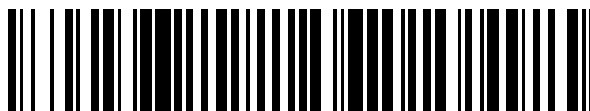


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 529**

51 Int. Cl.:

A61K 31/221 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2011 PCT/US2011/048542**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12027237**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011 E 11751752 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2608784**

54 Título: **Una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de la insuficiencia cardíaca en un mamífero que recibe terapia anticoagulante**

30 Prioridad:

24.08.2010 US 376417 P

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

01.03.2019

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, DIEGO;
CHANDRA, PRIYAMVADA;
GODTFREDSSEN, SVEN;
JORDAAN, PIERRE y
LEFKOWITZ, MARTIN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 702 529 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

Una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de la insuficiencia cardíaca en un mamífero que recibe terapia anticoagulante.

5

Antecedentes de la invención

10

A medida que la población vive más tiempo, lo cual resulta en una mayor prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular, y puesto que la supervivencia después del infarto agudo de miocardio (MI) aumenta, el número de pacientes que viven con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) se está expandiendo. Paralelamente, se ha producido un aumento concomitante en la cantidad de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ADHF). Sólo en los Estados Unidos, la insuficiencia cardíaca (HF) afecta a 5,7 millones de estadounidenses, con más de 650.000 nuevos casos diagnosticados anualmente, con tasas de hospitalización en aumento.

15

20

La insuficiencia cardíaca se mantiene como una alta necesidad médica no satisfecha con una tasa de mortalidad anual de aproximadamente el 20%. Las reducciones de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular se lograron mediante los bloqueadores RAAS (inhibidores de ACE y ARB) y los bloqueadores beta (β) en la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el beneficio terapéutico del bloqueo de RAAS con inhibidores de ACE y/o ARB es limitado, posiblemente causado por (a) el escape de la angiotensina II debido a una inhibición incompleta de ACE o la angiotensina II que se origina en vías alternativas que no son de ACE, y (b) otros mecanismos neurohormonales y otros mecanismos que contribuyen con la enfermedad cardíaca y sus resultados.

25

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen nuevos candidatos farmacológicos útiles para el tratamiento de la hipertensión y/o la insuficiencia cardíaca. Dichos compuestos o composiciones farmacéuticas se han descrito previamente en los documentos WO 2007/056546, WO 2009/061713, publicación de solicitud de patente U. S. N.º 20090156585 y patente U. S. N.º 7.468.390.

30

35

Los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca con frecuencia también reciben terapia anticoagulante. La warfarina es un anticoagulante con una ventana terapéutica estrecha. Se sabe que la warfarina causa hemorragia y necrosis de la piel y otros tejidos. Las reacciones adversas notificadas con poca frecuencia incluyen: hipersensibilidad/reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas, microembolización sistémica del colesterol, síndrome de los dedos morados, dermatitis, erupciones bullosas, prurito, erupción cutánea, urticaria, edema, hepatitis, lesión hepática colestática, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, hipotensión, vasculitis, anemia, palidez, fiebre, síndrome de angina de pecho, dolor de pecho, dolor abdominal incluyendo calambres, flatulencia/distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, letargo, malestar, astenia, dolor, cefalea, mareos, pérdida de conciencia, síncope, coma, perversión del gusto, alopecia, intolerancia al frío y parestesia, incluso sensación de frío y escalofríos.

40

45

Existe un alto potencial de interacción farmacológica de la warfarina con otros fármacos. Por lo tanto, la coadministración de warfarina a menudo está contraindicada o puede ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes que reciben tratamiento con warfarina u otro anticoagulante dado el riesgo asociado con la farmacocinética y los perfiles farmacodinámicos alterados de la warfarina, lo que resulta en un sangrado excesivo o en una actividad anticoagulante reducida.

50

Las situaciones en pacientes que reciben terapia anticoagulante que requieren una supervisión cuidadosa incluyen hemorragia y necrosis, o la presencia de cualquier condición predisponente en la que exista riesgo adicional de hemorragia, necrosis y/o gangrena, trombocitopenia inducida por heparina, trombosis venosa profunda, coagulación intravascular difusa (DIC), hipercoagulabilidad, lactancia, insuficiencia hepática o renal de moderada a grave, enfermedad infecciosa, alteración de la flora intestinal, traumatismo que puede causar hemorragia interna, cirugía, hipertensión de moderada a grave, deficiencia en la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C y afecciones diversas como policitemia vera, vasculitis y diabetes severa.

