

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 291**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2004** **E 12175765 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015** **EP 2517728**

54 Título: **Medoxomilo de olmesartán para prevención o tratamiento de enfermedades oculares angiogénicas**

30 Prioridad:

15.04.2003 JP 2003109918

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

08.05.2015

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihombashi-honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

YOKOYAMA, TOMIHISA y
INOUE, TATSUYA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 535 291 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

Medoxomilo de olmesartán para prevención o tratamiento de enfermedades oculares angiogénicas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades angiogénicas intraoculares que comprenden un receptor de angiotensina II como su ingrediente activo.

Técnica anterior

10 Los antagonistas del receptor de angiotensina II se usan como agentes terapéuticos de enfermedades circulatorias que incluyen enfermedades del corazón tales como hipertrofia cardiaca, fallo cardiaco o infarto de miocardio, apoplejía cerebral o nefritis, así como hipertensión y se piensa que su mecanismo de acción es el resultado de inhibir unión de angiotensina II, que tiene acción vasoconstrictora potente, a receptores de angiotensina II.

15 Las acciones de los antagonistas de receptor de angiotensina II sobre enfermedades angiogénicas intraoculares se sabe que implican cambios que aumentan antagonistas de receptores de angiotensina II en electrocardiogramas en un modelo animal de diabetes (véase, por ejemplo, Diabetologia, 44, 883-888, 2001) y suprimen neovascularización de la retina en un modelo animal de retinopatía proliferativa (véase, por ejemplo, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 42, 429-432, 2001). Además, se sabe que los compuestos que tienen acción antagonista de angiotensina II son efectivos en la prevención o tratamiento de retinopatía simple y de retinopatía pre-proliferativa, que son estados morbosos inicial e intermedio de retinopatía diabética (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) N.º: 2001-10975). Sin embargo, no se sabe convencionalmente que los compuestos que tienen acción antagonista de angiotensina II son efectivos en la prevención o tratamiento de enfermedades angiogénicas intraoculares tales como retinopatía proliferativa, que tiene lugar en la fase tardía de retinopatía diabética u oclusión venosa retiniana. Además, se considera que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) juega un papel importante como un factor regulador de neovascularización en enfermedades angiogénicas intraoculares (Molecular Medicine, 35, 1252-1260, 1998; Journal of Cellular Physiology, 184, 301-310, 2000).

Divulgación de la invención

25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un medicamento útil para la prevención o el tratamiento de isquemia retiniana. Como un resultado de investigación extensa para lograr el objeto descrito anteriormente, los autores de la presente invención han encontrado que un antagonista de receptor de angiotensina II es altamente efectivo en la prevención o tratamiento de enfermedades angiogénicas intraoculares tales como retinopatía proliferativa u oclusión venosa retiniana. La presente invención se completó en base a estos hallazgos descritos anteriormente.

30 Específicamente, la presente invención proporciona un medicamento que comprende 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, como su ingrediente activo, para usar en la prevención o tratamiento de una enfermedad angiogénica intraocular que es retinopatía proliferativa, oclusión venosa retiniana, oclusión venosa arterial o degeneración macular relacionada con la edad, por administración oral.

35 En otro aspecto, se proporciona por la presente invención el uso de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, en la elaboración de un medicamento para la prevención o para el tratamiento de una enfermedad angiogénica intraocular que es retinopatía proliferativa, oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana o degeneración macular relacionada con la edad, por administración oral.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

40 En la presente invención, un antagonista de receptor de angiotensina II se refiere a una sustancia capaz de inhibir competitivamente o no competitivamente la unión de angiotensina II a un receptor de angiotensina II. Si una cierta sustancia tiene o no acción antagonista de receptor de angiotensina II se puede confirmar fácilmente por una persona experta en la técnica de acuerdo con, por ejemplo, el procedimiento descrito en la memoria de la Patente de los EE.UU. N.º: 5.616.599.

45 El antagonista de receptor de angiotensina II usado en el medicamento de la presente invención es un éster farmacológicamente aceptable, específicamente el éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxílico. Se conoce ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxílico y se puede obtener fácilmente por el procedimiento descrito en, por ejemplo, Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) N.º: Hei 5-78328 (Patente de los EE.UU. N.º: 5.616.599).

