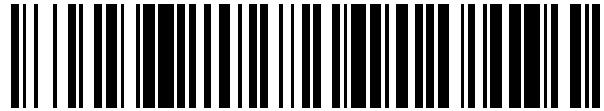


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 311**

51 Int. Cl.:

A61K 31/36 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2007 PCT/FR2007/000970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2007 WO07144501**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2007 E 07788875 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2026796**

54 Título: **Utilización de un inhibidor de vasopeptidasa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar**

30 Prioridad:

13.06.2006 FR 0605250

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

08.05.2017

73 Titular/es:

**BIOPROJET (100.0%)
30, RUE DES FRANCS-BOURGEOIS
75003 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**SCHWARTZ, JEAN-CHARLES y
LECOMTE, JEANNE-MARIE**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 611 311 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

Utilización de un inhibidor de vasopectidasa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

- 5 **[0001]** La hipertensión arterial pulmonar (HTAP) es una enfermedad mortal caracterizada por lesiones intimaes, una hipertrofia medial y un engrosamiento de las arterias pulmonares precapilares. El aumento de la postcarga que resulta de ello conduce al desarrollo de hipertrofia ventricular derecha y de una insuficiencia cardiaca derecha. Los mecanismos patógenos subyacentes parecen ser un aumento de la tonalidad vasomotriz y la transformación crónica de los vasos precapilares de resistencia.
- 10 **[0002]** El tratamiento de esta enfermedad grave pero relativamente rara ha mejorado durante la última década mediante la utilización de fármacos que provocan vasodilatación pulmonar aguda, por ejemplo derivados de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina o inhibidores de fosfodiesterasa. No obstante, cada uno de estos tratamientos presenta inconvenientes: los agonistas de prostaciclina presentan semi-vidas relativamente cortas y deben administrarse mediante inyecciones continuas, mientras que los otros son menos eficaces y/o muestran toxicidad para el hígado (Bull. T. R., Semin. Crit. Care Med., 2005, 26, 425). Por consiguiente, estos diversos enfoques terapéuticos se combinan a menudo, pero sin embargo deben mejorar.
- 15 **[0003]** El fasidotrilo o (S, S)-2(2-acetilsulfanilmetil-3-benzo[1,3]dioxo-5-il-propionilamino)propionato de bencilo es el prototipo de una nueva clase de medicamentos cardiovasculares, a menudo designados como "los inhibidores de vasopectidasa", que combinan en la misma molécula una potente actividad inhibidora de las metalopeptidasas, de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, EC 3.4.15.1) y de neprilisina (EC 3.4.24.11) implicadas en el metabolismo de los mensajeros peptídicos cardiovasculares.
- 20 **[0004]** Se ha demostrado que los inhibidores de vasopectidasa son útiles en los modelos animales y los ensayos clínicos humanos para hipertensión arterial y los incidentes cardiacos congestivos, dos afecciones patológicas relativamente frecuentes que difieren claramente de la HTAP en términos de patogenia, lesiones, síntomas y tratamientos reconocidos. Estos medicamentos no han sido propuestos nunca para la utilización en HTAP, y existen incluso informes experimentales que sugieren que la inhibición de ACE puede ser ineficaz o incluso perjudicial en el modelo animal de esta enfermedad (Ishikawa y col., J. Intern. Cardiol., 1995, 47, 225; Zhou y Lai, J. Appl. Physiol., 1993, 75, 2781).
- 25 **[0005]** Bin Yap Lok y col Chest, 126, 4, 2004 sugiere la utilización de inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) como posibles adyuvantes de principios activos de tipo péptido natriurético que poseen una actividad propia en la HTAP.
- 30 **[0006]** Los inventores de la presente invención demostraron de forma inesperada que, por un lado, los inhibidores de vasopectidasa utilizados solos son eficaces en la HTAP y que, por otro lado, las combinaciones de un inhibidor de vasopectidasa con un tratamiento reconocido de la HTAP son extremadamente eficaces para ralentizar el desarrollo de la enfermedad.
- 35 **[0007]** De acuerdo con un primer objeto, la presente invención se refiere, por lo tanto, a un inhibidor de vasopectidasa como único agente activo o en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa para utilización en el tratamiento y/o la prevención de la HTAP, tal que el inhibidor de vasopectidasa es fasidotrilo o sus sales farmacéuticamente aceptables, y el inhibidor de fosfodiesterasa es sildenafil.
- 40 **[0008]** De acuerdo con un segundo objeto, la presente invención también se refiere a las combinaciones de un inhibidor de vasopectidasa y de un inhibidor de fosfodiesterasa con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal que el inhibidor de vasopectidasa es fasidotrilo o sus sales farmacéuticamente aceptables y el inhibidor de fosfodiesterasa es sildenafil.
- 45 **[0009]** De acuerdo con otro objeto, la presente invención también se refiere a una combinación de acuerdo con la invención para su utilización para el tratamiento y/o la prevención de HTAP.
- 50 **[0010]** La presente invención también se refiere a los medicamentos que comprenden fasidotrilo o sus sales farmacéuticamente aceptables como único agente activo o en combinación con sildenafil para el tratamiento y/o la prevención de la HTAP.
- 55 **[0011]** De acuerdo con la invención, las combinaciones permiten la administración simultánea, separada o