55

El estricto control del uso de warfarina está indicado en estas situaciones para prevenir resultados adversos. Aún sigue existiendo la necesidad de composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de la hipertensión y/o la prevención o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en personas que reciben tratamiento anticoagulante que no afectan el tratamiento con warfarina para evitar eventos adversos en sujetos que reciben tratamiento anticoagulante con warfarina.

60

65

El artículo de RUILOPE et al., 2010 (Lancet, 375(9722), p. 1255–1266), así como un comunicado de prensa asociado de Novartis ("Investigational Novartis drug LCZ696, a first-in-class ARNI, shows promising results in Phase II study of hypertensive patients", 16 de marzo de 2010) describe los resultados de un ensayo de fase 2 que investiga el potencial de reducción de la presión arterial con LCZ696, un nuevo inhibidor de doble efecto que comprende un receptor de angiotensina II y un inhibidor de la neprilisina. Los dos documentos describen el compuesto LCZ696 como un potente agente reductor de la presión arterial en pacientes hipertensos, y el comunicado de prensa indica que el medicamento se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de

insuficiencia cardíaca. Sin embargo, ninguno de los documentos indica claramente si los pacientes evaluados podrían recibir algún tratamiento anticoagulante.

5 El artículo de WILLIAMS SCOTT et al, 2007 (Psychosomatics, 48(6), p. 537–547) indicó que, en el control de los factores de riesgo cardiovascular, como en el presente caso, la polifarmacia también se ha convertido en la norma, dejando espacio para potenciales interacciones fármaco–fármaco. En particular, describe que el fármaco anticoagulante prescrito con más frecuencia, la warfarina, aumenta el riesgo de hemorragia y las posibles interacciones con otros fármacos, por lo que los pacientes que reciben tratamiento con warfarina requieren de una estrecha vigilancia. Y que los bloqueadores de los receptores de angiotensina, como el valsartán, tienen un bajo potencial de interacciones fármaco–fármaco en comparación con otras clases de agentes (p. 540, columna 2, primer párrafo), lo que los convierte en el tratamiento de elección para los pacientes que sufren de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca y que están en tratamiento simultáneo con warfarina: un fármaco para el que se deben controlar estrechamente las interacciones fármaco–fármaco.

10 Aunque se sabe que el valsartán tiene un bajo potencial para interacciones fármaco–fármaco en general, y su potencial interacción con warfarina ya se había investigado e incluido en la etiqueta del medicamento valsartán, la interacción fármaco–fármaco potencial para el compuesto o la composición en la presente invención que comprende el inhibidor de neprilisina éster etílico del ácido N–(3–carboxi–1–oxopropil)–(4S)–(p–fenilfenilmetil)–4–amino–2R–metilbutanoico (también conocido como AHU377 o bajo el sacubitrilo INN) nunca ha sido investigada.

20 Compendio de la invención

25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en la prevención o tratamiento de insuficiencia cardíaca en un ser humano que recibe una terapia anticoagulante que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto [3–((1S,3R)–1–bifenil–4–ilmetil–3–etoxicarbonil–1–butilcarbamoil)propionato– (S)–3'–metil–2'–(pentanoil{2"–(tetrazol–5–ilato)bifenil–4'–ilmetil}amino)butirato] trisódico hemipentahidrato (compuesto de la fórmula (I)) en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en donde el tratamiento anticoagulante comprende la administración de warfarina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la coadministración de la composición farmacéutica y la warfarina no mostró interacción farmacocinética de fármaco–fármaco. La insuficiencia cardíaca que se puede tratar con la presente invención incluye insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada e insuficiencia cardíaca asociada primaria o secundariamente con hipertensión pulmonar.

35 La presente invención proporciona que el compuesto de la fórmula (I) es eficaz para inducir al menos un evento fisiológico en el sujeto humano que incluye vasodilatación, diuresis, natriuresis y combinaciones de ellos.

40 La presente invención proporciona que una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de la fórmula (I) es eficaz para inhibir uno o más mecanismos fisiológicos en el sujeto humano, incluyendo vasoconstricción, remodelación, hipertrofia, hiperproliferación, edema y combinaciones de ellos.

45 La presente invención puede incluir seres humanos que han sufrido previamente un infarto de miocardio o que tienen un corazón agrandado. La presente invención puede incluir seres humanos que tienen o padecen aterosclerosis o hipertensión.

Breve descripción de los dibujos

50 Figura 1a: Estudio de interacción fármaco–fármaco (DDI) que muestra la media aritmética de los perfiles de concentración en tiempo estacionario (+/– desviaciones estándar SD) de R–warfarina en presencia y ausencia de LCZ696 (Compuesto L). La Figura 1a muestra la falta de interacción farmacocinética entre R–warfarina y LCZ696.