50 El medicamento de la presente invención se puede usar para la prevención o tratamiento de enfermedades intraoculares angiogénicas. En la presente solicitud, el término "prevención o tratamiento" incluye la mejora o cura de

enfermedades, así como la supresión del progreso o la inhibición de la aparición de enfermedades y la prevención de su recurrencia. El término "prevención o tratamiento" no debería interpretarse de una manera limitante, sino que se debería interpretar en el sentido más amplio para todos los significados para los que se usa.

5 Enfermedades angiogénicas intraoculares son las enfermedades que presentan patología que consiste principalmente en neovascularización dentro del ojo, que incluyen, por ejemplo, retinopatía proliferativa, oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana o degeneración macular relacionada con la edad. La retinopatía proliferativa es una forma de retinopatía diabética y se define como que es un estado morbooso que sigue a una fase morboosa temprana en forma de retinopatía simple y un estado morbooso intermedio en forma de retinopatía pre-proliferativa (Diabetes, 42, 409-410 (1999)). Ello se puede clasificar claramente por médicos expertos. Además, el término "retinopatía proliferativa" incluye la serie completa de fases morbosas que conducen a desprendimiento de retina debido a neovascularización dentro de la retina en general.

10 El medicamento de la presente invención debe administrarse oralmente. Como formas de dosificación adecuadas para administración oral, se pueden enumerar polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas, pero no se restringen a estas formas. Uno o dos o más tipos de aditivos de preparación pueden usarse cuando se preparan las formas de dosificación.

15 Como aditivos de preparación, por ejemplo, pueden listarse excipientes (por ejemplo, pueden listarse excipientes orgánicos que incluyen derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón o dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábica; dextrano; o pululano; o excipientes inorgánicos que incluyen derivados de silicato tales como ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio o aluminosilicato de magnesio; fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; o sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, pueden listarse ácido esteárico o sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco, ceras tales como cera de abejas o cera de espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; laurilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico o hidrato silícico; o los derivados de almidón descritos anteriormente), aglutinantes (por ejemplo, se pueden listar hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol), disgregantes (por ejemplo, se pueden listar derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada internamente poco sustituidas; o derivados de almidón/celulosa químicamente modificados tales como carboximetilalmidón, carboximetilalmidón de sodio, o polivinilpirrolidona que forma puentes; o los derivados de almidón descritos anteriormente), emulsionantes (por ejemplo, arcillas coloidales tales como bentonita o veegum; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio; tensioactivos aniónicos tales como sulfato de lauril sodio o estearato de calcio; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; o tensioactivos no iónicos tales como éter alquílico de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán o ésteres de sacarosa de ácidos grasos), estabilizantes (por ejemplo, pueden listarse ésteres de paraoxibenzoato tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o feniltilalcohol; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol o cresol; timerosal; ácido dehidroacético; o ácido sórbico), correctores del gusto y del olor (por ejemplo, pueden listarse edulcorantes, condimentos o fragancias amargos usados comúnmente) o diluyentes, pero no están restringidos a estos aditivos.

20 Aunque la dosificación del medicamento de la presente invención puede seleccionarse de una manera adecuada dependiendo de diversos factores tales como vías de administración, tipos de ingredientes activos, edad de los pacientes, peso corporal o síntoma, propósitos de la prevención o tratamiento, una dosificación diaria de adultos que puede administrarse como el peso del antagonista del receptor de la angiotensina II está en general dentro del intervalo de 0,001 a 1.000 mg y preferentemente de 0,1 a 500 mg.

45 Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación en más detalle por los ejemplos y ejemplos de preparación, pero el alcance de la presente invención no debería limitarse a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

50 Se alojaron ratones C57BL/6 de siete días de edad durante 5 días FP0410epdivxl con su madre en condiciones de oxígeno aproximadamente al 75 %. Subsiguientemente, los animales se alojaron durante otros cinco días antes de volver al aire ordinario. Mientras se alojaban en condiciones de aire, los animales se administraron con un compuesto de prueba una vez al día. Tras la finalización de la administración, los animales se sacrificaron por dislocación de la vértebra cervical seguida por excisión de los globos oculares. Los globos oculares se fijaron en formalina neutra. Después de preparar especímenes planos de la retina, el endotelio vascular se tiñó por tinción de ADPasa (Lutty, et al., Arch. Ophthalmol. 1992; 100: 267). Después de tinción, la retinopatía se puntuó en un estudio ciego y la retinopatía se valoró para cada una de las 12 secciones retinianas obtenidas dividiendo la circunferencia completa de la retina en 12 secciones iguales que se centran aproximadamente en la papila del nervio óptico. Se hicieron valoraciones puntuando bien la presencia de retinopatía (puntuación: 1) o bien la ausencia de retinopatía (puntuación: 0) y determinando la puntuación de retinopatía para cada espécimen en base a la puntuación total de las 12 secciones. La puntuación de

5 cada compuesto de prueba se calculó como un porcentaje en base a asignar un valor del 100 % para la puntuación que sigue a administración de disolvente. Los compuestos de ensayo consistieron en 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (en adelante, indicado como "Compuesto A") para el medicamento de la presente invención, cardesartán cilexetilo y losartán.

