

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 227**

51 Int. Cl.:

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2006 E 16185410 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3167882**

54 Título: **Uso de fenofibrato o un derivado del mismo para prevenir la retinopatía diabética**

30 Prioridad:

10.11.2005 EP 05292388

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

11.02.2021

73 Titular/es:

**BGP PRODUCTS OPERATIONS GMBH (100.0%)
Hegenheimermattweg 127
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**ANSQUER, JEAN-CLAUDE y
KEECH, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 805 227 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 fenofibrato o un derivado del mismo para prevenir la retinopatía diabética

- 5 Esta invención se refiere al uso de fenofibrato o un derivado del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de retinopatía.

La diabetes es un trastorno en que el cuerpo es incapaz de metabolizar apropiadamente carbohidratos (p.ej., almidones, azúcares y celulosa alimentarios). La enfermedad se caracteriza por cantidades excesivas de azúcar en la sangre (hiperglicemia) y la orina, una producción y/o utilización inadecuada de insulina y por sed, hambre y pérdida de peso. La diabetes afecta a aproximadamente un 2% de la población. De estos, el 10-15 % son diabéticos insulínodpendientes (de tipo 1) y el resto son diabéticos no insulínodpendientes (de tipo 2).

La retinopatía representa una de las complicaciones microvasculares más debilitantes de la diabetes. La retinopatía diabética es una complicación microvascular específica de ambas diabetes de tipo 1 y tipo 2. Después de 20 años de diabetes, casi todos los pacientes con diabetes de tipo 1 y sobre el 60 % de los pacientes con diabetes de tipo 2 tienen cierto grado de retinopatía. Adicionalmente, la retinopatía se desarrolla más tempranamente y es más grave en diabéticos con niveles elevados de presión sanguínea sistólica. De media, un examen ocular cuidadoso revela anomalías retinianas leves aproximadamente 7 años después del inicio de la diabetes, pero el daño que amenaza la visión habitualmente no aparece hasta mucho después. Puede conducir a ceguera en su etapa final. Es la segunda causa principal de ceguera adquirida en los países desarrollados, después de la degeneración macular de los ancianos. El riesgo de que un paciente diabético se quede ciego se estima 25 veces mayor que el de la población general. Actualmente, no hay tratamiento farmacológico preventivo ni curativo para esta complicación. El único tratamiento es fotocoagulación retiniana con láser o vitrectomía en los casos más graves.

La retinopatía diabética es una complicación diabética progresiva. Avanza desde una etapa a la que se hace referencia como "simple" o inicial (retinopatía de fondo) hasta una etapa final a la que se hace referencia como "retinopatía proliferativa", en que hay formación de neovasos retinianos frágiles que conducen a hemorragias graves, a veces con desprendimiento de retina, y a la pérdida de visión. Las lesiones microvasculares en la retinopatía simple se caracterizan por microaneurismas, hemorragias petequiales pequeñas, exudados y dilataciones venosas. Esta forma de retinopatía simple puede permanecer clínicamente asintomática durante un largo periodo de tiempo. En esta etapa de retinopatía simple, puede observarse el deterioro celular y estructural del capilar retiniano en los exámenes postmortem de las retinas de pacientes diabéticos, en comparación con las retinas de sujetos normales de edad comparable. Si se deja sin tratar la retinopatía proliferativa, aproximadamente la mitad de los enfermos se quedan ciegos al cabo de 5 años, en comparación con solo el 5 % de aquellos que reciben tratamiento.

La retinopatía diabética puede tratarse con fotocoagulación con láser, si se detecta tempranamente.

El tratamiento con láser se lleva a cabo habitualmente en una sala a oscuras de una clínica; dejando caer gotas de anestésico en el ojo del paciente, poniendo una lente de contacto en el ojo del paciente y tratando entonces el paciente con una máquina de láser. Cada tratamiento puede ser ligeramente diferente, dependiendo del estado del ojo. El láser puede apuntarse a un punto de la retina muy exactamente. Cada destello brillante puede durar 0,1 s o menos. Uno de los láseres más comunes es el verde de argón, de longitud de onda 530 nm, pero pueden usarse otras longitudes de onda que son igualmente efectivas.

Para tratamiento con láser de la maculopatía, pueden necesitarse una media de 100 abrasiones, pero esto varía de unas pocas a 250. Puede necesitarse más de una sesión.

Para el tratamiento de retinopatía preproliferativa, retinopatía preproliferativa grave o retinopatía proliferativa, cada tratamiento con láser es a menudo de 1000 abrasiones o más. Se somete al láser el lado de la retina o "periférica", no el centro; esta es la diferencia principal del láser para retinopatía proliferativa en contraposición con maculopatía. Una persona de 30 años con muchos vasos nuevos puede necesitar 6000 abrasiones láser por ojo, o incluso más, para prevenir el crecimiento de vasos nuevos.

Prevenir el desarrollo o la progresión de la retinopatía diabética tiene el potencial de salvar la visión a un coste relativamente bajo en comparación con los costes asociados a la pérdida de visión. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar medios adicionales que contribuyan a la prevención del desarrollo o la progresión de la retinopatía diabética.

La presente invención está basada en el descubrimiento de que los pacientes que toman fenofibrato o un derivado del mismo necesitan menos tratamiento por terapia con láser retiniano que los pacientes asignados a placebo. Los resultados obtenidos en un gran ensayo clínico demuestran el efecto favorable del fenofibrato en la prevención de la retinopatía.

5

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención está dirigida al uso de fenofibrato o un derivado de mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de retinopatía, en particular retinopatía diabética.

10 De acuerdo con la presente invención, "prevención" se define como prevenir el desarrollo o la progresión de la retinopatía diabética.