55 Figura 1b: estudio de DDI que muestra la media aritmética de los perfiles de concentración en tiempo estacionario (+/– desviación estándar) de S–warfarina en presencia y ausencia de LCZ696. La Figura 1b muestra la falta de interacción farmacocinética entre S–warfarina y LCZ696.

60 Figura 2: Media con la desviación estándar del tiempo de protrombina (PT) en segundos (seg) después de la administración de warfarina (racémica) en presencia y ausencia (placebo) de LCZ696. La Figura 2 muestra la falta de interacción entre warfarina y LCZ696 como lo indican los tiempos de protrombina.

65 Figura 3: Media con la desviación estándar (SD) Razón Normalizada Internacional (INR) después de la administración de warfarina (racémica). La Figura 3 muestra la falta de interacción entre warfarina y LCZ696 como lo indica INR.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el sorprendente e inesperado descubrimiento de que ciertos fármacos (es decir, LCZ696) eficaces para el tratamiento de enfermedades o afecciones cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca o la hipertensión, en sujetos humanos que reciben terapia anticoagulante con warfarina, tampoco tienen impacto sobre el perfil farmacocinético (PK) o farmacodinámico (PD) del fármaco anticoagulante (es decir, warfarina). Por lo tanto, la invención comprende una composición farmacéutica para usar en la prevención o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en un humano que recibe warfarina u otra terapia anticoagulante mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en este documento sin la necesidad de controlar y/o ajustar la dosis de warfarina.

Los tipos de insuficiencia cardíaca que pueden tratarse con la composición para usar de acuerdo con la invención incluyen, pero sin limitación, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca descompensada crónica, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca primaria o secundaria. Los tipos de insuficiencia cardíaca que pueden tratarse con la composición para usar de acuerdo con la invención también incluyen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (insuficiencia cardíaca sistólica) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (insuficiencia cardíaca diastólica).

En algunas de las realizaciones de la invención, la composición para usar en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en sujetos humanos que reciben terapia anticoagulante utilizando los compuestos descritos en el presente documento puede resultar de la inducción de vasodilatación, diuresis y/o natriuresis y/o la inhibición de la vasoconstricción, hipertrofia, hiperproliferación y edema.

La coagulación se refiere al proceso de la sangre líquida que forma una masa sólida, también llamada trombo.

La warfarina es un fármaco anticoagulante, también conocido como (RS)-4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-cromen-2-ona. La warfarina consiste en una mezcla racémica de dos enantiómeros activos, R- y S-warfarina, cada uno de los cuales se elimina por diferentes vías. La warfarina es un derivado sintético de dicumarol, un anticoagulante de micotoxina derivado de 4-hidroxicumarina que se encuentra en los alimentos para animales a base de trébol en mal estado. El dicumarol, a su vez, se deriva de la cumarina, un químico que se encuentra naturalmente en numerosas plantas. La warfarina a menudo se prescribe a personas con un mayor riesgo de trombosis o como profilaxis primaria o secundaria (prevención de episodios) en aquellas personas que tienen o no han formado un coágulo de sangre (trombo). El tratamiento con warfarina puede ayudar a prevenir la formación de futuros coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de embolia, la migración de un trombo que podría impedir el suministro de sangre a un órgano. La warfarina generalmente se administra por vía oral como fracciones o múltiplos de comprimidos de 5 mg.

El tiempo de protrombina (PT) y sus medidas derivadas de la relación de protrombina (PR) y la razón normalizada internacional (INR) son medidas de la vía extrínseca de la coagulación. Se utilizan para determinar el sangrado o la tendencia a la coagulación de la sangre, para determinar la dosis de warfarina y en el daño hepático y otras afecciones que pueden afectar el estado de la vitamina K. El tiempo de protrombina es el tiempo que tarda el plasma sanguíneo en coagularse después de la adición del factor tisular (obtenido de animales). El resultado (en segundos) del tiempo de protrombina realizado en un individuo normal variará según el sistema analítico y el método utilizado. Esto se debe a las diferencias entre los diferentes lotes del factor tisular del fabricante utilizado para realizar la prueba.

La razón normalizada internacional (INR) se diseñó para estandarizar los resultados. La INR es la relación entre el tiempo de protrombina (TP) de un paciente y una muestra normal (control), elevado a la potencia del valor del Índice de sensibilidad internacional (ISI) para el sistema analítico utilizado.

La invención comprende una composición para el uso del tratamiento de la insuficiencia cardíaca en un sujeto humano que recibe warfarina como se describe en el presente documento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] trisódico hemipentahidrato (Compuesto L también conocido como LCZ696). Dichos compuestos y composiciones farmacéuticas se han descrito previamente en los documentos WO 2007/056546, WO 2009/061713.

