad en cuestión. Estas composiciones son preparadas de tal manera que son administradas por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal. En este caso, el principio activo puede administrarse en forma de dosis única, en mezcla con excipientes farmacéuticamente tradicionales, en animales o en seres humanos. Las formas de administración apropiadas de dosis única incluyen, formas de vía oral tales como comprimidos, capsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones orales o suspensiones, formas de administración sublingual y bucal, formas de administración subcutánea, tópica, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y formas de administración rectal.

Cuando una composición sólida es preparada en forma de comprimido, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábica, sílice o análogos. Los comprimidos pueden estar recubiertos con sacarosa u otros materiales apropiados o pueden tratarse de modo tal que presenten una actividad retardada o prolongada y que liberen continuamente una cantidad predeterminada del principio activo.

Una preparación de cápsula de gelatina se obtiene mezclando el principio activo con un diluyente y vertiendo a continuación la mezcla obtenida en cápsulas de gelatina blanda o dura.

Una preparación en forma de jarabe o elixir puede contener el principio activo junto con un edulcorante, un antiséptico, además de un agente saborizante y un agente colorante apropiados.

Los polvos o gránulos que pueden dispersarse en agua pueden contener el principio activo en una mezcla con agentes de dispersión, agentes humectantes, o agentes de suspensión, así como con correctores del sabor o edulcorantes.

Los supositorios, que son preparados con aglutinantes que funden a temperatura rectal, tal como manteca de cacao o polietilenglicol, por ejemplo, son usados para la administración rectal.

Las suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones inyectables estériles que contienen agentes de dispersión farmacológicamente compatibles y/o agentes humectantes pueden usarse para la administración parenteral (intravenosa, intramuscular, etc.), intranasal o intraocular.

El principio activo puede formularse asimismo en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o más aditivos.

Ventajosamente, la composición farmacéutica de la presente invención está destinada a la administración por vía oral o intravenosa, ventajosamente por vía intravenosa en el caso del tratamiento posinfarto.

En este caso, la composición farmacéutica contiene ventajosamente un ácido graso de polioxietileno, tal como Solutol HS 15, y por lo menos un derivado fosfolípido tal como se ha descrito en la solicitud FR 0 955 612.

La composición farmacéutica de la presente invención puede incluir otros principios activos que pueden dar lugar a un efecto complementario o posiblemente sinérgico.

La presente invención se refiere asimismo a un éster de ácido docosahexaenoico de la presente invención, es decir, docosahexaenoato de pantenilo, y en particular docosahexaenoato de pantenilo de la fórmula A, o la composición farmacéutica de la presente invención para la utilización de la misma como un fármaco.

La presente invención se refiere asimismo al éster de ácido docosahexaenoico de la presente invención, es decir, docosahexaenoato de pantenilo, y en particular el docosahexaenoato de pantenilo de la fórmula A, o la composición farmacéutica de la presente invención para la utilización de la misma como un fármaco destinado a la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, ventajosamente seleccionadas de entre arritmia auricular y/o ventricular, taquicardia y/o fibrilación; para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades representadas por defectos en la conducción eléctrica en las células del miocardio; para la prevención y/o el tratamiento de múltiples factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, ventajosamente seleccionados de hipertrigliceridemia,

hipercolesterolemia, hipertensión, en particular hipertensión arterial, en particular hipertensión arterial refractaria, hiperlipidemia, dislipidemia, ventajosamente dislipidemia mixta, y/o hiperactividad del factor VII en la coagulación sanguínea; para el tratamiento y/o la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular derivada de arritmia auricular y/o ventricular, taquicardia, fibrilación y/o defectos en la conducción eléctrica por infarto de miocardio, ventajosamente muerte súbita; y/o para el tratamiento del posinfarto.

En otras palabras, la presente invención se refiere al éster de ácido docosahexaenoico de la presente invención, es decir, docosahexaenoato de pantenilo, y en particular el docosahexaenoato de pantenilo de la fórmula A, o la composición farmacéutica de la presente invención, para la utilización de la misma para prevenir y/o tratar las enfermedades mencionadas anteriormente.

Ventajosamente, la presente invención se refiere al éster de ácido docosahexaenoico de la presente invención, es decir, docosahexaenoato de pantenilo, en particular el docosahexaenoato de pantenilo de la fórmula A, o la composición farmacéutica de la presente invención, para su utilización como fármaco destinado a la prevención y/o al tratamiento de la fibrilación auricular.

