

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 397**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2008 E 08804032 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2185183**

54 Título: **Uso de péptidos natriuréticos para el tratamiento de síndromes de angioedema**

30 Prioridad:

11.09.2007 EP 07116164

08.01.2008 EP 08100213

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

28.06.2016

73 Titular/es:

CARDIOPEP PHARMA GMBH (100.0%)

Feodor-Lynen-Strasse 23

30625 Hannover, DE

72 Inventor/es:

FORSSMANN, WOLF-GEORG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 575 397 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 péptidos natriuréticos para el tratamiento de síndromes de angioedema

La presente descripción se refiere al uso de urodilatina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del angioedema.

5 Los péptidos natriuréticos son una familia de péptidos relacionados que regulan el balance de sal y agua en el cuerpo. Estos péptidos se originan en distintos tejidos, tienen ligeras variaciones en su secuencia de aminoácidos y en su capacidad para inducir la natriuresis y la diuresis en el riñón. Se conocen 4 miembros en el cuerpo humano: el péptido natriurético auricular (PNA), el péptido natriurético cerebral (PNC), péptido natriurético de tipo C (CPN) y urodilatina (URO o ularitida). Aunque el PNA y el PCN se distribuyen en el corazón y el cerebro, el CPN se libera del
10 cerebro y de las células endoteliales y la urodilatina del riñón. Estos péptidos son parte de un sistema hormonal que mantiene un balance fino del volumen de agua y de sangre y de la presión corporal. La urodilatina, que secretan de forma directa las células renales, es una de las hormonas responsable de la inhibición de la reabsorción de agua y de Na⁺ en el túbulo colector del riñón. La urodilatina también es conocida por sus capacidades protectoras del corazón y se ha estudiado para su uso en el tratamiento de la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca congestiva (documento US 5.571.789; documento US 6.831.064; Elsner y col., Am. Heart J. 1995, 129(4): 766-773; Forssmann y col., Clinical Pharmacology and Therapeutics 1998, 64(3): 322-330); Kentsch y col., Eur. J. Clin. Invest. 1992, 22(10): 662-669; Kentsch y col., Eur. J. Clin. Invest. 1995, 25(4): 281-283).

Además los péptidos natriuréticos inhibidores de la ECA y los bloqueantes del receptor de angiotensina II se utilizan como fármacos terapéuticos en pacientes con hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva. Pero, con frecuencia un efecto secundario poco reconocido de los inhibidores de la ECA así como de los antagonistas del receptor de angiotensina II es el desarrollo de angioedema. Este es un efecto secundario particularmente importante a tener en cuenta debido a que puede tener peligro para la vida si no se trata de forma apropiada. El término angioedema se utiliza para describir una hinchazón abrupta y transitoria de la piel, las membranas mucosas incluyendo las áreas respiratorias superiores y orofaríngeas. Aunque se puede producir en cualquier parte del cuerpo, implica de forma
25 más frecuente a la cabeza, el cuello, los labios, la boca, la lengua, la laringe, la faringe y las áreas de la subglotis y rara vez está acompañada de urticaria. Se ha demostrado que los niveles de bradicinina aumentaron 12 veces durante los ataques de angioedema agudo (hereditario o adquirido). Los inhibidores de ECA extienden el efecto vasodilatador de la bradicinina debido a la inhibición de su degradación (Flattery y Sica, Prog. Cardiovasc. Nurs. 2007, 22(1): 47-51; Sica, J. Clin. Hypertens. 2004, 6(7): 410-416; Campbell, Hypertension, 2003, 41: 383-389; Hedner y col., Br. Med. J., 1992, 304:941-946; Cupido y Rayner, S. Afr. Med. J., 2007, 97(4): 244-245).

El Centro de Control de Fármacos Suizo (SANZ: siglas del inglés *Swiss Drug Monitoring Center*) comunicó 98 casos de angioedema inducido por fármaco, 94 casos de inducido por inhibidor de ECA y 4 casos de angioedema inducido por antagonista del receptor de angiotensina II. 28 de estos casos se clasificaron como graves y en tres pacientes incluso se necesitó intubación. La presencia del angioedema varió desde unos pocos días a varios meses. En un caso se registró una latencia de 8 años, lo que demuestra que este tipo de reacción farmacológica adversa es de hecho difícil de detectar. Durante la administración de inhibidores de ECA el edema pudo repetirse hasta 20 veces. Los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARB) también son capaces de introducir angioedema, pero el curso es habitualmente más leve (Schuster y col., Schweiz. Med. Wochenschr., 1999, 129(9): 362-369). Esto podría deberse al hecho de que los ARB inhiben la hiperpermeabilidad vascular inducida por VEGF (Sano y col., Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol., 2006, 26: 2673-2680), pero aumentan el angioedema inducido por bradicinina.