Con preferencia, el compuesto (I) o L, es sustancialmente puro o está en una forma sustancialmente pura. Como se usa en la presente, "sustancialmente puro" se refiere a al menos aproximadamente el 90% de pureza, con mayor preferencia, al menos aproximadamente el 95% y con máxima preferencia, al menos aproximadamente el 98% de pureza.

También se prefiere que el compuesto (I) o L sea sólido o esté en una forma sólida o estado sólido. El sólido, la forma sólida o el estado sólido puede ser cristalino, parcialmente cristalino, amorfo o poliamorfo, con preferencia, en la forma cristalina.

Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la composición farmacéutica anterior para usar de acuerdo con la presente invención puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden. La dosificación y/o proporción del compuesto o compuestos activos en la composición farmacéutica puede variar dependiendo de una variedad de factores, tales como el modo de administración, las especies homeotérmicas, la edad y/o la condición individual. Las dosis del compuesto (I) en la composición farmacéutica pueden incluir, pero sin limitación, 5 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg y 1000 mg. Dichas dosis para el compuesto (I) pueden considerarse cantidades terapéuticamente eficaces o concentraciones de dosis. La eficacia proyectada en modelos de enfermedades animales varía de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día administrados por vía oral, y la dosis proyectada para el tratamiento en humanos varía de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día. Los intervalos preferidos son de aproximadamente 40 mg/día a aproximadamente 960 mg/día del profármaco unido, con preferencia, de aproximadamente 40 mg/día a aproximadamente 640 mg/día. En el caso de la administración oral, se debe estimar una dosis diaria aproximada de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 360 mg, por ejemplo, para un paciente de aproximadamente 75 kg de peso. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I) (como el compuesto L), se pueden administrar cualquier cantidad de veces al día, es decir, una vez al día (qd), dos veces (bid), tres veces, cuatro veces, etc. en una formación de liberación inmediata o menos frecuentemente como formación de liberación prolongada o sostenida. Con preferencia, la composición farmacéutica se administra dos veces al día (b.i.d.). Las dosis correspondientes se pueden tomar, por ejemplo, por la mañana, al mediodía o por la noche.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la invención pueden prepararse de una manera conocida per se y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a seres humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. Las formulaciones orales típicas incluyen comprimidos, cápsulas, jarabes, elixires y suspensiones. Las formulaciones inyectables típicas incluyen soluciones y suspensiones.

Los portadores farmacéuticamente aceptables típicos para usar en las formulaciones descritas anteriormente se ejemplifican por azúcares, tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de tapioca y almidón de papa; celulosa y derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y metil celulosa; fosfatos de calcio, tales como fosfato dicálcico y fosfato tricálcico; sulfato de sodio; sulfato de calcio; polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; ácido esteárico; estearatos de metales alcalinotérreos, tales como estearato de magnesio y estearato de calcio; ácido esteárico; aceites vegetales, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; tensioactivos no iónicos, catiónicos y aniónicos; polímeros de etilenglicol; betaciclodextrina; alcoholes grasos; y sólidos de cereales hidrolizados, así como otros rellenos no compatibles tóxicos, aglutinantes, desintegrantes, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, agentes aromatizantes y similares comúnmente utilizados en las formulaciones farmacéuticas.

Estas preparaciones farmacéuticas son para administración enteral, como oral, y también rectal o parenteral, en sujetos humanos, con las preparaciones que comprenden el compuesto activo farmacológico ya sea solo o junto con sustancias farmacéuticas auxiliares habituales. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas consisten en el 0,1 y el 90%, con preferencia, entre el 1% y aproximadamente el 80% de los compuestos activos. Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral están, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, tales como comprimidos recubiertos, comprimidos, cápsulas, supositorios o ampollas. Estos se preparan de una manera que es conocida per se, por ejemplo, utilizando procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, solubilización o liofilización. Así, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, si se desea granular una mezcla que se haya obtenido, y, si es requerido o necesario, procesar la mezcla o granular en tabletas o núcleos de tabletas recubiertos después de haber agregado sustancias auxiliares adecuadas. Con preferencia, el compuesto de la fórmula (I) se proporciona en una sola píldora, cápsula o tableta.

Sin una descripción adicional, se cree que un experto en la técnica, utilizando la descripción anterior y los siguientes ejemplos ilustrativos, puede realizar y utilizar la presente invención. Los siguientes ejemplos de trabajo, por lo tanto, señalan específicamente las realizaciones preferidas de la presente invención, y no deben interpretarse como limitantes de ningún modo del resto de la divulgación.