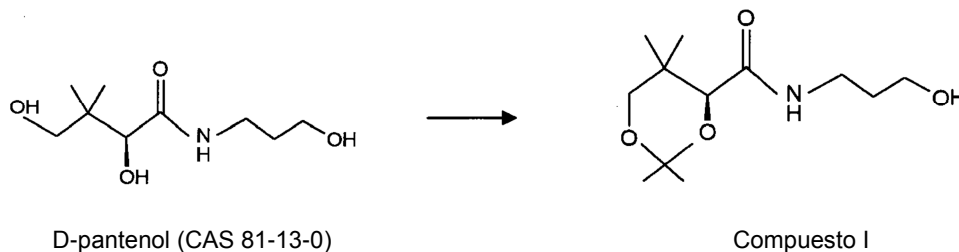
La invención se pondrá más claramente de manifiesto haciendo referencia a la figura y los ejemplos siguientes.

La figura 1 representa variaciones en periodos refractarios *in vivo* después de la administración de un vehículo, o éster etílico de DHA, versus el docosahexaenoato de pantenilo de la invención, el diéster de pantenol y DHA, y el diéster de isosorbida y DHA, de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 2 siguiente.

Los ejemplos siguientes son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo.

Ejemplo 1: Síntesis del docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A

1. Síntesis del compuesto intermedio I derivado de pantenol (protección de los grupos funcionales alcohol del lado izquierdo del pantenol)



Un frasco de tres cuellos de 2000 ml, purgado y mantenido bajo atmósfera de nitrógeno, se utilizó para sintetizar este compuesto.

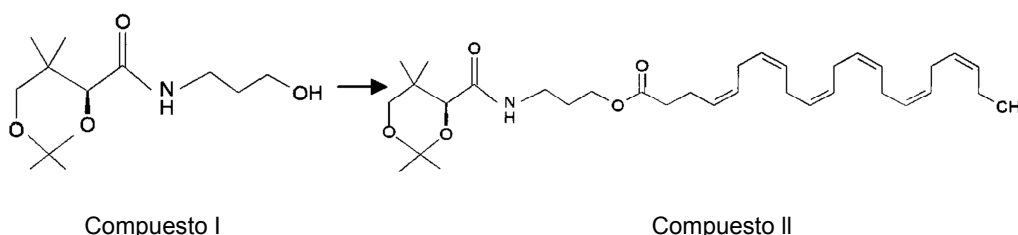
Se agregaron por goteo 120 ml de trimetilclorosilano (TMCS) con agitación a una temperatura de 10-15°C a una solución de (2R)-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetilbutanamida (D-pantenol, 100 g, 0,488 mol, 1,00 eq) en acetona (1 l).

La solución obtenida se agitó a continuación durante 3 horas a temperatura ambiente, y el pH de la solución se ajustó a 7 con trietilamina. La solución resultante se concentró a continuación bajo vacío, y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con una mezcla de éter de petróleo y acetona (5,5:1).

Se obtuvieron 65 g (54%) de (4R)-N-(3-hidroxipropil)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxan-4-carboxamida (compuesto I) en forma de un sólido blanco.

LC-MS del compuesto I: (ES, m/z):268 $[M+Na]^+$, 513 $[2M+Na]^+$

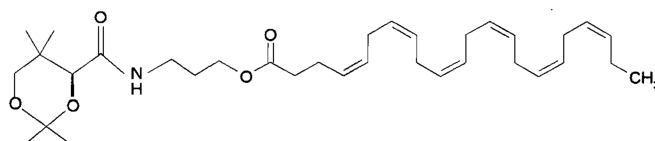
2. Síntesis del compuesto intermedio II = éster de DHA del compuesto I



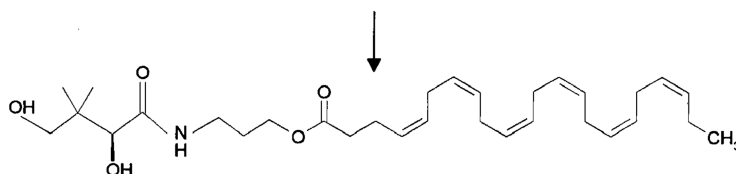
Para sintetizar este compuesto, se usó un frasco de tres cuellos de 1 l purgado y mantenido bajo atmósfera inerte de argón, en el cual se colocó una solución de ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoico (CAS 6217-54-5) (70 g, 0,213 mol, 1,00 eq), 1',1-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol (51,9 g, 0,320 mol, 1,50 eq), N,N-dimetilpiridin-4-amina (31,2 g, 0,256 mol, 1,2 eq) y (4R)-N-3-hidroxiopropil-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxan-4-carboxamida (compuesto I) (62,7 g, 0,256 mol, 1,20 eq) en diclorometano (600 ml).