De acuerdo con la presente invención, la "retinopatía diabética" se define como el grado no proliferativo grave de la retinopatía diabética, grados proliferativos de la retinopatía diabética, edema macular y exudados duros.

15

De acuerdo con la presente invención, puede usarse fenofibrato o un derivado del mismo para prevenir la retinopatía. El fenofibrato es el éster 1-metilestérico (éster isopropílico) del ácido fenofíbrico, concretamente fenofibrato (INN). Como se usa en la presente memoria, el término "ácido fenofíbrico" hace referencia al ácido 2-[4-(4-clorobenzil)fenoxi]-2-metilpropanoico.

20

Puede ser un derivado de fenofibrato el ácido fenofíbrico, así como una sal fisiológicamente aceptable del ácido fenofíbrico. Las sales fisiológicamente aceptables de la presente invención son preferiblemente sales de adición de base. Las sales de adición de base incluyen sales con bases inorgánicas incluyendo, pero sin limitación, hidróxidos o carbonatos metálicos de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o metales de transición, o con bases inorgánicas
25 incluyendo, pero sin limitación, amoniaco, aminoácidos básicos tales como arginina y lisina, aminas, p.ej. metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, 1-amino-2-propanol, 3-amino-1-propanol o hexametilentetraamina, aminas cíclicas saturadas que tienen de 4 a 6 átomos de carbono de anillo incluyendo, pero sin limitación, piperidina, piperazina, pirrolidina y morfina y otras bases orgánicas, por ejemplo, N-metilglucamina, creatina y trometamina, y compuestos de amonio cuaternario incluyendo,
30 pero sin limitación, tetrametilamonio y similares. Las sales con bases orgánicas se forman preferiblemente con aminoácidos, aminas o aminas cíclicas saturadas. Las sales preferidas con bases inorgánicas se forman preferiblemente con cationes de Na, K, Mg y Ca.

En una realización de la invención, se selecciona la sal de ácido fenofíbrico del grupo consistente en colina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, calcio y trometamina. Estas sales pueden obtenerse de acuerdo con las enseñanzas de la solicitud de patente de Estados Unidos 20050148594.

El medicamento de la invención puede ser cualquier clase de formulación farmacéutica adecuada para el fenofibrato tal como las formulaciones descritas en el documento WO 00/72825 y las citas proporcionadas en el mismo, tales
40 como las patentes de EE.UU. nº 4.800.079, 4.895.726, 4.961.890, EP-A 0.793.958 y WO 82/01649. Se describen formulaciones adicionales de fenofibrato en el documento WO 02/067901 y las citas proporcionadas en el mismo, tales como las patentes de EE.UU. nº 6.074.670 y 6.042.847.

Además del fenofibrato o derivado del mismo, las formulaciones pueden comprender una o más sustancias activas
45 distintas, particularmente aquellas que tengan una acción como similar al fenofibrato, p.ej. seleccionadas del grupo consistente en otros agentes reguladores lipídicos tales como, pero sin limitación, fibratos adicionales, p.ej. bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrocilo, o estatinas, p.ej. lovastatina, mevinolina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, mevastatina, rosuvastatina, velostatina, sinvinolina, simvastatina, cerivastatina y numerosos otros mencionados, por ejemplo, en el documento WO 02/67901 y las correspondientes citas en el
50 mismo, así como sustancias activas apropiadas de otros tipos.

El fenofibrato o derivado del mismo constituye normalmente de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 60 % en peso, preferiblemente de aproximadamente un 7 a aproximadamente un 40 % en peso y, en particular, de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 30 % en peso de la formulación. Los datos en % en peso están
55 basados, a menos que se indique otra cosa, en el peso total de la formulación.

Las formulaciones de la presente invención comprenden excipientes fisiológicamente aceptables. Los excipientes fisiológicamente aceptables son aquellos conocidos por ser utilizables en las áreas de la tecnología farmacéutica y áreas adyacentes, particularmente aquellos enumerados en las farmacopeas relevantes (p.ej., DAB, Ph. Eur., BP,

NF, USP), así como otros excipientes cuyas propiedades no confieran un uso fisiológico.

Los excipientes son habitualmente excipientes farmacéuticos convencionales, por ejemplo, cargas tales como, pero sin limitación, alcoholes de azúcar, p.ej. lactosa, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol y xilitol, isomaltosa, productos de la sacarificación del almidón, talco, sacarosa, almidón de cereal, maíz o patata cuando están presentes, a una concentración de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 20 % en peso basada en el peso total de la mezcla; lubricantes, deslizantes y agentes de desmoldeo tales como, pero sin limitación, estearatos de magnesio, aluminio y calcio, talco y siliconas y grasas animales o vegetales, especialmente en forma hidrogenada, y aquellas que son sólidas a temperatura ambiente; reguladores del flujo, p.ej., sílice coloidal (dióxido de silicio altamente dispersado); tintes tales como, pero sin limitación, tintes azoicos, pigmentos o tintes orgánicos o inorgánicos de origen natural, dándose preferencia a los pigmentos inorgánicos, p.ej. óxidos de hierro, cuando están presentes a una concentración de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 % en peso, basada en el peso total de la mezcla; estabilizantes tales como, pero sin limitación, antioxidantes, fotoestabilizantes, destructores de hidroperóxidos, secuestrantes de radicales, estabilizantes contra el ataque microbiano y plastificantes, especialmente aquellos descritos a continuación. También es posible añadir agentes humectantes, conservantes, disgregantes, adsorbentes y tensioactivos, especialmente aniónicos y no iónicos tales como, por ejemplo, jabones y tensioactivos de tipo jabón, alquilsulfatos y alquilsulfonatos, sales de ácidos biliares, alcoholes grasos alcoxilados, alquilfenoles alcoxilados, ácidos grasos alcoxilados y ésteres de glicerol de ácido graso que pueden estar alcoxilados y solubilizantes tales como Cremophor® (aceite de ricino polietoxilado), Gelucire® y Labrafil®, vitamina E-TPGS y Tween® (ésteres de ácido graso de sorbitán etoxilados). Los excipientes, con los fines de la presente invención, hacen también referencia a sustancias para producir una solución sólida con la sustancia activa. Son ejemplos de estos excipientes pentaeritritol y tetraacetato de pentaeritritol, urea, fosfatidas tales como lecitina, polímeros tales como, por ejemplo, poli(óxidos de etileno) y poli(óxidos de propileno) y sus copolímeros de bloque (poloxámeros), ácidos cítrico y succínico, ácidos biliares, estearinas y otros como se indica, por ejemplo, por J. L. Ford, *Pharm. Acta Hely.* 61, (1986), pág. 69-88.