55 Ejemplos

1.1 Diseño del estudio clínico

60 Un propósito de este estudio es determinar la interacción farmacocinética y farmacodinámica de warfarina y [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] trisódico hemipentahidrato (Compuesto L). Se espera que un número significativo de pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión estén en tratamiento con warfarina con otro medicamento conjunto. Cuando se realizó este estudio, no se disponía de información sobre el efecto del [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] trisódico hemipentahidrato (Compuesto L) en los perfiles farmacocinéticos y

farmacodinámicos de la warfarina. Desde que se identificó que el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4(3-carboxipropionilamino)-2-metil-pentanoico es un inhibidor débil del CYP 2C9, una enzima metabolizadora principal de (S)-warfarina, los resultados del estudio propuesto serían útiles para determinar si el compuesto L y la warfarina pueden administrarse de forma segura a los pacientes.

5

1.2 Fundamentos del diseño del estudio.

10

Este estudio emplea un diseño cruzado ciego, aleatorizado simple de dos períodos. Todos los sujetos están cegados al tratamiento para eliminar el sesgo del estudio. Cada sujeto participa en un período de selección, dos períodos de referencia y dos períodos de tratamiento. Un período de lavado de al menos 10 días pero no más de 14 días separa cada período de tratamiento.

15

Debido a la alta variabilidad asociada con la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina, se propone un diseño cruzado para reducir la variabilidad entre los sujetos. Dado que la warfarina se elimina con una vida media terminal de aproximadamente 40 horas, se propone un período de lavado de al menos 10 días entre las fases de tratamiento.

1.3 Resumen del diseño del estudio

20

Este estudio emplea un diseño cruzado ciego, aleatorizado simple de dos períodos. Veintiséis sujetos sanos masculinos y femeninos están inscritos para asegurar al menos 20 completadores. Cada sujeto participa en un período de selección (día -21 a día -2), dos períodos de referencia (día -1), dos períodos de tratamiento, un período de lavado de al menos 10 días que separa los períodos de tratamiento y una evaluación de finalización del estudio. Los sujetos se someten a pruebas de seguridad de rutina durante la evaluación, que incluyen exámenes físicos, hematología de rutina, bioquímica, análisis de orina, pruebas serológicas virales, pruebas de embarazo (mujeres), pruebas de detección de alcohol en la orina, electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones y evaluaciones de signos vitales para establecer la elegibilidad.

25

30

Los sujetos se asignan al azar a las siguientes dos secuencias de tratamiento durante el período de tratamiento 1 y el período 2 como se muestra.

Tabla 1: Diseño del estudio.

Secuencia	Periodo 1		Periodo 2
I	200 mg del compuesto L b.i.d durante 10 días se administra una dosis única de warfarina sódica 25 mg el día 5 junto con la dosis del compuesto L de la mañana	Período de lavado (mínimo de 10 días)	Comprimido de placebo b.i.d durante 10 días. Se administra una dosis única de warfarina sódica 25 mg el día 5 junto con una dosis de placebo por la mañana.
II	Comprimido de placebo b.i.d durante 10 días. Una dosis única de warfarina sódica se administra 25 mg el día 5 junto con una dosis de placebo por la mañana		200 mg del compuesto L b.i.d durante 10 días se administra una dosis única de warfarina sódica 25 mg el día 5 junto con la dosis del compuesto L de la mañana

35

Período de tratamiento 1: los sujetos que pasaron con éxito el examen de detección (Días -21 a -2) informan al centro de estudio en la mañana del día anterior a la dosis inicial (Día -1) para el ingreso en el centro de estudio, en qué momento se someten a evaluaciones de seguridad de referencia tal como se realizaron durante el examen (excepto serología viral). Todos los resultados de la evaluación de seguridad de referencia deben estar disponibles antes de la primera dosis. Los sujetos están domiciliados durante al menos 11 días durante cada período de tratamiento. Las evaluaciones de protrombina se realizan en múltiples puntos temporales (dosis poswarfarina) a lo largo de cada período.

40

45

En el Día 1, a los sujetos se les administra el fármaco de estudio, 200 mg de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] trisódico hemipentahidrato b.i.d. o su placebo correspondiente dependiendo de la secuencia de tratamiento a la que se asigna al azar y continúa recibiendo el mismo durante 10 días. En el día 5, se coadministra una dosis única de warfarina de 25 mg junto con [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] trisódico

hemipentahidrato o placebo en la dosis de la mañana.

5 Muestras farmacocinéticas antes de la dosis para [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] trisódico hemipentahidrato se recolectan el Día 3 [dosificación de fármaco/placebo por la mañana y la tarde] y el Día 4 (solo por la mañana). Las muestras en serie para farmacocinética de fármaco/placebo se recogen en el Día 4 hasta 12 horas después de la dosis de la mañana. En el Día 5, se obtienen muestras farmacocinéticas en serie durante un máximo de 144 horas para la warfarina (ambos tratamientos con fármaco/placebo y warfarina) y hasta 12 horas para el fármaco/placebo.