La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó a continuación con 200 ml de diclorometano. La solución resultante se lavó a continuación con 2 x 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó por medio de una mezcla de éter de petróleo y acetona (40:1-20:1) para obtener 71,0 g (60%) de 3-[(4R)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxan-4-il]formamido}propil(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoato (compuesto II) en forma de un sólido incoloro.

3. Síntesis de docosahexaenoato de pantenilo de la invención (desprotección de los grupos funcionales alcohol)



Compuesto II



Compuesto de la fórmula A de la invención

Para sintetizar el compuesto de la invención, se usó un frasco de tres cuellos de 1 l purgado y mantenido bajo atmósfera inerte de argón, en el cual se colocó una solución de 3-[(4R)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxan-4-il]formamido}propil(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoato (compuesto II) (71 g, 0,128 mol, 1,00 eq) en metanol (710 ml) y ácido p-toluensulfónico (0,972 g, 5,12 mmol, 0,04 eq).

La solución resultante se agitó a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla obtenida se concentró bajo vacío. El residuo se colocó sobre una columna de gel de sílice con hexano:acetona (8:1-3:1).

Se obtuvieron 51,9 g (79%) de 3-[(2R)-2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanamido]propil(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoato (compuesto de fórmula A) en forma de un aceite amarillo.

LC-MS del compuesto de fórmula A: (ES, m/z): 516 $[M+H]^+$, 538 $[M+Na]^+$
 UPLC del compuesto de fórmula A:

- Columna: Waters X-bridge C18, 3,5 μ m, 2,1*50 mm
- Fase móvil B: metanol
- Fase móvil A: agua/0,05% de TFA
- Gradiente: desde 15% hasta 100% de B en 2,3 minutos, 100% B durante 1,2 minutos, desde 100% hasta 15% de B en 0,1 minutos, se detiene a continuación.
- Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

HPLC quiral del compuesto de fórmula A: ee%=98,1%

- Columna: Chiralpak IA, 0,46*25 cm, 5 μ m
- Fase móvil: hexano:etanol (96:4)
- Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

HRMN del compuesto de fórmula A: (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 0,92-0,99 (m, 9H), 1,83-1,90 (m, 2H), 2,07-2,09 (m, 2H), 2,39-2,4 (m, 4-H), 2,82-2,85 (m, 10H), 3,31-3,41 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 4,14-4,17 (t, J=6,0 Hz,

2H), 5,29-5,42 (m, 12H), 7,02 (s, 1H),

Ejemplo 2: Efecto del docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A de la invención sobre el periodo refractario en cerdos

5 El efecto beneficioso del docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A en la enfermedad cardiovascular se demostró mediante la medición del periodo refractario auricular debido a que es conocido que un aumento en la duración de este parámetro es un episodio importante para reducir el inicio y la perpetuación de arritmias, en particular la fibrilación auricular (Attuel *et al.*, 1982; Wijffels *et al.*, 1995)

10 El estudio se llevó a cabo en cerdos machos Landrace (20-25 kg). La anestesia se mantuvo con isoflurano (0,5-3% del volumen corriente del pulmón). Los números de respiraciones y el volumen corriente se ajustaron para mantener los gases sanguíneos dentro de los límites fisiológicos.

15 Se llevó a cabo una toracotomía lateral izquierda en el cuarto espacio intercostal y se abrió el pericardio. Se introdujeron unos catéteres rellenos con polietileno en la arteria torácica más próxima para medir la presión arterial durante el experimento y en la vena safena izquierda para administrar los productos activos o un vehículo de control.

