

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 006**

51 Int. Cl.:

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2015** **E 15808807 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018** **EP 3220911**

54 Título: **Levosimendán para su uso como un protector hepático**

30 Prioridad:

17.11.2014 IT RM20140672

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

22.04.2019

73 Titular/es:

UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI SALERNO (100.0%)
Via Giovanni Paolo II, 132
84084 Fisciano (SA), IT

72 Inventor/es:

PIAZZA, ORNELLA y
SCARPATI, GIULIANA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 710 006 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

Levosimendán para su uso como un protector hepático

5 La presente invención se refiere al compuesto ($\{4-[(4'R)-4\text{-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il}]\text{fenil}\}$ hidrazono)propandinitrilo (levosimendán) para su uso en el tratamiento de la cirrosis hepática, en particular con una acción inhibitoria que limita el desarrollo de la fibrosis hepática y las alteraciones metabólicas cerebrales asociadas con la cirrosis.

10 Estado de la técnica

Levosimendán ($\{4-[(4'R)-4\text{-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il}]\text{fenil}\}$ hidrazono) es un fármaco cardioactivo con propiedades anti-isquémicas, ya que actúa sobre la apertura de los canales mitocondriales de potasio sensibles a ATP en las células del músculo cardíaco. Se utiliza en el campo de la terapia de emergencia, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en fase descompensada.

15 La cirrosis hepática es un proceso crónico y generalizado caracterizado por fibrosis y por la transformación de la arquitectura normal del hígado en nódulos estructuralmente anormales.

20 La cirrosis hepática está asociada a un estado de hipertensión portal que está determinado por un aumento en las resistencias intrahepáticas y el flujo sanguíneo portal. El aumento de las resistencias al flujo del portal se debe a factores mecánicos y hemodinámicos. Los factores mecánicos son la fibrosis, los nódulos parenquimatosos formados por hepatocitos regenerados, las microtrombosis, la capilarización de los sinusoides debido a la deposición de colágeno por las células estrelladas (células de Ito) estimuladas por citocinas y sustancias tóxicas. Los factores hemodinámicos potencialmente reversibles están determinados por un desequilibrio entre los factores de los vasodilatadores y los vasoconstrictores con prevalencia de estos últimos (aumento de la producción de endotelina 1, PGH2, tromboxano A2 y déficit de NO debido a la disminución de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y al aumento de la degradación). Cuando la hepatopatía se agrava, la vasoconstricción se agrava con la consiguiente isquemia de los órganos esenciales, lo que lleva a la aparición de complicaciones como el síndrome hepatorenal, la hipertensión pulmonar y hasta la insuficiencia multiorgánica (MOF).

25 La encefalopatía hepática es una complicación de la cirrosis hepática, cuya patogénesis todavía es una materia muy discutida y aún no explicada.

35 Para la cirrosis hepática y sus complicaciones cerebrales, no se dispone de un tratamiento farmacológico válido. En el pasado se han probado otros fármacos con resultados muy desalentadores en el paciente cirrótico: por ejemplo, en la cirrosis NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico) se probó a administrar metformina 2 g/día (un fármaco que sensibiliza a las células frente a la insulina, reduciendo la resistencia a la insulina) con resultados escasos en los niveles de transaminasas y ningún efecto evidente en el examen histológico de las biopsias de hígado (Shields WW et Al. Therap Adv Gastroenterol 2009;2:157-63).

40 Los corticosteroides, otra clase de medicamentos utilizados en el tratamiento de la cirrosis alcohólica, tienen un uso controvertido ya que aumentan el riesgo de infecciones graves. Por lo tanto, se propuso reemplazar los esteroides por inhibidores de la IL1, un importante mediador de la inflamación. IL-1Ra, un antagonista de IL-1 β (Anakinra) limita el aumento de ALT en ratas en las que se indujo la esteatosis alcohólica, pero su potencial terapéutico y su tolerabilidad deben definirse mejor (Petrasek J et Al J Clin Invest. Oct 1, 2012; 122(10): 3476-3489), ya que los experimentos mencionados anteriormente no consideran el caso de la cirrosis nodular y los efectos sobre la cirrosis completamente manifiesta, sino solo sobre la esteatosis.

50 J. Puttonen et al. (J. Clin. Pharmacol. 2008; 48: 445-454) divulga la administración intravenosa de levosimendán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

A la luz de lo que se acaba de ilustrar, por lo tanto, en el estado de la técnica, existe la necesidad de disponer un tratamiento farmacológico eficaz.

55 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que el levosimendán puede usarse como fármaco hepatoprotector y tal uso no se proporciona en absoluto ni es derivable del estado de la técnica.

60 El objeto de la presente invención es el compuesto de levosimendán para su uso de acuerdo con la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se describen implementaciones adicionales.

Breve descripción de los dibujos

65 Se adjuntan dos figuras a la presente descripción en las que

La Figura 1 muestra cómo los valores plasmáticos promedio de la alanina amino transferasa (ALT) de muestras de sangre extraídas de la vena caudal aumentan dos semanas después de la operación quirúrgica (columna BDL) con respecto a lo observado en los mismos animales al comienzo del protocolo (columna pre-operación); cuando se observa la tercera columna, debe observarse que 4 días después del tratamiento (columna de levosimendán) los valores de la ALT disminuyen significativamente (valor promedio de rata cirrótica ALT 67,166 UI/l frente al valor promedio de rata cirrótica tratada con levosimendán ALT 60 UI/l) y

La Figura 2 destaca cómo los valores plasmáticos promedio de la aspartato transaminasa (AST) de las muestras de sangre extraídas de la vena caudal aumentan dos semanas después de la operación quirúrgica (columna BDL) con respecto a lo observado en los mismos animales al comienzo del protocolo (columna pre-operación); 4 días después del tratamiento (columna de levosimendán) disminuyen significativamente (valor promedio de la rata cirrótica AST 320 UI/l frente al valor promedio de la rata cirrótica tratada con levosimendán: AST 304 UI/l).

Descripción de la invención

La cirrosis hepática es un proceso crónico y generalizado caracterizado por fibrosis y por la transformación de la arquitectura normal del hígado en nódulos estructuralmente anormales.

La encefalopatía hepática es una complicación de la cirrosis hepática; en la encefalopatía hepática, el metabolismo cerebral normal se altera con un mecanismo que no se ha explicado completamente hasta ahora.

Los inventores de la presente invención evaluaron el efecto de levosimendán ($\{4-[(4'R)-4\text{-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il}]\text{fenil}\}$ hidrazono)propandinitrilo en un modelo experimental murino de insuficiencia hepática inducida por ligadura del conducto biliar. La insuficiencia hepática crónica en ratas puede inducirse experimentalmente a través de la doble ligadura del conducto biliar común. Dicho procedimiento provoca cambios morfológicos en el tejido hepático similares a la fibrosis hepática y la cirrosis en el hombre. El procedimiento quirúrgico de ligadura del conducto es considerablemente más ventajoso con respecto a otros procedimientos experimentales, como la inyección intraperitoneal de tetracloruro de carbono (CCl₄) o dimetilnitrosamina (DMN), ya que la respuesta individual de cada animal a la exposición a dichas sustancias hepatotóxicas es variable, la mortalidad es alta y en último término tales sustancias inducen fibrosis o cirrosis hepática en un tiempo considerablemente mayor que el procedimiento quirúrgico.

Se dividieron en 4 grupos 50 ratas macho Wistar con un peso promedio de 200 gramos:

Grupo I: control.

Grupo II: ratas con cirrosis hepática inducida por ligadura del conducto biliar (BLD)

Grupo III: ratas con cirrosis hepática inducida por ligadura del conducto biliar y posterior administración de levosimendán.

Grupo IV: ratas tratadas con levosimendán pero sin inducción de enfermedad hepática.

Con el fin de controlar la fibrogénesis determinada experimentalmente, las concentraciones de bilirrubina y las actividades séricas de la aspartato transaminasa (AST) y la alanina amino transferasa (ALT) se midieron a partir de muestras de sangre extraídas de la vena caudal al comienzo del protocolo, 2 semanas después de la intervención quirúrgica y 4 días después del tratamiento. Las ratas se sacrificaron 14 días después de la ligadura del conducto biliar.

En ratas, la actividad hepática normal se expresa por los valores promedio:

- Bilirrubina: $0,14 \pm 0,05$ mg/dl
- AST $53,49 \pm 17,31$ U/l
- ALT $28,18 \pm 7,84$ U/l

En todos los grupos se realizó microdiálisis hepática y cerebral. El examen histológico hepático se realizó después de haber sacrificado el animal del experimento y después de haber clasificado el resultado según el sistema de Scheuer en grados de 0 a 3 (sin fibrosis, fibrosis leve, fibrosis moderada, fibrosis grave). Se administró levosimendán (Simdax, Orion Pharma) diluido en 10 ml de dextrosa al 0,5% mediante una inyección intraperitoneal única con una dosis de 12 microgramos/kg.

La bilirrubina, la AST y la ALT en el grupo de ratas cirróticas (BDL) fueron sensiblemente más altas que en el grupo control; sin embargo, los niveles séricos de ALT, AST y bilirrubina se redujeron significativamente en el grupo tratado con levosimendán (valor promedio de la rata cirrótica: bilirrubina 6,416 mg/dl, ALT 67,166 UI/l, AST 320 UI/l frente al valor promedio de ratas cirróticas tratadas con levosimendán: bilirrubina 3,9 mg/dl, ALT 60 UI/l, AST 304 UI/l). Los resultados de la microdiálisis hepática mostraron una actividad metabólica alterada en las ratas del grupo BLD, que tendió a normalizarse en el grupo BLD + levosimendán. A nivel cerebral, la concentración de glucosa en el microdializado disminuyó en ratas cirróticas, con un aumento concomitante en el lactato: este cuadro patológico mejoró en ratas cirróticas tratadas con levosimendán.

5 Durante el examen histológico del hígado, en el grupo de control se observó un parénquima hepático conservado e intacto (etapa 0). En todas las ratas del grupo BDL (no tratado) se observó cirrosis micronodular y fibrosis grave (estadio 3). En el grupo BDL + levosimendán el daño fue significativamente menor que en las ratas cirróticas no tratadas: de hecho, en todas las ratas, los conductos portales eran edematosos y estaban afectados por fibrosis biliar, con contornos irregulares de los espacios portales, aunque se clasificó como estadio 1-2. Incluso dicho resultado histológico confirma la capacidad hepatoprotectora de levosimendán que se expresa con una acción antifibrótica directa.

10 Todo lo anterior demuestra que la administración de levosimendán reduce la formación de nódulos fibróticos en el hígado y, por lo tanto, la concentración de bilirrubina en la sangre. La administración de levosimendán reduce el sufrimiento del hígado donde se indujo la cirrosis y esto se demuestra por los niveles reducidos de AST y ALT. Lo que se ilustra más arriba demuestra que el levosimendán mejora el metabolismo y, por lo tanto, la funcionalidad cerebral durante la cirrosis hepática, como se demuestra por la disminución de los niveles de lactato en el microdializado.

15 Otros objetos adicionales de la presente invención son composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto levosimendán para su uso en el tratamiento de la cirrosis hepática y aditivos farmacéuticamente tolerables.

20 Ventajosamente, una composición según la presente invención comprende, además del principio activo, povidona, ácido cítrico y etanol; para la dilución, se usa ventajosamente una solución de glucosa preferiblemente al 5 %. La vía de administración es solo intravenosa. Ventajosamente, la administración es una infusión en bolo intravenoso lento (en aproximadamente 10 minutos) de 6 a 12 microgramos/kg, preferiblemente de 8 a 10 microgramos/kg.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto ($\{4-[(4'R)-4\text{-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il}]fenil\}$ hidrazono) para su uso en el tratamiento de la cirrosis hepática.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la cirrosis hepática con el fin de limitar la progresión de la fibrosis hepática.
- 10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la cirrosis hepática acompañada de encefalopatía hepática para mejorar el metabolismo cerebral alterado.
- 15 4. Composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de la cirrosis hepática que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto ($\{4-[(4'R)-4\text{-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il}]fenil\}$ hidrazono) y aditivos farmacéuticamente tolerables.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de la cirrosis hepática con el fin de limitar la progresión de la fibrosis hepática.
- 20 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de la cirrosis hepática acompañada de encefalopatía hepática para mejorar el metabolismo cerebral alterado.

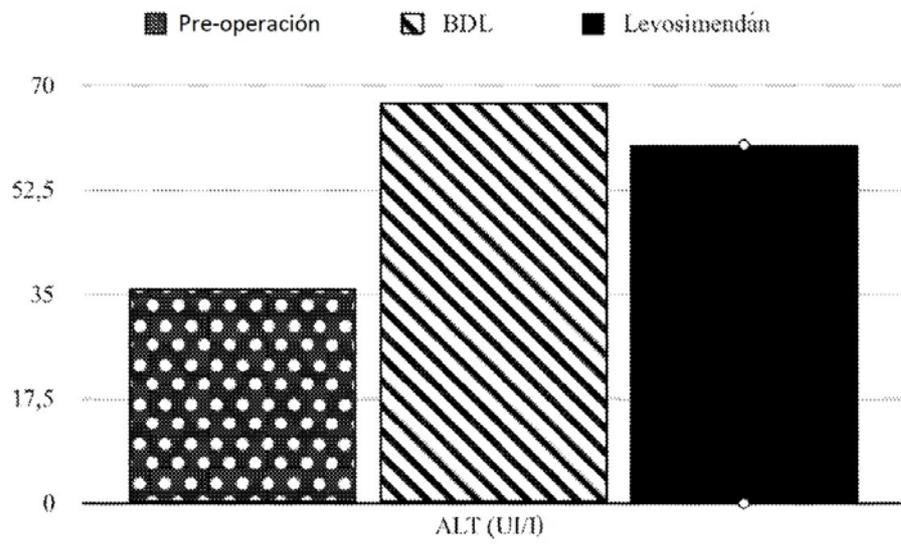


FIG. 1

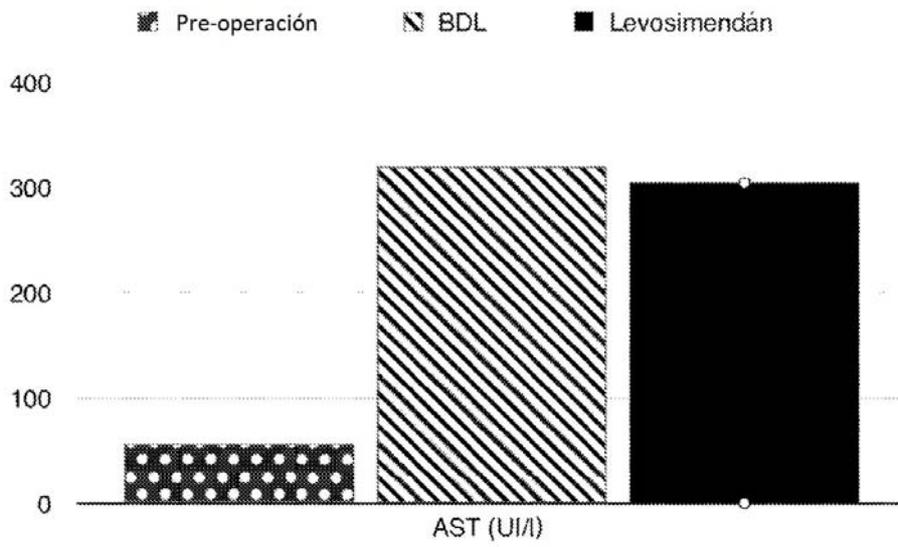


FIG. 2