10 En la noche anterior a cada uno de los días de evaluación farmacocinética (PK) (Día 4 y Día 5), los sujetos ayunan durante la noche (10-12 horas) antes de la dosis y continúan ayunando hasta 4 horas después de la dosis. En los Días 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10, los sujetos reciben una dosis después de un ayuno nocturno de 10 a 12 horas y reciben el desayuno 30 minutos después de la dosis, y se proporcionan bocadillos por la noche 30 minutos después de la dosis por la noche en todos los días de dosificación.

15 Período de tratamiento 2: los sujetos deben regresar al centro de estudio después de un período de lavado de al menos 10 días para la evaluación inicial del período 2 (Día -1). Todas las actividades relacionadas con el estudio, incluido el muestreo farmacocinético para todos los tratamientos, siguen el mismo programa que en el Período 1.

20 Tabla 2: resultados farmacocinéticos (PK)

Análito	Parámetro	Tratamiento	N	Media geométrica ajustada	Relación (± LCZ696)	90% de CI para relación
R-Warfarina	AUCinf [hr*ng/mL]	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	64891,96	0,98	0,96, 1,00
		Placebo + Warfarina 25 mg	25	66153,48		
	AUClast [hr*ng/mL]	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	58796,87	0,99	0,97, 1,01
		Placebo + Warfarina 25 mg	25	59534,11		
	Cmáx [ng/mL]	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	1325,29	0,96	0,91, 1,03
		Placebo + Warfarina 25 mg	25	1373,71		
S-Warfarina	AUCinf [hr*ng/mL]	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	50677,20	0,97	0,95, 1,00
		Placebo + Warfarina 25 mg	25	52027,31		
	AUClast [hr*ng/mL]	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	46647,81	0,98	0,95, 1,01

ES 2 702 529 T3

		Placebo + Warfarina 25 mg	25	47570,37		
	Cmáx [ng/mL]	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	1344,45	0,95	0,88, 1,03
		Placebo + Warfarina 25 mg	25	1414,20		

AUCinf se refiere al área bajo el infinito de la curva en [hr ng/mL] que indica la cantidad integrada de analito o medicamento (la curva de concentración del suero) después de la dosificación.

5

AUClast se refiere al área bajo la última muestra de la curva en [hr ng/mL] donde se pudo detectar la actividad.

Cmáx se refiere a la concentración máxima del analito o fármaco en [ng/mL] alcanzado después de la dosis.

10

Tabla 3: Resultados farmacodinámicos (PD)

				Relación de media geométrica (± LCZ696)	
Variable	Tratamiento	N	Media geométrica	Estimación puntual	90% de CI
Tiempo de protrombina medio (AUCPT/144) (seg)	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	16,45	1,00	0,99, 1,01
	Placebo + Warfarina 25 mg	25	16,51		
Tiempo de protrombina pico* (seg)	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	21,88	0,99	0,97, 1,02
	Placebo + Warfarina 25 mg	25	22,00		
Media INR(AUCINR/144)	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	1,29	1,00	0,98, 1,01
	Placebo + Warfarina 25 mg	25	1,30		
INR pico §	LCZ696 200 mg + Warfarina 25 mg	25	1,88	0,99	0,95, 1,03
	Placebo + Warfarina 25 mg	25	1,90		

* Tiempo medio para alcanzar el pico del PT: 36 horas para LCZ696 + warfarina; 36 horas para placebo + warfarina.

§ Tiempo promedio para alcanzar INR máxima: 36 horas para LCZ696 + warfarina; 36 horas para placebo + warfarina.

5 Resultados

10 Los resultados del análisis farmacocinético (PK) en la Tabla 2 indican que los intervalos de confianza (CI) del 90% de la relación media geométrica para AUC y C_{máx} de R- y S-warfarina, con LCZ696 y sin LCZ696 (placebo) estaban dentro del rango del 80 – 125% (Figuras 1a y 1b). Por lo tanto, no se encontró interacción farmacológica en estado estable cuando se coadministraron 200 mg b.i.d de LCZ696 y dosis únicas de warfarina 25 mg en un sujeto humano. La coadministración de LCZ696 y warfarina no cambió la farmacocinética de LCZ696.

15 Los resultados del análisis farmacodinámico (PD) en la Tabla 3 indican que LCZ696 200 mg b.i.d. no afectó ni impactó sobre las propiedades anticoagulantes de la warfarina como se refleja en el tiempo de protrombina y el tiempo INR después de la ingesta de warfarina de dosis única de 25 mg (Figuras 2 y 3).

En resumen, se encontró que LCZ696 (compuesto L) podría coadministrarse en forma segura a una persona que recibe tratamiento con warfarina y no requerir un ajuste adicional de la dosis de warfarina debido a la ausencia de interacción con LCZ696 y warfarina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para usar en la prevención o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en un ser humano que recibe una terapia anticoagulante que comprende:
- 10 una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] trisódico hemipentahidrato en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en donde el tratamiento anticoagulante comprende la administración de warfarina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la coadministración de la composición farmacéutica y la warfarina no mostró interacción farmacocinética fármaco-fármaco.
- 15 2. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.
- 20 3. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ser humano ha sufrido previamente un infarto de miocardio.
4. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ser humano tiene un corazón agrandado.
- 25 5. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ser humano tiene aterosclerosis.

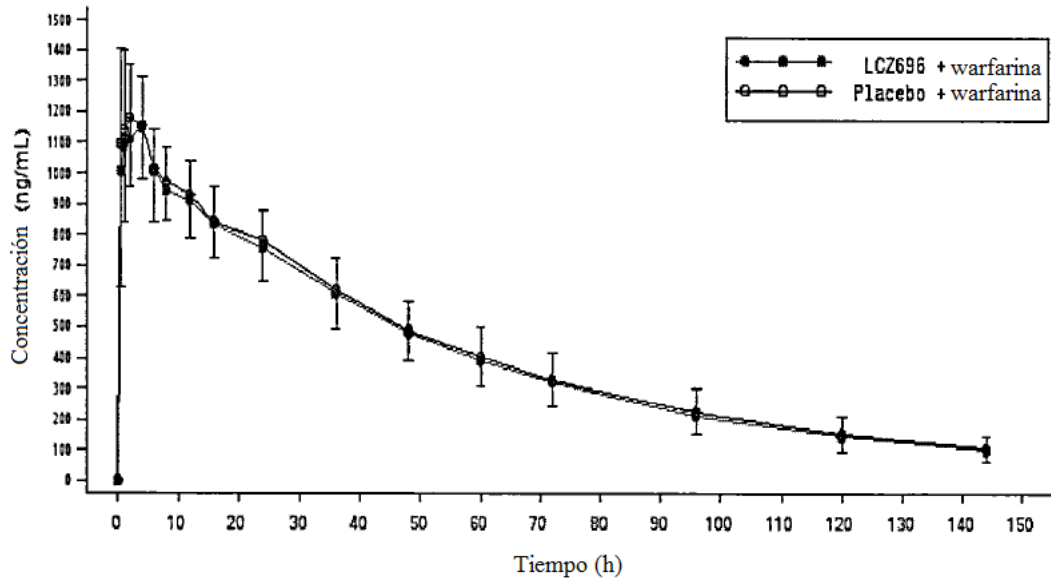


Figura 1a

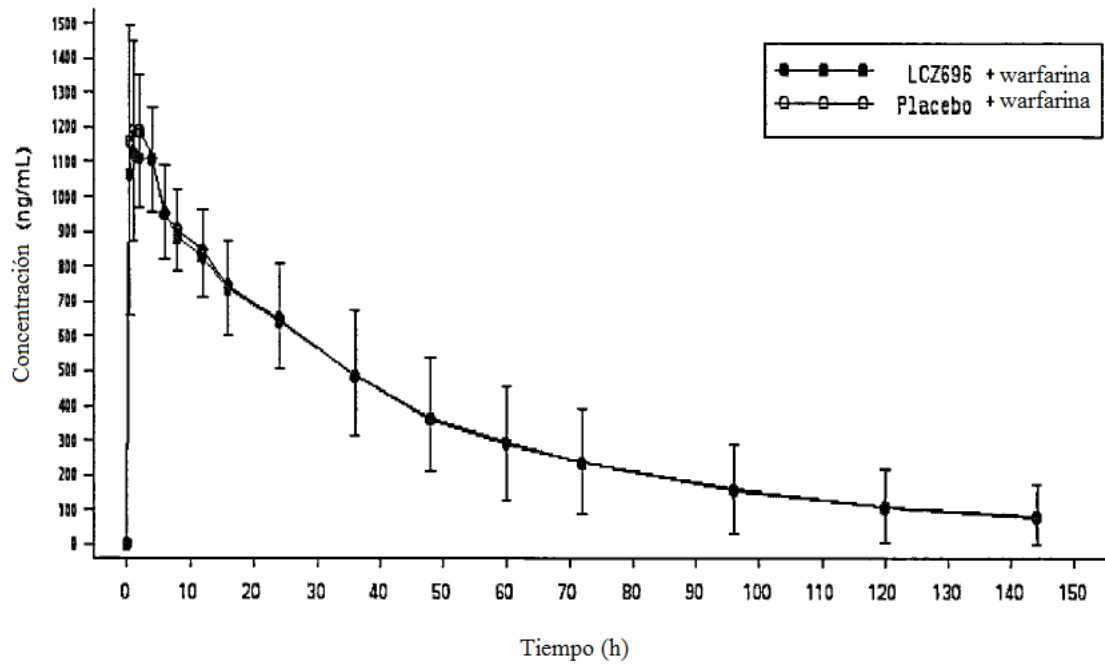


Figura 1b

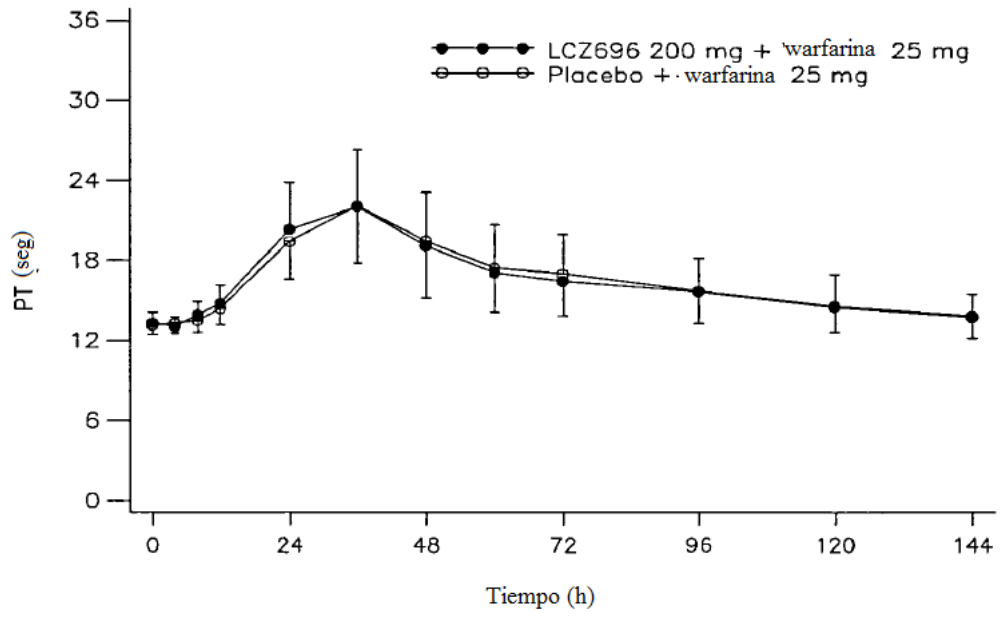


Figura 2

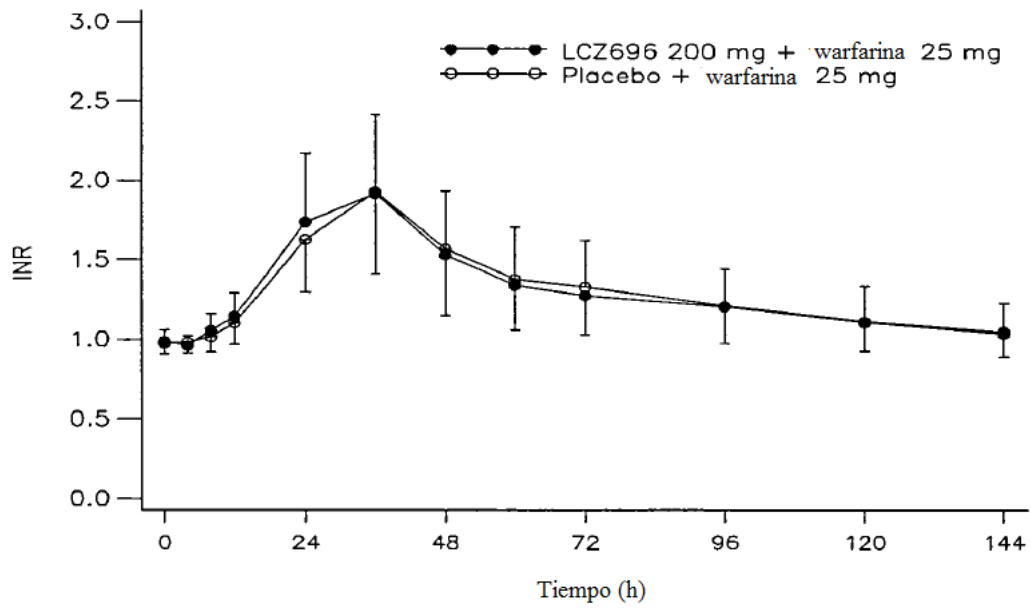


Figura 3