En una realización, la formulación farmacéutica utilizable de acuerdo con la invención puede contener un aglutinante entérico que puede ser un polímero entérico, tal como aquellos seleccionados del grupo consistente en: hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, carboximetilcelulosa, celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato y carboximetilcelulosa de sodio. Adicionalmente, el polímero entérico puede ser un copolímero tal como un copolímero de ácido (met)acrílico y al menos un éster de ácido alquil(met)acrílico. El éster de ácido alquil(met)acrílico puede ser metacrilato de metilo. El copolímero puede tener una relación de grupos carboxilo libres a grupos carboxilo esterificados de aproximadamente 2:1 a 1:3, preferiblemente de aproximadamente 1:1.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se usan principalmente en la práctica fisiológica, particularmente en el área médica para seres humanos. En este sentido, las formulaciones se usan como o en formas de dosificación, concretamente las formulaciones de la presente invención tienen formas convenientes que son apropiadas para la práctica fisiológica, si es necesario, junto con otros excipientes. Por tanto, el término "forma de dosificación" hace referencia a cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración de sustancias activas a seres humanos.

Las formas de dosificación convencionales incluyen, pero sin limitación, cápsulas, gránulos, aglomerados, polvos, suspensiones, supositorios y comprimidos. Los gránulos comprenden granos sólidos de las formulaciones de la presente invención, donde cada grano representa un aglomerado de partículas de polvo. Los gránulos pueden tener un tamaño medio de grano en el intervalo de aproximadamente 0,12 a aproximadamente 2 mm, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,7 mm. Los gránulos se pretenden preferiblemente para uso oral como formas de dosificación. Pueden ofrecerse al usuario preparaciones monodosis, por ejemplo gránulos empaquetados en una bolsa pequeña (bolsita), una bolsa de papel o una botella pequeña, o preparaciones multidosis que requieren una medición apropiada. Dichos gránulos no representan la forma de dosificación real, sino que son intermedios en la fabricación de formas de dosificación particulares, por ejemplo, gránulos de comprimido para comprimir en comprimidos, gránulos de cápsula para empaquetar en cápsulas de gelatina dura o gránulos instantáneos o gránulos para suspensión oral para poner en agua antes de la ingesta.

Como cápsulas, las formulaciones de la presente invención se empaquetan habitualmente en una cubierta dura compuesta por dos piezas ajustadas entre sí o una cubierta cerrada blanda de una pieza, que puede variar en tamaño y forma. Es posible revestir con o recubrir con o embeber en una matriz de polímeros adecuados las formulaciones de la presente invención, es decir, microcápsulas y microesférulas. Las cápsulas duras y blandas

comprenden principalmente gelatina, mientras que las últimas pueden tener un contenido adecuado de sustancias plastificantes tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de gelatina dura se usan para recibir formulaciones de la presente invención que tienen una consistencia sólida, por ejemplo gránulos, polvos o aglomerados. Las cápsulas de gelatina blanda son adecuadas para formulaciones con una consistencia semisólida y, si se requiere, también una consistencia líquida viscosa.

En preparaciones semisólidas, se incorporan las formulaciones de la presente invención a un vehículo adecuado. Las bases apropiadas son conocidas por los especialistas en la técnica.

10 Los supositorios son preparaciones sólidas para administración rectal, vaginal o uretral. Para que sean apropiadas para esta vía de administración, las formulaciones de la presente invención en estas formas farmacológicas deben incorporarse a vehículos adecuados, por ejemplo, a grasas que funden a la temperatura corporal, tales como grasa dura, macrogoles, concretamente polietilenglicoles con pesos moleculares de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000 en diversas proporciones, glicerol, gelatina y similares.

15 Los comprimidos son preparaciones sólidas para uso oral. El significado de oral en el marco de la presente invención es, particularmente, el del término "por vía oral", concretamente, comprimidos para absorción o acción de la sustancia activa en el tracto gastrointestinal. Las realizaciones particulares incluyen, pero sin limitación, comprimidos recubiertos, comprimidos con capas, comprimidos laminados, comprimidos con liberación modificada de la sustancia activa, comprimidos de matriz, comprimidos efervescentes o comprimidos masticables. Las formulaciones de la presente invención comprenden habitualmente al menos una parte de los excipientes de comprimido necesarios, tales como aglutinantes, cargas, deslizantes y lubricantes y disgregantes. Los comprimidos de formulaciones de la presente invención pueden comprender también, si es necesario, otros excipientes adecuados. Pueden usarse también en la presente memoria excipientes que ayuden a la formación de comprimidos, por ejemplo lubricantes y deslizantes, por ejemplo aquellos mencionados anteriormente, con preferencia para reguladores del flujo tales como sílice y/o lubricantes tales como estearato de magnesio, particularmente para facilitar la compactación. Los comprimidos recubiertos comprenden adicionalmente materiales de recubrimiento adecuados, por ejemplo, agentes de recubrimiento de película con auxiliares de recubrimiento, especialmente aquellos mencionados a continuación. Los comprimidos recubiertos incluyen, pero sin limitación, comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos con película.