Además de los inhibidores de ECA y los antagonistas del receptor de angiotensina II, también existen comunicaciones sobre otros mecanismos para el angioedema inducido por fármacos. Entre ellos están los inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como la Aspirina (inhibidor de COX-1) y rofecoxib (COX-2), que son conocidos por inducir asma, urticaria y angioedema. El angioedema inducido por la aspirina es una hipersensibilidad relacionada con la aspirina que a menudo está asociada con el asma intolerante a la aspirina, que provoca sobreproducción crónica de cisteinil leucotrienos. El ketoprofeno, otro analgésico no opioide, inhibe las prostaglandinas y por lo tanto la producción de ciclooxigenasa, también es conocido por inducir asma, urticaria y angioedema con peligro para la vida (Kim y col., Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., 2006, 6(4): 266-270; Marshall, Ann. Pharmacother., 2005, 39(5): 944-908; Grzelewska-Rzymowska y col., Allergol. Immunopathol. (Madrid), 1988, 16(5):305-308; Higashi y col., Allergy Clin. Immunol., 2002, 110(4): 666-667; Asero, Ann. Allergy Asthma Immunol., 2006, 37(2): 187-189; Frith y col., Lancet, 1978, 14(2): 847-888).

Los angioedemas hereditarios y adquiridos también pueden ser el resultado de una deficiencia del inhibidor del primer componente del complemento (C1)- o proteasa plasmática. El papel más obvio del inhibidor de C1 es la prevención de la permeabilidad vascular excesiva, en donde la bradicinina es una pieza clave. La carencia de esta enzima conduce al angioedema subcutáneo y de la submucosa recurrente. La deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 adquirida se ha observado en asociación con trastornos linfoproliferativos, malignidad, enfermedades autoinmunitarias e infecciones (Davis, Immunol. Allergy Clin. North Am., 2006, 26(4): 633-651; Agostoni y Cicardi, Medicine (Baltimore), 1992, 71(4): 206-215; Longhurst y col., Clin. Exp. Immunol., 2006, 147: 11-17).

El documento WO8806596 A1 desvela el uso de un fragmento del péptido natriurético urodilatina para la preparación de medicamentos para el tratamiento del edema generalizado, el edema pulmonar, el edema cerebral, el linfedema primario y secundario, entre otros.

5 El angioedema es un problema clínico subestimado, debido a que muchos casos son reacciones no alérgicas tales como el angioedema inducido por bradicinina provocado por defectos genéticos o por inhibidores de ECA. Algunos angioedemas que se manifiestan en la laringe tienen peligro para la vida. La gran mayoría de los angioedemas está provocada por inhibidores de ECA que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Hasta ahora los inhibidores de ECA y los antagonistas de la angiotensina II son los fármacos de elección para los pacientes asociados con enfermedades cardiovasculares, que constituyen la causa principal de muerte en los Estados Unidos
10 independientemente del género y del grupo étnico. Entre estas enfermedades, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es de una prevalencia en particular elevada. Esta afección que tiene peligro para la vida está acompañada de un gran impacto financiero. Hasta ahora, los inhibidores de ECA y los antagonistas de la angiotensina II se han utilizado para contrarrestar esta amenaza de forma más o menos satisfactoria. Ambos grupos de inhibidores son conocidos por inducir todavía otra amenaza, el angioedema, los inhibidores de ECA más que los antagonistas de
15 AII. El angioedema puede conducir a la rápida hinchazón de la piel, la mucosa y el tejido de la submucosa y se vuelve peligroso para la vida siempre que se produce obstrucción de las vías aéreas y asfixia.

Por lo tanto, hay una nueva fuerte necesidad para proporcionar procedimientos nuevos y más eficaces para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sin los efectos secundarios negativos del angioedema.