20 Se registró continuamente un electrocardiograma auricular (ECG), con tres electrodos colocados y suturados en el epicardio y con el cuarto que servía como masa y que se colocó en los músculos torácicos. Por lo tanto, el ECG proporciona información sobre la actividad auricular. Dos electrodos bipolares se colocaron por lo tanto en la aurícula izquierda a un intervalo de 0,3 cm y se mantuvieron con anzuelos de pescar. Las estimulaciones eléctricas se llevaron a cabo mediante un estimulador (DS 8000, WPI).

25 Después de un periodo suficiente para que los animales se recuperasen de la operación (parámetros hemodinámicos y gases en sangre estables y normales), comenzó la determinación del periodo refractario para los animales tratados con el agente activo o con el vehículo de control.

30 Se inició una serie de estímulos continuos (S1) a un voltaje más bien bajo (0,1 V), que es insuficiente para estimular el corazón, y el voltaje se aumentó a continuación gradualmente mediante etapas de 0,1 V para encontrar el umbral de estimulación que hiciera posible seguir la frecuencia impuesta. La búsqueda de este umbral se llevó a cabo a cada frecuencia de estimulación.

35 Se usaron dos ciclos de longitudes básicas (BCL) de 400 ms y 500 ms. Una vez que se alcanzó el umbral, la estimulación S1 (serie de 10 estimulaciones) fue igual a dos veces el umbral del voltaje y el extraestímulo S2 fue igual a cuatro veces el umbral. Cada 10 S1, se inició un extraestímulo S2 durante el periodo refractario (es decir, 80 ms después del último S1, el periodo refractario debería en teoría durar por lo menos 100 ms), y luego, en cada 10 estímulos S1, se inició un extraestímulo del último S1 (incrementos de 5 en 5 ms) hasta que se indujo un latido.

40 El intervalo más largo sin una respuesta específica para S2 determinó el periodo refractario auricular (Wirth *et al.*, 2003).

45 El docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A se disolvió en acetamida de dimetilo (DMA) y Cremophor® ELP (30/70) diluido 1/4 en glucosa (5%). Opcionalmente, después del baño ultrasónico se agregó una solución al 5% de glucosa.

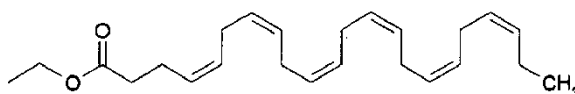
El docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A (cantidad: 10 + 10 mg/kg, n=4) se administró en forma de un bolo durante 1 minuto y se dejó difundir a continuación durante 40 minutos.

50 El vehículo está compuesto de acetamida de dimetilo (DMA) y Cremophor® ELP (30/70) diluido 1/4 en glucosa (5%).

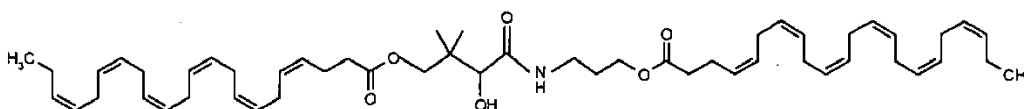
El vehículo se administró de la misma manera que el agente activo.

55 El diéster de pantenol, el diéster de isosorbida y el éster etílico se formularon y administraron de la misma manera que el docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A.

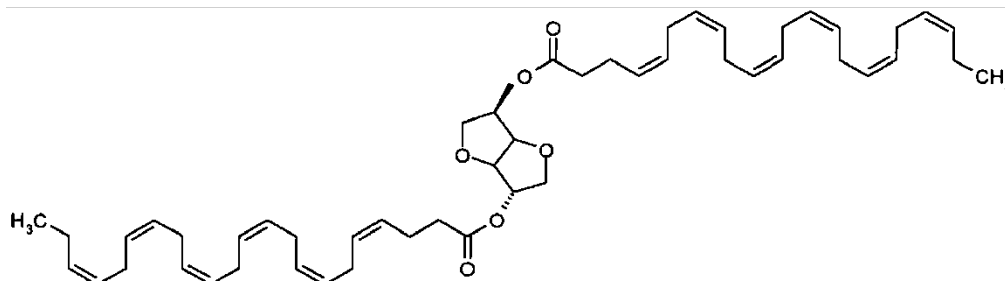
El éster etílico es el éster etílico de DHA de la siguiente fórmula:



60 El éster de pantenol presenta la siguiente fórmula:



El diéster de isosorbida presenta la siguiente fórmula:



5

Los resultados se presentan en la figura 1. Esta figura representa variaciones en los periodos refractarios *in vivo* después de la administración del vehículo versus el docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A de acuerdo con los protocolos descritos a continuación.