Las formulaciones de la presente invención, cuando se usan como forma de dosificación y por tanto proporcionan una cantidad efectiva de sustancia activa, se administran al individuo para tratar. Que dicho tratamiento esté indicado y la forma que tome depende del caso individual y puede estar sujeto a valoración médica (diagnóstico), que incluye los signos, síntomas y/o disfunciones que estén presentes, los riesgos de desarrollar ciertos signos, síntomas y/o disfunciones y otros factores.

Estas formulaciones se administran normalmente junto a o como alternativa a otros productos de tal modo que un individuo para tratar reciba una dosis diaria de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg de fenofibrato por administración oral. En una realización de la invención, la dosis diaria es de 200 mg, 160 mg, 145 mg o 130 mg.

Puede emplearse cualquier vía de suministro para proporcionar a un paciente una cantidad efectiva de fenofibrato o un derivado del mismo. Las vías de suministro preferidas incluyen, pero sin limitación, oral o parenteral, p.ej., rectal, vaginal, uretral y tópica, prefiriéndose la vía de suministro oral.

A modo de ejemplo, y no de limitación, se darán ahora ejemplos de la presente invención.

DATOS FARMACOLÓGICOS

50 La diabetes sacarina de tipo 2 es una afección cada vez más común asociada a un alto riesgo cardiovascular. Hasta la fecha, muy pocos ensayos de terapia reductora de lípidos se han centrado en esta afección y, en particular, no se han realizado ensayos muy grandes de terapia con fibrato en diabetes. Se han completado solo dos ensayos de terapia con fibrato: el ensayo "Veterans Low-HDL Cholesterol Intervention Trial" (VA-HIT), Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J: "Gemfibrozil for secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial study group". N. Engl J Med 1999, 341: 410-418) y el ensayo "Bezafibrate Infarct Prevention (BIP) trial (The BIP Study Group: Secondary Prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarct Prevention (BIP) Study". Circulation 2000, 102: 21-27). Ambos estudios estaban limitados a personas con infarto de

miocardio (IM) previo y han reseñado reducciones en los eventos cardiovasculares mayores entre los participantes con bajo HDL y altos triglicéridos (TG) basales, que eran mayores que las observadas con el uso del mismo fibrato entre aquellos sin dislipidemia. El ensayo VA-HIT reseñaba también una mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria (ECC) reducida en aquellos con diabetes que recibían gemfibrozilo y una tasa reducida de eventos cardiovasculares, aunque las tasas de IM no mortal no cambiaban significativamente. Un tercer ensayo, el “Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)”, mostraba una progresión reducida de la aterosclerosis coronaria establecida entre aquellos asignados aleatoriamente a fenofibrato en comparación con aquellos que reciben placebo coincidentes durante 3 años. (“Diabetes Atherosclerosis Intervention Study investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis intervention Study, a randomised study”. *Lancet* 2001, 357: 905-910).

Como los fibratos son conocidos por corregir la dislipidemia típica de la diabetes, su papel en la reducción del riesgo cardiovascular en diabetes puede ser especialmente importante. Se ha llevado a cabo un estudio llamado “Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)”, siendo dicho estudio un ensayo multicéntrico con doble anonimato controlado por placebo que evalúa los efectos sobre la morbilidad y mortalidad coronarias del tratamiento a largo plazo con fenofibrato para elevar los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol y reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes de diabetes de tipo 2 y colesterol sanguíneo total a entre 3 y 6,5 mmol/L, (115 a 250 mg/dL) a la entrada del estudio. En la diabetes de tipo 2, las tasas de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) son de 3 a 4 veces mayores que las de las personas sin diabetes a cualquier nivel de colesterol sanguíneo dado, y a cualquier edad dada. Las pruebas sugieren también que, en mujeres con diabetes, puede perderse la protección natural contra ECC proporcionada por el género. Además, las personas con diabetes de tipo 2 tienen tanto una mayor mortalidad hospitalaria después de infarto de miocardio (IM) como un peor resultado clínico en los años posteriores, perdiendo de media entre 5 y 10 años de esperanza de vida. Se deduce que la diabetes de tipo 2 contribuye significativamente a la carga global de morbilidad y mortalidad por ECC prematura, muy por encima de su prevalencia en la sociedad.

Los niveles de colesterol total sanguíneo no son sustancialmente diferentes entre pacientes con diabetes de tipo 2 y aquellos de poblaciones no diabéticas de edad y género similares. Sin embargo, la evaluación de las demás fracciones lipoproteicas muestra que aquellos con diabetes tienen más a menudo un nivel de HDL-colesterol por debajo de la media y una elevación de los niveles de TG en la sangre, lo que conjuntamente confiere un riesgo adicional independiente de ECC. Además, aunque los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol no se elevan sustancialmente, la partícula de HDL es a menudo menor y más densa que en poblaciones no diabéticas similares, lo que se considera que es un estado más aterogénico. El número aumentado de partículas de LDL, como se observa en diabetes, se refleja en un nivel elevado de apolipoproteína plasmática B, un predictor más potente del riesgo de eventos cardiovasculares que cualquiera de colesterol total o LDL-colesterol.