Este problema se soluciona mediante la urodilatina de la presente invención.

20 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar, urodilatina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del angioedema. La presente invención representa un procedimiento de la invención nuevo para el tratamiento del angioedema en pacientes que padecen este síndrome de distintas etiologías. Este procedimiento está sustanciado mediante la aplicación por vía intravenosa de una concentración adecuadamente eficaz de urodilatina (ularitida) para el edema de aparición aguda. La infusión puede ser continua durante por lo menos 24
25 horas. El procedimiento de tratamiento implica que se puede utilizar en casos especiales una infusión en bolo de urodilatina inicial, cuando el riesgo de deterioro potencial de la función renal es relativamente bajo en comparación con el beneficio esperado.

Por lo tanto, la urodilatina puede proporcionarse de forma excepcional a pacientes con angioedema mediante una aplicación de bolo intravenoso de alta dosis o de una infusión de alta dosis de corta duración durante una hora,
30 seguido después de una infusión de dosis intravenosa de concentración moderada solo en casos nocivos del síndrome. La aplicación de urodilatina induce fuertes efectos diuréticos y natriuréticos en los modelos de insuficiencia renal aguda y presenta efectos hemodinámicos beneficiosos dando como resultado una redistribución del volumen favorable en el angioedema mediante lo cual se observa una extracción de líquido de los tejidos intersticiales. Como un vasodilatador que relaja los vasos sanguíneos arteriales y venosos, reduce la pre- y la post-
35 carga cardíaca. Junto con su capacidad diurética, contrarresta el edema existente así como la regeneración del edema. Además, como un broncodilatador también mejora el asma bronquial y otras enfermedades pulmonares obstructivas acompañadas a menudo de angioedema. La regulación positiva de los receptores de B1 y de B2 es responsable del angioedema inducido por fármaco y por lo tanto, de la respuesta prolongada de bradicinina. El efecto de la bradicinina responsable de la generación del edema está mediado por la tirosina cinasa. La urodilatina muestra
40 efectos contrarreguladores contra la bradicinina en los bronquios e inhibe la ruta activada por la bradicinina de la tirosina cinasa, lo que explica su posible efecto sobre el angioedema inducido por ECA.

Los péptidos natriuréticos, tales como urodilatina, son adicionalmente eficaces en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. Es una realización adicional de la presente invención un nuevo procedimiento para la administración de urodilatina que es sorprendentemente eficaz para el fin de tratar el angioedema.

45 Como se utiliza en el presente documento, el término "angioedema" abarca todos los tipos de afecciones cardiovasculares que, independientemente de su causa, un médico reconoce de forma general como angioedema, el cual incluye pero sin limitación el angioedema hereditario, el angioedema adquirido y en particular el angioedema inducido por fármacos. Estas afecciones normalmente implican una función cardíaca debilitada combinada con una acumulación de líquido corporal dando como resultado una hinchazón abrupta y transitoria de la piel, las membranas
50 mucosas incluyendo áreas respiratorias y orofaríngeas superiores. Aunque se puede producir en cualquier parte del cuerpo, implica de forma más frecuente la cabeza, el cuello, los labios, la boca, la lengua, la laringe, la faringe y las áreas de la subglotis y raramente está acompañado de urticaria.

El péptido natriurético de la invención es urodilatina.

55 En una realización particular de la invención la urodilatina se utiliza adicionalmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento simultáneo de la insuficiencia cardíaca y el angioedema.

En un aspecto adicional, dicho medicamento se administra por vía intravenosa a una velocidad de por lo menos 7,5 ng/kg/min y hasta una velocidad máxima de 60 ng/kg/min.

En otro aspecto de la invención, dicho medicamento comprende adicionalmente manitol, en particular el 3 al 10 % o el 4 al 8 % de manitol con respecto a la solución de infusión final.

5 En una realización de la invención dicho medicamento comprende adicionalmente NaCl, en particular NaCl al 0,9 % con respecto a la solución de infusión final. Adicionalmente, la solución de infusión final se puede reconstituir con otros ingredientes inactivos acuosos utilizados en la práctica médica convencional.

En otra realización, el medicamento se administra durante un período de por lo menos 24 horas, o de 18 a 24 horas, o de 24 a 72 horas, o durante más de 72 horas.