secuenciada en el tiempo de los dos ingredientes activos.

- [0012]** Preferentemente, la combinación de acuerdo con la invención se presenta en una forma adaptada a la administración por vía oral.
- 5 **[0013]** La combinación de acuerdo con la invención demuestra un efecto sinérgico.
- [0014]** De acuerdo con un aspecto preferido, la combinación de acuerdo con la invención contiene los dos ingredientes activos en la misma dosis unitaria.
- 10 **[0015]** El inhibidor de vasopectidasa es fasidotril o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- [0016]** El inhibidor de fosfodiesterasa es el inhibidor de PDE-5, sildenafilo (Viagra®).
- 15 **[0017]** Preferentemente, el inhibidor de vasopectidasa se presenta en una forma adaptada a la administración por vía oral. Generalmente, dicho inhibidor de vasopectidasa se administra de una a tres veces al día, preferentemente dos veces al día, a dosis comprendidas entre 10 y 200 mg, preferentemente aproximadamente 100 mg dos veces al día.
- 20 **[0018]** Preferentemente, el inhibidor de PDE-5 se presenta en una forma adaptada a la administración por vía oral, normalmente en forma de comprimidos recubiertos con película. Generalmente, dicho inhibidor de PDE-5 se administra de una a tres veces al día, preferentemente dos veces al día, a dosis comprendidas entre 10 y 200 mg.
- [0019]** La cantidad de cada componente administrado es determinada por los médicos encargados del tratamiento teniendo en cuenta la etiología y la gravedad de la enfermedad, el estado y la edad del enfermo, la potencia de cada componente y otros factores.
- 25 **[0020]** De forma más general, los medicamentos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas concebidas para administración por vía parenteral, oral, rectal, permucosa o percutánea.
- 30 **[0021]** Los medicamentos se presentarán, por lo tanto, en forma de solutos o de suspensiones inyectables o viales multidosis, en forma de comprimidos desnudos o recubiertos, de grageas, de cápsulas, de cápsulas duras, de píldoras, de obleas, de polvos, de supositorios o de cápsulas rectales, de soluciones o de suspensiones, para uso percutáneo en un disolvente polar, para uso por vía permucosa.
- 35 **[0022]** Los excipientes convenientes para dichas administraciones son los derivados de celulosa o de celulosa microcristalina, carbonatos alcalinotérricos, fosfato de magnesio, almidones, almidones modificados, lactosa para formas sólidas.
- 40 **[0023]** Para uso rectal, manteca de cacao o estearatos de polietilenglicol son los excipientes preferidos.
- [0024]** Para uso parenteral, agua, solutos acuosos, suero fisiológico, solutos isotónicos son los vehículos utilizados más cómodamente.
- 45 **[0025]** La posología puede variar dentro de límites importantes (0,5 mg a 1000 mg) en función de la indicación terapéutica y de la vía de administración, así como de la edad y del peso del sujeto.
- [0026]** "Formulaciones adaptadas para administración oral" significa formulaciones que están en una forma adaptada para ser administradas por vía oral a un paciente. Las formulaciones pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos, que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta. En las formas farmacéuticas sólidas, el compuesto útil de acuerdo con la invención se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual, tal
- 50 como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) excipientes o diluyentes, como por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes como carboximetilcelulosa, alginatos, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) retardantes de la solución como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción como por ejemplo
- 55

compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes como por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes como por ejemplo caolín y bentonita, (i) lubricantes como por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, (j) agentes opacificantes, (k) tampones y agentes que liberan en diferido el uno o más compuestos útiles de acuerdo con la invención en una cierta parte del tracto intestinal.