La fuerza de la relación colesterol-ECC es muy similar a la de aquellos con diabetes de tipo 2 a no diabéticos, aunque a una tasa de fondo mayor de ECC. Las pruebas del estudio Helsinki Heart Study, que ensayaba el uso de fibrato (gemfibrozilo) a largo plazo en hombres y mujeres hipercolesterolémicos sin enfermedad coronaria previa, mostraban una reducción significativa de los eventos coronarios, no siendo la reducción entre el pequeño número de personas con diabetes separadamente significativa, pero pareciendo algo mayor. Las reducciones de eventos observadas fueron mayores que las que se esperarían basándose en la reducción del LDL-colesterol solo. Así, que aumentar sustancialmente los niveles de HDL-colesterol bajos y reducir los niveles elevados de triglicéridos reduzca independientemente los eventos cardiovasculares y la mortalidad y deba ser una diana específica para terapia sigue sin estar bien acordado.

Para pacientes con diabetes de tipo 2 y su dislipidemia típica, muchos médicos creen que los fibratos son la primera elección lógica de tratamiento farmacológico. Los fibratos han estado en uso clínico desde hace mucho tiempo, al ser bien tolerados y con pocos efectos secundarios a corto plazo. El fenofibrato se ha usado y comercializado ampliamente durante más de 20 años y es un agente efectivo para reducir los triglicéridos plasmáticos y elevar el HDL-colesterol. Aunque los efectos sobre las fracciones lipídicas pueden variar con la población bajo estudio, se observa a menudo una caída del 15 % o más del colesterol total, mediada por una reducción del LDL-colesterol, con el uso a largo plazo. En paralelo, la elevación de HDL-colesterol de un 10-15 % es común, junto con grandes reducciones de los triglicéridos plasmáticos de un 30-40 %. Además, se ha observado una reducción del fibrinógeno plasmático de aproximadamente un 15 %.

El estudio se diseñó para proporcionar la primera prueba apropiadamente aleatorizada de si los efectos sustanciales del fenofibrato confieren un beneficio sobre los eventos cardiovasculares clínicos en personas con diabetes de tipo 2.

- El estudio era un ensayo aleatorizado con doble anonimato controlado por placebo y en grupos paralelos entre personas de mediana edad a ancianos con diabetes sacarina de tipo 2 que se consideraban con un riesgo aumentado de ECC. Eran elegibles aquellos con y sin enfermedad vascular preexistente u otras anomalías lipídicas, tales como HDL-colesterol bajo y TG elevados, a condición de que el nivel de colesterol sanguíneo total en el cribado cayera entre 3,0 y 6,5 mmol/L (aproximadamente 115-250 mg/dL) más una relación de colesterol total a HDL-colesterol de $>4,0$ o un nivel de TG sanguíneos $> 1,0$ mmol/L (88,6 mg/dL). El estudio se ha realizado en 63 centros clínicos en Australia (39), Finlandia (9) y Nueva Zelanda (15).
- 10 El principio subyacente que guía la inclusión de pacientes en el estudio era el de incertidumbre clínica: es decir, los pacientes se consideraban solo si los médicos de tratamiento de los pacientes dudaban sustancialmente sobre el valor de la terapia modificadora de lípidos para ese individuo particular y creían que no había señales para la terapia modificadora de lípidos. Por lo tanto, ninguno de los participantes estaba con una terapia reductora de lípidos a la entrada del estudio.
- 15 Después del cribado clínico y de laboratorio para elegibilidad, consentimiento informado y terminación del periodo de preinclusión, se asignaron aleatoriamente los pacientes para recibir fenofibrato (200 mg de formulación comicronizada) o placebo coincidente en forma de una cápsula diaria en el desayuno. No había restricción formal sobre la aleatorización referida al cumplimiento durante el periodo de preinclusión. Se llevó a cabo la aleatorización usando un procedimiento de asignación dinámica con estratificación para factores de pronóstico importantes, incluyendo edad, género, IM previo, niveles lipídicos y excreción de albúmina urinaria. Se hizo seguimiento a todos los pacientes mediante consultas clínicas regulares en su consultorio especialista en diabetes habitual o un consultorio instalado con los fines del estudio.
- 20 La fase de preinclusión del estudio consiste en un periodo de solo dieta de 4 semanas, seguido de un periodo de placebo con anonimato simple de 6 semanas y entonces un periodo de preinclusión activo con anonimato simple de 6 semanas con fenofibrato comicronizado a 200 mg una vez al día para todos los pacientes, antes de la aleatorización (Figura 1). Esto era para dar tiempo a los pacientes para discutir la participación a largo plazo con sus familias y médicos habituales y para la evaluación de los beneficios del tratamiento con fenofibrato con un trasfondo de consejo dietético recomendado. Además, el periodo de preinclusión activo era para determinar en qué medida cualquier beneficio clínico a largo plazo se correlaciona con los efectos a corto plazo del fármaco para modificar las diferentes fracciones lipídicas.
- 30 El seguimiento del estudio era de más de 5 años.
- 35 El resultado clínico primario del estudio es la incidencia combinada del primer IM no mortal o muerte por ECC entre todos los pacientes aleatorizados durante el periodo de tratamiento programado. Los resultados clínicos secundarios incluyen los efectos del fenofibrato sobre los eventos cardiovasculares mayores (eventos de ECC, apoplejía total y otros de muerte cardiovascular combinados), los eventos cardiovasculares totales (eventos cardiovasculares mayores más revascularización coronaria y carótida), muerte por ECC, muertes cardiovasculares totales, apoplejía hemorrágica y no hemorrágica, procedimientos de revascularización coronaria y periférica, mortalidad no por ECC específica de causa (incluyendo cáncer y suicidio) y mortalidad total. Todas las muertes, posibles IM y posibles apoplejías se adjudican de forma anonimizada por el Comité de valoración de resultados clínicos. Los resultados clínicos terciarios incluyen los efectos del tratamiento sobre el desarrollo de amputaciones vasculares y neuropáticas, cánceres no mortales, la progresión de enfermedad renal, el tratamiento con láser por retinopatía diabética, la hospitalización por angina de pecho y los números y duraciones de todos los ingresos hospitalarios.
- 40 Tamaño de muestra: De los 13.900 pacientes cribados en las clínicas del estudio, un 75,9 % (10.553) continuaron hasta entrar en la fase de preinclusión, un 73,4 % (10.202) hasta la fase de preinclusión activa y por último se aleatorizaron 9.795 (70,5 %) pacientes. Se muestran las características demográficas para los pacientes aleatorizados y no aleatorizados en la Tabla 1. La cohorte de estudio incluía más hombres que mujeres y tenía una edad media de 60-70 años y poco más de 2.100 pacientes aleatorizados tenían un historial previo de enfermedad cardiovascular.
- 50 Había 6051 sujetos aleatorizados de Australia, 2.351 de Nueva Zelanda y 1.393 de Finlandia. No había diferencias entre los 3 países en edades medias de pacientes o edades de diagnóstico (55,8 años y 56,2 años para Australia, Finlandia y Nueva Zelanda, respectivamente). Los periodos medianos desde el diagnóstico de diabetes hasta la aleatorización fueron de 5, 7 y 5 años, respectivamente. Los pacientes incluidos eran una mezcla de hospitalarios y extrahospitalarios, y por lo tanto de riesgo absoluto diverso.
- 55

Tabla 1: Características basales de la cohorte del estudio FIELD

Característica	Categoría	Cribado, no aleatorizado (n= 4105)		Aleatorizado (n= 9795)	
		n	%	n	%
Género	Masculino	2424	59,0	6138	62,7
	Femenino	1681	41,0	3657	37,3
Edad en la consulta 1 (años)	> 55	682	16,6	1668	17,0
	55-59	802	19,5	1976	20,2
	60-64	856	20,8	2196	22,4
	65-69	888	21,7	2202	22,5
	+70	877	21,4	1753	17,9
Etnia*	Blanca	3757	91,5	9093	92,8
	Indígena	161	3,9	258	2,6
	Asiática	93	2,3	141	1,4
	Otras	94	2,3	303	3,1
Índice de masa corporal (kg/cm ²) (IMC)	IMC < 25	814	19,8	1242	12,7
	25 ≤ IMC <30	1505	36,7	3805	38,9
	30 ≤ IMC < 35	1096	26,7	2885	29,5
	IMC ≥ 35	652	15,9	1853	18,9
Cintura (cm)	Mujeres (media, DE)	98±15		101±14	
	Hombres (media, DE)	103±13		105±12	
Relación de cintura-cadera	Relación < 0,8	268	6,5	375	3,8
	0,8 ≤ relación < 0,9	1248	30,4	2668	27,2
	0,9 ≤ relación < 1,0	1840	44,8	4764	48,6
	1,0 ≤ relación < 1,1	651	15,9	1809	18,5
	Relación ≥ 1,1	68	1,7	167	1,7
Tabaquismo (cigarrillos)	No fumador	1735	42,3	4000	40,8
	Exfumador	1933	47,1	4908	50,1
	Fumador actualmente	404	9,8	887	9,1
Historial clínico	Enfermedad cardiovascular anterior†	1044	25,4	2131	21,8
	Infarto de miocardio anterior	278	6,7	484	5,0
	Apoplejía	193	4,7	346	3,5
	Angina	588	14,3	1188	12,1
	Hipertensión	2246	54,7	5548	56,6
	Claudicación de enfermedad vascular periférica	351	8,6	710	7,2
	Ataque isquémico transitorio	155	3,8	307	3,1
Revascularización coronaria anterior	Sin CABG ni PTCA	3908	95,2	9432	96,3
	CABG solo	122	3,0	230	2,4
	PTCA solo	49	1,2	102	1,0
	CABG y PTCA	26	0,6	31	0,3
Gestión de diabetes	Solo dieta	1103	26,9	2675	27,3
	Solo dieta + OH	2237	54,5	5828	59,5

	Dieta + insulina	447	10,9	601	6,1
	Dieta + OH + insulina	318	7,7	691	7,1
Complicaciones diabéticas†	Retinopatía	430	10,5	813	8,3
	Neuropatía	636	15,5	1395	14,2
	Nefropatía	160	3,9	279	2,9
	Úlceras cutáneas	139	3,4	299	3,1
	Amputaciones	106	2,6	176	1,8
Diagnóstico de diabetes‡	Edad de diagnóstico (media ± DE)	54,8 ± 8,7		55,5 ± 8,3	
	Duración mediana de la diabetes en años (cuartil 1, cuartil 3)	6(2,11)		5(2,10)	

* los pacientes se suponen blancos a menos que se afirme otra cosa. Los indígenas incluyen aborígenes, isleños del Estrecho de Torres, isleños maoríes y polinésicos. Otros incluyen razas mixtas de afroamericanos, indios, africanos, etc.

† La enfermedad cardiovascular anterior se define como un historial reseñado de infarto de miocardio, angina (estable e inestable), revascularización coronaria (CABG o PTCA), apoplejía, claudicación o enfermedad vascular periférica o revascularización periférica antes de la aleatorización. El recuento incluye 13 pacientes aleatorizados y 10 pacientes no aleatorizados que padecieron o reseñaron un evento cardiovascular durante el periodo de preinclusión (consulta 1 a consulta 4 (aleatorización)).

‡ Las complicaciones diabéticas y edad y diagnóstico de diabetes son autoevaluadas. CABG= injerto de derivación arterial coronaria; PTCA= angioplastia coronaria transluminal percutánea; DE= desviación estándar; OH = agentes hipoglicémicos orales.