10 En un aspecto particular, la urodilatina se utiliza adicionalmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del angioedema inducido por fármacos provocado por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las sustancias ingeridas durante la alimentación, y otras, también pueden inducir el angioedema inducido por fármacos.

15 Para comprender el posible mecanismo mediante el cual la urodilatina previene y reduce el angioedema, se deben comprender las diversas rutas de señales de la bradicinina, la cual es el factor principal responsable del angioedema hereditario y el adquirido. La bradicinina actúa a través de dos formas distintas de receptores, B1R y B2R, los cuales se acoplan a rutas de transducción de señales similares pero se diferencian en términos de variación de concentración de Ca^{2+} . El B1R está asociado principalmente con la activación de la PLC y la ruta del fosfoinositol pero también puede actuar a través de las rutas de la PLA₂ y de la MAP cinasa. Las rutas de Ca^{2+} activadas en las células endoteliales conducen a la activación de las prostaglandinas y a una elevación de los niveles de AMPc en las células del músculo liso. Además, se activa la eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial) y libera ON que aumenta los niveles de GMPc en las células del músculo liso. Ambos procesos son responsables de la relajación de las células del músculo liso (véase la figura 1). Aunque B2R se puede desensibilizar mediante la fosforilación de restos de serina y tirosina específicos en el dominio C terminal, B1R carece de cualquiera de estos residuos y no puede regularse de forma negativa excepto en los procesos de endocitosis. En el angioedema hereditario (AEH) el inhibidor de C1 o no es funcional o no está presente en absoluto, conduciendo a una liberación continua de bradicinina y a un aumento de la permeabilidad vascular. La inhibición de B2R mediante antagonistas específicos tales como HOE-25 140, invierte la permeabilidad aumentada. En la forma adquirida de angioedema la degradación natural de la bradicinina se evita, por ejemplo mediante inhibidores de ECA dado que la enzima convertidora de angiotensina 1 activa la bradicinina, entre otras cosas. Aunque un antagonista de B2R es eficaz en el AEH, es menos eficaz en la forma adquirida de angioedema y otras formas de edema relacionadas con la bradicinina. Los estudios *in vivo* demostraron que la regulación positiva de B1R conduce a la liberación de citocinas, la activación de la PKC y de las rutas de la tirosina cinasa, incluyendo la MAP cinasa y NFκB, y posteriormente a la formación de edema. Recientemente se pudo demostrar que el edema inducido por bradicinina y la sustancia P en el abazón de hámster, es dependiente de la tirosina cinasa y que el efecto mediado por la bradicinina podía atenuarse utilizando los inhibidores inespecíficos de la tirosina cinasa ginstesteína y tiryfostina 25.

35 El PNC, un miembro de la familia de los péptidos natriuréticos, no solo utiliza la familiar ruta de señalización de GMPc sino que también se une a un receptor que carece de actividad guanilato ciclasa pero que actúa como una tirosina cinasa, denominado NPR-Bi. La línea celular de riñón embrionario humano HEK-293 presenta muchas características del túbulo distal del riñón y tiene la capacidad de liberar urodilatina. En estas células se demostró que PNA/urodilatinas es capaz de contrarrestar la fosforilación de tirosina mediante la activación de una ruta dependiente de GMPc.

40 Esto deja varias posibilidades sobre como la urodilatina puede interactuar con la ruta de señalización de la bradicinina en una manera inhibitoria: 1) la urodilatina podría ser un antagonista directo del receptor B1R. 2) La urodilatina puede desensibilizar B2R a través de la fosforilación mediante una proteína cinasa dependiente de GMPc (PKG) del resto de serina específico a través de la fosforilación de tirosina en el resto de tirosina acordado utilizando una ruta del receptor similar a NPR1. 3) La urodilatina puede interferir con la ruta de B1R activando las fosfatasa dirigidas por MAP cinasa y así, inactivar las MAP cinasas específicas a través de procesos de fosforilación mediante PKG. 4) La urodilatina puede activar fosfodiesterasas específicas de AMPc a través de la activación de PKG y así, limitar la respuesta de PLA₂ activada por bradicinina (véase la figura 2-5). 5) La fosforilación de PKG puede contrarregular el canal iónico diana en las células del músculo liso que está fosforilado en tirosinas.