10

Los resultados presentados en la figura 1 muestran que el docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A aumenta significativamente los periodos refractarios auriculares (ARP) en los animales tratados. La administración intravenosa de 10 mg/kg + 10 mg/kg de docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A aumenta en realidad los ARP por 19 ± 2 ms ($n=4$, $p<0,001$), mientras que el placebo no tiene ningún efecto (-4 ± 3 ms, $n=10$, NS).

15

Además, de manera sorprendente, se ha apreciado que el docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A es significativamente más activo que el diéster de pantenol (a pesar de la presencia de dos moléculas de DHA por molécula de diéster), que subrayan la importancia del compuesto de la presente invención.

20

Por lo tanto, la administración del docosahexaenoato de pantenilo de fórmula A prolonga el período refractario auricular en los animales del modelo y puede por lo tanto ser utilizado para reducir la arritmia, por ejemplo la duración y/o la aparición de fibrilación auricular (Attuel *et al.*, 1982; Wijffels *et al.*, 1995).

Referencias

25

Attuel *et al.*, Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability, *Int J Cardiol.* 1982; 2(2): 179-97.

30

Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 a 8 (J. Wiley & Sons, 1971 a 1996).

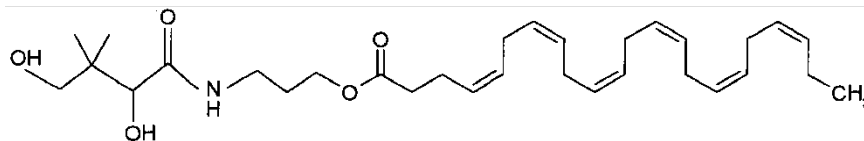
Wijffels *et al.*, Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995 Oct. 1; 92(7): 1954-68.

35

Wirth KJ *et al.*; Atrial effects of the novel K(+)-channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. *Cardiovasc Res.* 2003 Nov. 1; 60(2): 298-306.

REIVINDICACIONES

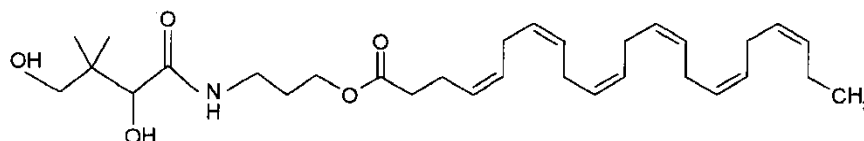
1. Éster de ácido docosahexaenoico con pantenol, de la fórmula siguiente:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereoisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, incluyendo una mezcla racémica.

10 2. Éster según la reivindicación 1, de la fórmula A siguiente:



15

3. Éster según la reivindicación 1 o 2, para la utilización del mismo como un fármaco.

4. Composición farmacéutica que comprende el éster según la reivindicación 1 o 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

5. Éster según la reivindicación 1 o 2 o composición según la reivindicación 4, para su utilización para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares seleccionadas de entre: arritmia auricular y/o ventricular, taquicardia y/o fibrilación; para prevenir y/o tratar enfermedades representadas por defectos en la conducción eléctrica en las células del miocardio; para prevenir y/o tratar factores de riesgo múltiples para una enfermedad cardiovascular seleccionados de entre: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensión, en particular hipertensión arterial refractaria, hiperlipidemia, dislipidemia, ventajosamente dislipidemia mixta; o para la prevención primaria o secundaria y/o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular derivada de arritmia auricular y/o ventricular, taquicardia, fibrilación y/o defectos en la conducción eléctrica inducidos por infarto de miocardio, ventajosamente muerte súbita y tratamiento posinfarto.

25

6. Éster según la reivindicación 5, para la utilización del mismo para prevenir y/o tratar la fibrilación auricular.

30

7. Método para preparar el éster según la reivindicación 1 o 2, que comprende las etapas siguientes:

- a) proteger selectivamente los dos grupos funcionales OH de pantenol o de D-pantenol mediante un grupo O-protector, ventajosamente mediante trimetilclorosilano,
- b) esterificar el grupo funcional OH no protegido mediante DHA en presencia de 1-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol y N,N-dimetilpiridin-4-amina,
- c) desproteger los dos grupos funcionales OH protegidos.

35

40

Figura 1