Tabla 1

Compuesto de prueba	Dosificación (mg/kg)	Retinopatía (%)	Valor de p
Control (disolvente)		100	
Compuesto A	1	57 ± 13	p < 0,01
	3	40 ± 9	p < 0,001
	10	31 ± 7	p < 0,001
	30	32 ± 11	p < 0,001
Candesartán cilexetilo	1	84 ± 14	n.s.
	3	70 ± 12	n.s.
	10	56 ± 11	p < 0,05
	30	58 ± 11	p < 0,05
Losartán	3	90 ± 11	n.s.
	10	54 ± 10	p < 0,001
	30	42 ± 9	p < 0,001
	100	40 ± 11	p < 0,001
n = 9 a 16			
n.s. indica "no significativo" y se refiere a la ausencia de significancia estadística.			

Ejemplo 2

10 Se usaron en este ensayo conejos blancos Nueva Zelanda machos. Los animales se anestesiaron administrando cantidades adecuadas de Ketoral (marca comercial registrada) 50 y Celactal (marca comercial registrada) de animales. Además, los ojos se anestesiaron tópicamente por goteo de solución oftálmica de Benoxil (marca comercial registrada) al 0,4 %. El procedimiento se llevó a cabo básicamente de acuerdo con el procedimiento de Ziche, et al. (J. Clin. Invest. 1997 99: 2625-2634) y consistió en crear un bolsillo en el centro de la córnea con una cuchilla de afeitar e insertar una pella de hydron conteniendo VEGF producida por adelantado dentro del bolsillo. Una solución del compuesto de ensayo se administró una vez al día durante una semana. La neovascularización corneal se fotografió en el día después de la administración del compuesto de prueba. La neovascularización se evaluó usando la densidad y la longitud de los vasos recién formados como un índice. A saber, la densidad de la neovascularización se evaluó desde 0 hasta 5 haciendo referencia a las fotografías estándar que corresponden a cada puntuación. La longitud de neovascularización se calculó midiendo la longitud (mm) de vasos que se extienden uniformemente desde el limbo corneal hacia la pella en base a una barra de escala en la fotografía. El valor obtenido multiplicando la puntuación de densidad de neovascularización por la longitud de neo-vascularización (mm) se usó para indicar actividad angiogénica (AA).

Tabla 2

Compuesto de prueba	Dosificación (mg/kg)	Retinopatía (%)	Valor de p
Control (disolvente)		0,72 ± 0,51	
Compuesto A	10	0,14 ± 0,11	p < 0,05
n = 3			

Ejemplo de preparación 1 – cápsula

Compuesto A	20,0 mg
Lactosa	158,7 mg
Almidón de maíz	70,0 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Total	250 mg

Polvos de la fórmula anterior se mezclaron y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 60 seguido por cargar el polvo en una cápsula del número 3 de 250 mg para preparar la cápsula.

5 Ejemplo de preparación 2 – comprimido

Compuesto A	20,0 mg
Lactosa	154,0 mg
Almidón de maíz	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Total	200 mg

Los polvos de la fórmula anterior se mezclaron y comprimieron con una máquina de formación de comprimidos para preparar el comprimido que contiene 200 mg por comprimido. El comprimido puede estar revestido de azúcar, si es necesario.

10 Aplicabilidad Industrial

El medicamento de la presente invención que comprende un antagonista del receptor de la angiotensina II como su ingrediente activo es útil para la prevención o tratamiento de una enfermedad angiogénica intraocular que es retinopatía proliferativa, oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana o degeneración macular relacionada con la edad, por administración oral.

15

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, como su ingrediente activo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad angiogénica intraocular que es retinopatía proliferativa, oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana o degeneración macular relacionada con la edad, por administración oral.
2. El uso de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad angiogénica intraocular que es retinopatía proliferativa, oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana o degeneración macular relacionada con la edad, por administración oral.