50 Aunque la ruta de B2R es responsable de los efectos antihipertensores, antihipertróficos y antiproliferativos de los inhibidores de ECA y de la formación del angioedema hereditario, la ruta de señalización de B1R parece ser la responsable principal de las reacciones inflamatorias, el asma y la alergia, la septicemia, el edema cerebral y el angioedema inducido por fármacos.

55 **Figura 1:** Representación esquemática de las rutas de señalización de la bradicinina a través de los receptores tipo B1R y B2R. RE: retículo endotelial; PLC: fosfolipasa C; DAG: diacilglicerol; IP₃: inositol 1,4,5-trifosfato; PLA₂: fosfolipasa A₂; ON: óxido nítrico; eNOS: ON sintasa endotelial.

Figura 2: La urodilatina actúa como un antagonista de receptor para B1R y bloquea la señalización corriente abajo.

5 **Figura 3:** La urodilatina desensibiliza el receptor de bradicinina B2R y bloquea la señalización corriente abajo a través de a) el receptor NPR-A y la activación de la proteína cinasa dependiente de GMPc (PKG) y la posterior fosforilación de un resto de serina del B2R; b) un receptor similar a NPR-Bi que actúa como una tirosina cinasa y fosforila un resto de tirosina en el B2R. En ambos casos el receptor es inactivo para la unión de bradicinina adicional.

Figura 4: La urodilatina bloquea la señalización corriente abajo del receptor de bradicinina B1R través de la unión al receptor NPR-A y la activación de una proteína cinasa dependiente de GMPc (PKG) que activa una MAPK fosfatasa (MAPKP) y posteriormente inhibe la ruta de señalización de MAPK.

10 **Figura 5:** La urodilatina bloquea la señalización corriente abajo de la bradicinina a través de la unión al receptor de NPR-A y la activación de proteínas fosfatasas dependientes de GMPc (PDE1/2) que desactiva el AMPc y previene la relajación del músculo liso.

REIVINDICACIONES

1. Uso de la urodilatina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del angioedema.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la urodilatina se utiliza para la fabricación de un medicamento para el tratamiento simultáneo de la insuficiencia cardíaca.
- 5 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho medicamento se administra por vía intravenosa a una velocidad de por lo menos 7,5 ng/kg/min y hasta una velocidad máxima de 60 ng/kg/min.
4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho medicamento comprende adicionalmente manitol, en particular manitol del 3 al 10 % con respecto a la solución de infusión final.
5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho medicamento comprende adicionalmente NaCl, en particular NaCl al 0,9 % con respecto a la solución de infusión final.
- 10 6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho medicamento se administra durante un período de tiempo de por lo menos 24 horas.
7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho medicamento se administra durante un período de tiempo de 18 a 24 horas, o de 24 a 72 horas, o durante más de 72 horas.
- 15 8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el péptido natriurético se utiliza para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del angioedema inducido por fármacos provocado mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