Resultados para el resultado clínico terciario relacionado con el tratamiento con láser por retinopatía diabética:

1. Número de pacientes con tratamiento con láser por retinopatía diabética

5

	Placebo		Fenofibrato		Total	
	N	%	N	%	N	%
Número total de pacientes	253	5,2	178	3,6	431	4,4

Estos resultados muestran que más pacientes ubicados (253 (5,2 %)) que pacientes asignados a fenofibrato (178 (3,6%)) requerían uno o más tratamientos con láser por retinopatía ($p < 0,001$).

2. Incidencia y prevalencia del tratamiento con láser por retinopatía diabética

10

	Placebo		Fenofibrato		Total	
	N	%	N	%	N	%
Casos incidentes	191	3,9	115	2,3	306	4,4
Casos prevalentes	556	11,3	355	7,3	911	9,3

Los casos incidentes corresponden al primer tratamiento con láser por retinopatía después de la aleatorización.

Los casos prevalentes corresponden a todos los tratamientos con láser reseñados después de la aleatorización.

15

Por tanto, el efecto del fenofibrato era muy similar entre aquellos pacientes sin retinopatía basal ($p = 0,001$).

Las Figuras 2A y 2B son curvas de Kaplan-Meier que muestran la incidencia acumulada de la terapia de tratamiento con láser con pacientes con y sin retinopatía diabética basal.

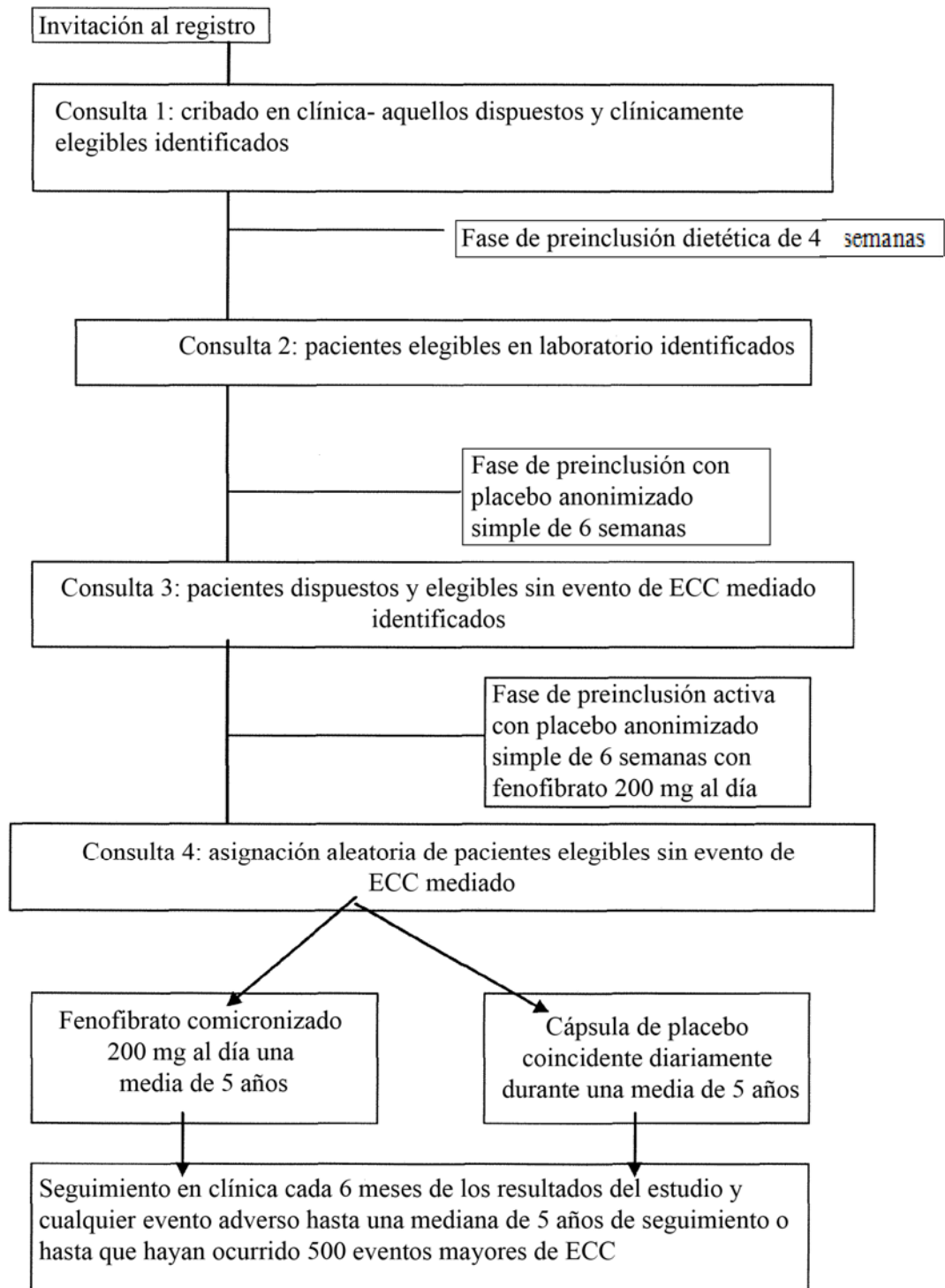
20

Estos resultados proporcionan la primera prueba del efecto favorable del fenofibrato sobre la necesidad de terapia con láser retiniano. Como los pacientes que toman fenofibrato tuvieron menos tratamiento con terapia con láser retiniana que los pacientes asignados a placebo, se ha demostrado claramente la prevención y el tratamiento de la retinopatía por fenofibrato.

25

REIVINDICACIONES

1. Uso de fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico para la
5 fabricación de un medicamento para la prevención de retinopatía, en particular retinopatía diabética.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal fisiológicamente aceptable del ácido fenofíbrico
 se selecciona de entre el grupo consistente en colina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, calcio y trometamina.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicho medicamento contiene además una
10 estatina.
4. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho medicamento contiene
 200 mg, 160 mg, 145 mg o 130 mg de fenofibrato o ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido
15 fenofíbrico.
5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho medicamento es una
 formulación oral de fenofibrato o ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico.
6. Fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico para su uso en
20 la prevención y/o el tratamiento de la retinopatía, en particular la retinopatía diabética.
7. Fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 6, donde la sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico se selecciona del grupo
25 que consiste en colina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, calcio y trometamina.
8. Fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde dicho fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable
 de ácido fenofíbrico comprende además una estatina.
9. Fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico para su uso de
30 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde dicho fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal
 fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico comprende 200 mg, 160 mg, 145 mg o 130 mg de fenofibrato o ácido
 fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico.
10. Fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico para su uso de
35 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde dicho fenofibrato, ácido fenofíbrico o una sal
 fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico es una formulación oral de fenofibrato o ácido fenofíbrico o una sal
 fisiológicamente aceptable de ácido fenofíbrico.



(ECC= enfermedad cardiovascular)

FIG.1

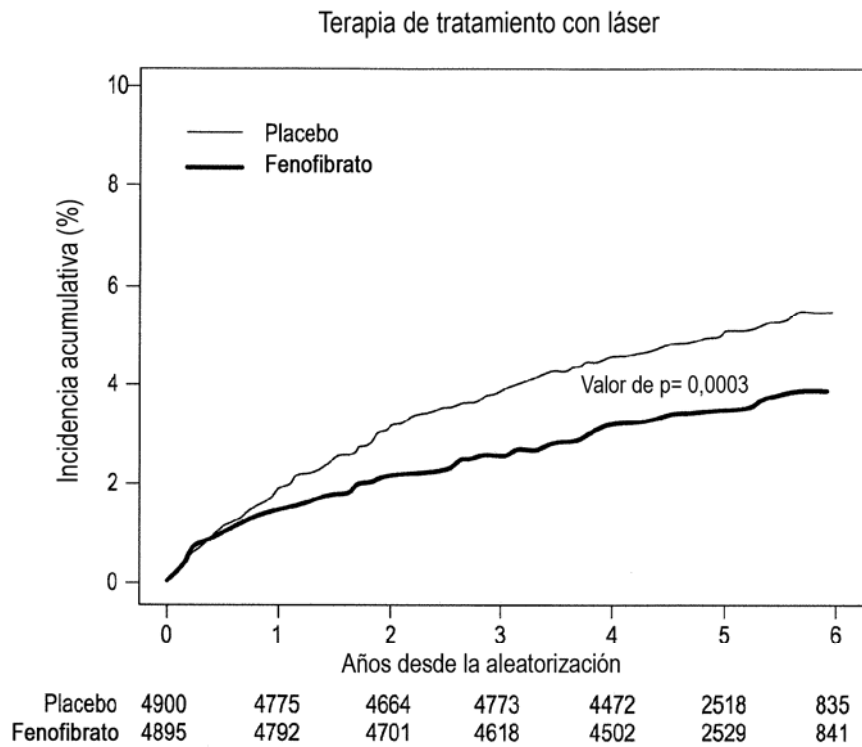


FIG.2A

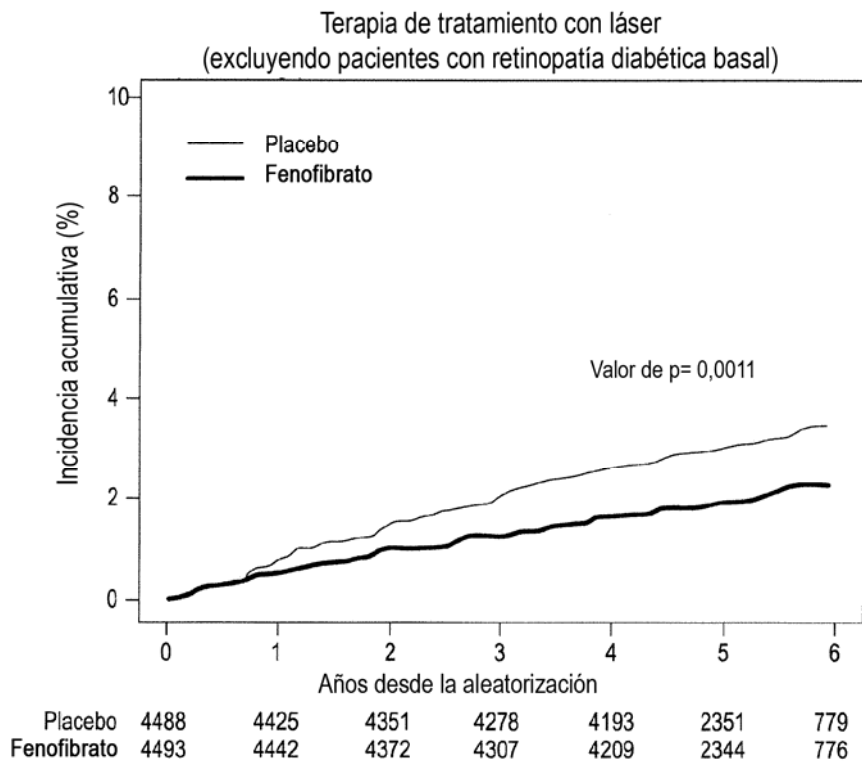


FIG.2B