[0027] “Formulaciones adaptadas para una administración parenteral” significa formulaciones que están en una forma adaptada para ser administradas por vía parenteral a un paciente. Las formulaciones son estériles y comprenden las emulsiones, las suspensiones, las soluciones de inyección acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica, y tienen un pH ajustado de manera adaptada, con la sangre del receptor deseado.

[0028] “Formulaciones adaptadas para una administración rectal” significa formulaciones que están en una forma adaptada para ser administradas por vía rectal a un paciente. La formulación está preferentemente en forma de supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adaptados tales como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera de supositorio, que son sólidos a las temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura corporal y, de este modo, se funden en el recto o la cavidad vaginal, y liberan el componente activo.

[0029] Para las administraciones por vía percutánea o permucosa, la formulación puede presentarse como una pomada tópica, bálsamos, polvos, esprays e inhalantes, geles (a base de agua o de alcohol), cremas, tal como se conoce generalmente en la técnica, o incorporada en una base de matriz para aplicación en un parche, lo que permitiría una liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica.

[0030] “Paciente” comprende a la vez un ser humano y otros mamíferos.

[0031] “Composición farmacéutica” significa una composición que comprende un compuesto de fórmula I y al menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende transportadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de conservación, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, de acuerdo con la naturaleza de la vía de administración y las formas de dosificación. Los ejemplos de agentes de suspensión comprenden alcoholes isoestearílicos etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de microorganismos se puede garantizar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede efectuar mediante la utilización de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Los ejemplos de transportadores, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles, sus mezclas adaptadas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los ejemplos de excipientes comprenden lactosa, azúcar de la leche, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico. Los ejemplos de agentes disgregantes comprenden almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos. Los ejemplos de lubricantes comprenden estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

[0032] “Farmacéuticamente aceptable” significa que está, dentro del alcance de un criterio médico válido, adaptado para una utilización en contacto con las células de seres humanos y de animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica inducida y similares, y son proporcionadas a una relación beneficio/riesgo razonable.

[0033] Los ingredientes activos pueden utilizarse en forma libre o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0034] La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” hace referencia a las sales de adición de ácido relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, y sales de adición de base, de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma depurada con un ácido orgánico o inorgánico y aislando la sal formada de este modo. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido se encuentran las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato,

5 citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilbis-b-hidroxinaftoatos, ácido gentísico, isetionatos, di-p-toluoltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatoslaurilsulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo SM Berge, y col. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm Sci., 66: 5 págs. 1-19 (1977) que se incorpora en el presente documento como referencia). Las sales de adición de ácido también se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica y aislando la sal formada de este modo. Las sales de adición de ácido comprenden sales aminadas y metálicas. Las sales metálicas adecuadas comprenden sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y de potasio. Las sales de adición de base inorgánicas 10 adecuadas se preparan a partir bases metálicas que comprenden hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de zinc. Las sales aminadas de adición de base adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente alcalinidad para formar una sal estable, y preferentemente comprenden aminas que se utilizan a menudo en química medicinal debido a su baja toxicidad y su aceptabilidad para uso médico: amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, 15 arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetra-metilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo lisina y arginina, y diciclohexilamina, y similares.

20 **[0035]** Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo de la presente invención.

Ejemplo 1

25 **[0036]** La eficacia a largo plazo de fasidotrilo se estudió en un modelo reconocido de HTAP, en ratas que recibieron una inyección del alcaloide tóxico monocrotalina (Rosenberg y Rabinovitch, Am. J. Physiol., 1988, 255, 484). Después de una inyección única de la toxina (60 mg/kg, s.c.), el endotelio arterial se lesiona, y los animales desarrollan una hipertrofia del músculo liso de la arteria pulmonar con una hipertensión pulmonar grave y una hipertrofia ventricular derecha.

30 **[0037]** Se utilizó un grupo de 50 ratas de tipo Wistar que pesaban aproximadamente 300 g, entre las cuales 10 sirvieron de control mientras que 40 recibieron una dosis de 60 mg/kg de monocrotalina s.c., estas últimas se dividieron en dos grupos de 20 animales: el primer grupo se alimentó con una alimentación estándar de laboratorio, mientras que el segundo grupo se alimentó con una alimentación que contenía fasidotrilo a una concentración tal 35 que las ratas recibieron una dosis de aproximadamente 200 mg/kg/día.

[0038] Después de un mes, la mortalidad era del 45% en el grupo de "monocrotalina sola" pero de solamente el 20% en el grupo de "monocrotalina/fasidotrilo". Además, la monocrotalina provocó una hipertrofia derecha del corazón marcada, con un aumento de +140% y +74% del peso de la aurícula y del ventrículo derechos 40 respectivamente, mientras que los valores correspondientes en el grupo de "fasidotrilo" eran de solamente +57% y +50%.

[0039] Parece claramente, por lo tanto, a partir de estos datos que el tratamiento con fasidotrilo ralentizó 45 aproximadamente a la mitad la velocidad de desarrollo de la enfermedad en este modelo de HTAP.

Ejemplo 2

50 **[0040]** Se asoció fasidotrilo a sildenafil, un inhibidor de fosfodiesterasa 5, que se consideró activo en el modelo de HTAP (Schermuly y col., Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2004, 169, 39):

Un grupo de ratas Wistar de 250-275 g recibe por vía subcutánea monocrotalina (60 mg/kg, s.c.) y a continuación es tratado durante 1 mes con fasidotrilato (100 mg/kg, b.i.d.), sildenafil (5 mg/kg, b.i.d.), una asociación de fasidotrilato y sildenafil, o vehículo (controles). Las ratas se pesan durante los tratamientos y a continuación se sacrifican a su término. La hipertrofia del lado derecho del corazón se evalúa, concretamente por disección y pesaje.

55 **[0041]** Cada uno de los tratamientos independiente parece prevenir parcialmente el desarrollo de la hipertrofia con respecto a los controles pero su asociación causa una protección casi total. Esto indica, por primera vez, el interés sinérgico de esta asociación.

REIVINDICACIONES

1. Inhibidor de vasopectidasa como único agente activo o en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa para utilización en el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP), tal que el inhibidor de vasopectidasa es fasidotriilo o sus sales farmacéuticamente aceptables, y el inhibidor de fosfodiesterasa es sildenafililo.
5
2. El inhibidor de vasopectidasa fasidotriilo o sus sales farmacéuticamente aceptables para utilización de acuerdo con la reivindicación 1, para administración por vía oral.
10
3. El inhibidor de vasopectidasa fasidotriilo o sus sales farmacéuticamente aceptables para utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, para la administración de 10 a 200 mg de dicho inhibidor de vasopectidasa.
15
4. El inhibidor de vasopectidasa fasidotriilo o sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa sildenafililo para utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3.
20
5. Combinación de un inhibidor de vasopectidasa y de un inhibidor de fosfodiesterasa con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal que el inhibidor de vasopectidasa es fasidotriilo o sus sales farmacéuticamente aceptables y el inhibidor de fosfodiesterasa es sildenafililo.
25
6. Combinación de acuerdo con la reivindicación 5, que permite la administración simultánea, separada o secuenciada en el tiempo de los dos ingredientes activos.
30
7. Combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 6, tal que permite la administración de 10 a 200 mg del inhibidor de vasopectidasa y de 10 a 200 mg del inhibidor de PDE-5.
35
8. Combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 7, para utilización en el tratamiento y/o la prevención de HTAP.
9. Medicamento que comprende fasidotriilo o sus sales farmacéuticamente aceptables como único agente activo para utilización en el tratamiento y/o la prevención de HTAP.
10. Medicamento que comprende fasidotriilo o sus sales farmacéuticamente aceptables para utilización en el tratamiento y/o la prevención de HTAP en combinación con el inhibidor de fosfodiesterasa sildenafililo.