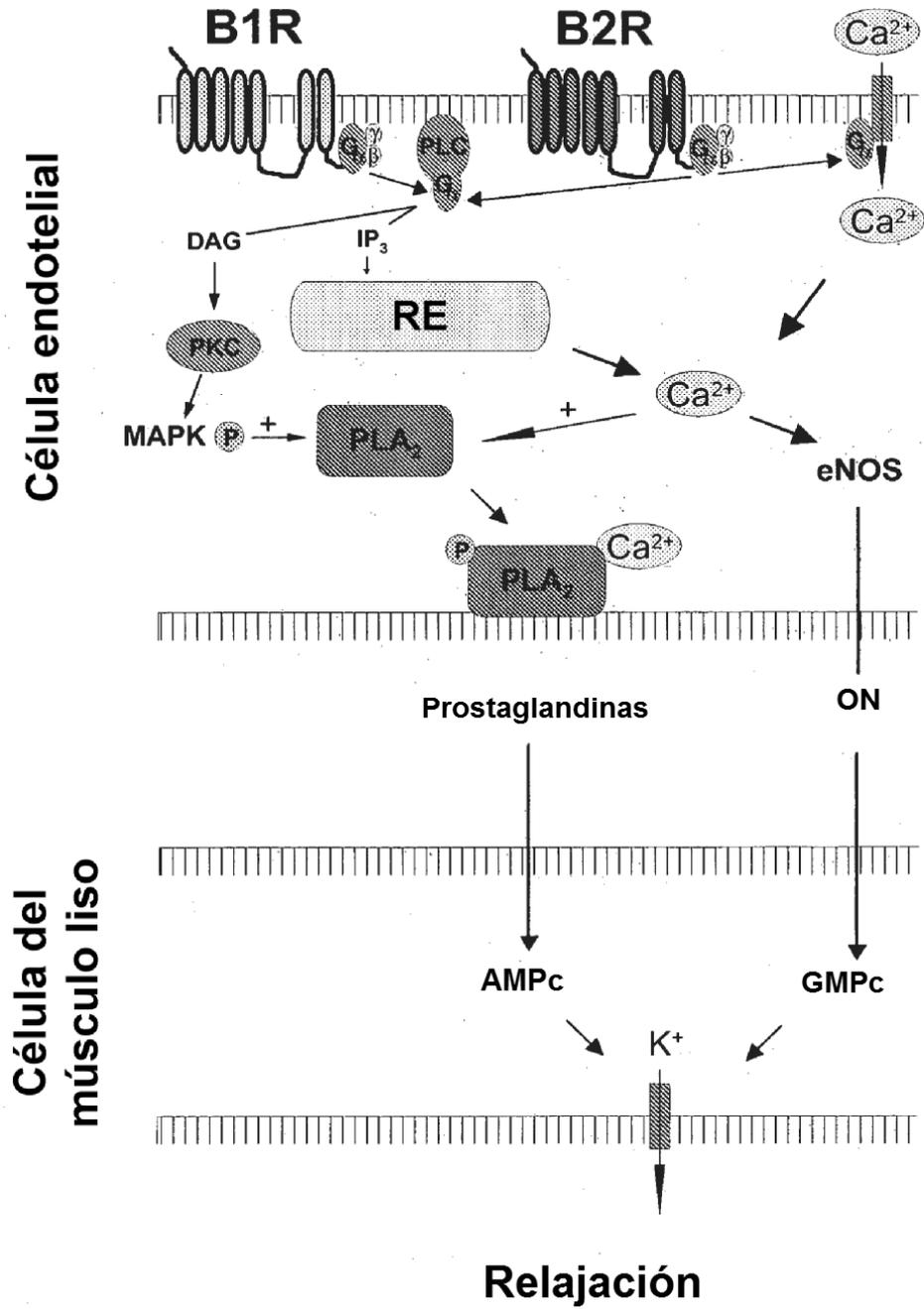


Figura 1:

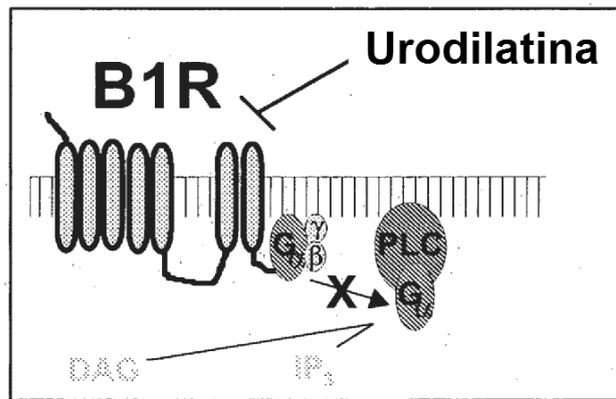


Figura 2:

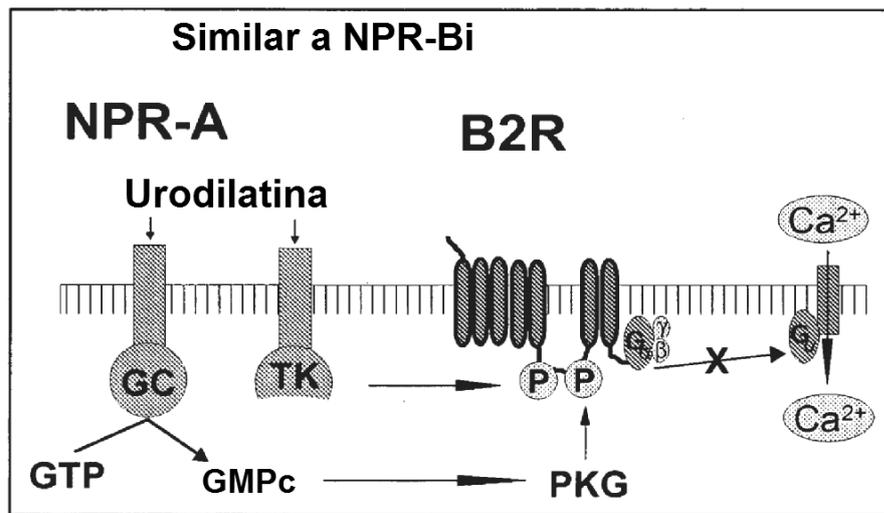


Figura 3:

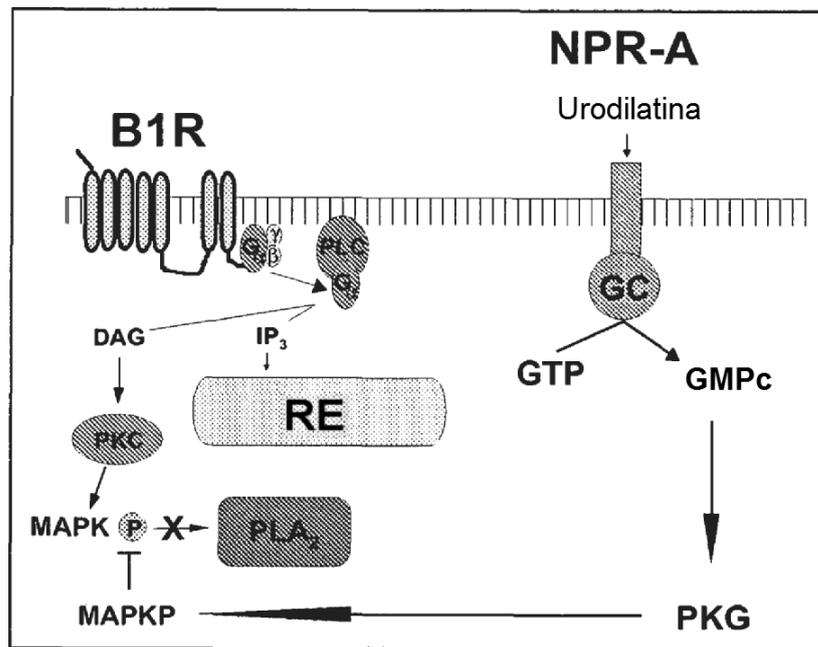


Figura 4:

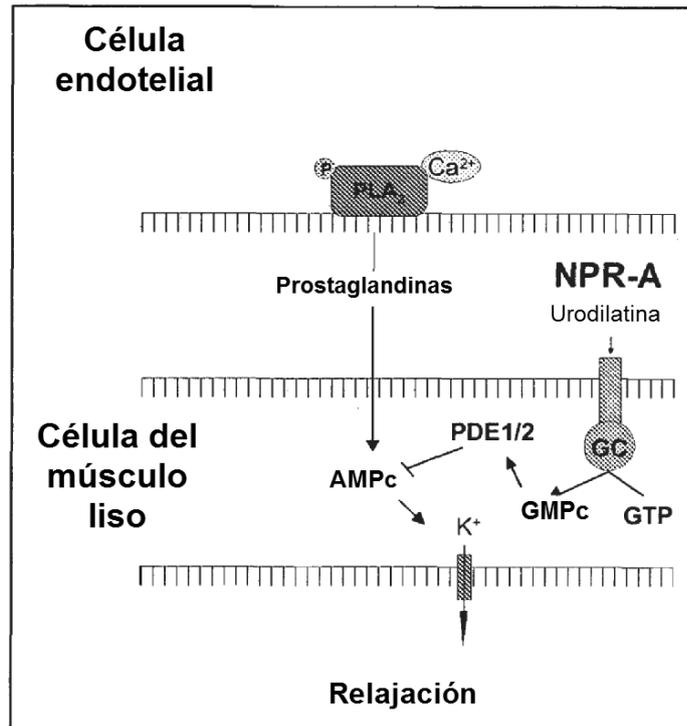


Figura 5: