



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 796**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01955528 .3**

86 Fecha de presentación : **20.07.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1305020**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2003**

54 Título: **Uso de fibratos para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.**

30 Prioridad: **01.08.2000 IT RM00A0043**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.**
Viale Shakespeare, 47
00144 Roma, IT

72 Inventor/es: **Arduini, Arduino**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 fibratos para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

- 5 La invención descrita en esta memoria descriptiva se refiere a medicamentos útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, particularmente insuficiencia cardíaca congestiva, sin estar tal insuficiencia cardíaca relacionada con afecciones dislipídicas de cualquier tipo.

Antecedentes de la invención

- 10 La insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) es una causa importante de discapacidad y muerte súbita (aproximadamente 10%/año), con una alta incidencia (1 - 5 casos por 1000 habitantes en la edad más joven) más de 30 casos por 1000 habitantes en los pacientes con edades por encima de los 75 años.

- 15 Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el comienzo, desarrollo y progreso de CHF se tienen todavía que clarificar completamente. A pesar del hecho de que se han encontrado numerosas anomalías bioquímicas, electrofisiológicas y funcionales, es difícil establecer si éstas constituyen una causa o una consecuencia de la enfermedad.

- 20 La CHF se debe a la incapacidad del corazón de bombear sangre en cantidades suficientes para hacer frente a las necesidades metabólicas de los diversos tejidos. Esta afección está acompañada por cambios profundos en el sistema de control de las funciones eléctricas y mecánicas del corazón. Las anomalías bioquímicas y neurohormonales observadas son un mecanismo de adaptación a la afección hemodinámica alterada del corazón descompensado, caracterizado principalmente por una reducción en el rendimiento cardíaco, un incremento en las resistencias periféricas y retención de la sangre corriente arriba del corazón descompensado, con la consiguiente dilatación atrial y descompensación retrógrada.

El Etomoxir es un inhibidor irreversible de CPT1, conocido como un potente agente reductor de la glucosa en suero tanto en sujetos humanos como en modelos animales.

- 30 Recientemente, el posible papel terapéutico de la inhibición de la carnitina palmitoil transferasa (CPT1) en la insuficiencia cardíaca ha estado apareciendo en diversos modelos experimentales y también en sujetos humanos. La acción farmacológica de Etomoxir consiste en la inhibición de CPT1, una enzima localizada en la superficie interna de la membrana mitocondrial externa e implicada en el transporte de ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias con la estructura de los procesos de oxidación de estos ácidos (McGarry y col., J. Clin. Invest 52: 877 - 884). Mediante la inhibición de la enzima CPT1, y por consiguiente la oxidación de ácidos grasos, el Etomoxir incrementa la oxidación de glucosa, reduciendo la gluconeogénesis (Selby y col., Trends Pharmacol. Sci. 10: 495 - 500). Este fenómeno se ha observado en el hígado, músculo esquelético y corazón con una consiguiente reducción de la β -oxidación y una acumulación de lípidos, particularmente en el hígado y corazón (Reinauer y col., J. Clin. Chem. 28: 335 - 339).

- 40 Varios estudios han demostrado la eficacia de Etomoxir en la mejora de la capacidad funcional del miocardio en modelos animales de hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca (Turcani y col Circulation 1997, 96: 3681 - 3686 y Br. J. Pharmacol 1999, 126: 501 - 507), y un efecto positivo de tratamiento con Etomoxir también se ha observado más recientemente en sujetos humanos que padecen de insuficiencia cardíaca (NYHA II-III).

- 45 Se ha demostrado recientemente que, en el corazón, el Etomoxir y los ácidos grasos de cadena larga son capaces de activar la transcripción del gen de CPT1 mediante PPAR α (Brandt y col., J. Biol. Chem., 1999, 273: 23786 - 23792) del que el Etomoxir es un activador conocido.

- 50 En la solicitud de patente internacional WO 98/05331, presentada en nombre de Ligand Pharm. Inc, se describen numerosos procedimientos para el tratamiento de la diabetes de tipo II y enfermedades cardiovasculares asociadas al estado diabético o prediabético. En esta referencia, se describe un procedimiento para el tratamiento de la diabetes de tipo II o enfermedades cardiovasculares asociadas a las afecciones diabéticas o prediabéticas, que comprende la administración de una combinación de dos ingredientes activos con la actividad de los agonistas de PPAR γ y PPAR α , respectivamente. Los compuestos preferiblemente indicados como agonistas de PPAR γ son compuestos que pertenecen a la clase de tiazolidindiona, tales como, por ejemplo, las glitazonas. Los compuestos preferiblemente indicados como agonistas de PPAR α son compuestos que pertenecen a la clase de fibratos. En un caso, se describe un solo compuesto dotado con actividad agonista tanto de PPAR α como de PPAR γ . Las enfermedades tratadas son, además de la diabetes de tipo II, las asociadas al cuadro de diabetes complejo. Las mencionadas son hipertriglicéridemia, hiperinsulinemia, hiperfibrinogemia, hipertensión, obesidad, y síndrome X. El procedimiento descrito es también eficaz en el incremento del nivel de colesterol HDL, incremento de la sensibilidad a insulina, la captación de glucosa en el nivel de células musculares o adipocitos, y en la prevención de resistencia a insulina. Con referencia al distrito cardiovascular, el procedimiento descrito se aplica a los trastornos asociados a la afección diabética o prediabética, y por lo tanto a hipertensión, y trastornos arteriales coronarios, debidos principalmente a los fenómenos ateromatosos.

Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los fibratos, y particularmente clofibratos, que son ligandos de PPAR α que carecen de la actividad inhibidora de la CPT1, son eficaces en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, no estando dicha insuficiencia cardíaca relacionada con afecciones dislipidémicas de cualquier tipo.

Un objeto de la invención descrita en esta memoria descriptiva es por lo tanto el uso de un ligando de PPAR α , siendo el ligando un fibrato, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

En una realización incluso más preferida, el uso de clofibrato se contempla en la invención descrita en esta memoria descriptiva.

Dentro de la estructura de la realización preferida de la invención descrita en esta memoria descriptiva, los fibratos como clase química son adecuados para dicha realización. Los ejemplos de fibratos son clofibrato, que es el preferido de acuerdo con la invención, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, y ciprofibrato. En el contexto de la invención, lo que significa fibratos son los fibratos, sus análogos, congéneres y derivados. Los fibratos, con el significado que se entiende en la invención descrita en esta memoria descriptiva, se pueden usar como tales o en la forma de derivados farmacéuticamente aceptables, tales como sales, o los derivados que mejoran los aspectos farmacocinéticos, aunque conservando la actividad específica (profármacos).

Con referencia al aspecto industrial de la presente invención, los medicamentos estarán en la forma de formulaciones (o composiciones) farmacéuticas, preparadas de acuerdo a procedimientos convencionales conocidos para el experto en el sector. Los ejemplos de composiciones farmacéuticas son comprimidos, cápsulas, píldoras, sellos, formas líquidas para la administración oral, tales como soluciones, suspensiones y emulsiones; formas de liberación controlada para la administración oral o administración entérica en general; las formas para la administración parenteral, tales como formas inyectables.

El siguiente ejemplo ilustra la invención.

Ejemplo

Materiales y procedimientos

Se usaron ratas macho Wistar alojadas en jaula para animales que pesaban 100 - 120 g; 5 por jaula (tamaño de la jaula: 425 mm x 266 mm x 180 mm con una cama de serrín) a una temperatura de $21 \pm 1^\circ\text{C}$ y $50 \pm 15\%$ de humedad con ciclo de luz/oscuridad 12/12 horas y con 15 - 20 cambios de aire/hora. Los animales se alimentaron con pienso LP ALTROMIN (REIPER) y agua de fuente a voluntad.

Inducción de hipertrofia cardíaca

La hipertrofia del ventrículo izquierdo se indujo en ratas anestesiadas con Nembutal de sodio, por medio de constricción de la aorta abdominal con una grapa (0,8 mm de diámetro) colocada en la aorta abdominal entre el diafragma y las ramas renales; un grupo de animales, que se uso después como un grupo de control, se sometieron a la misma operación pero no se sometió a constricción de la aorta (simulados).

De este modo los animales se asignaron al azar a los siguientes grupos:

Simulados: operados sin constricción de la aorta (n = 8)

Controles: operados con constricción de la aorta (n = 8)

CLO: operados con constricción de la aorta y tratados 12 semanas desde el día después de la operación con clofibrato al 0,2% en el pienso (60 - 100 mg/kg/día (n = 11)).

Evaluación de la función cardíaca

Al final del tratamiento, la función cardíaca se evaluó, en los animales anestesiados con Nembutal de sodio, mediante un catéter de polietileno insertado en el ventrículo izquierdo mediante la carótida y conectado a un transductor de presión (Statham p23XL) y a un amplificador (Biomedica Mangoni bm 61).

Los parámetros registrados eran: ritmo cardíaco, presión sistólica ventricular y presión diastólica final, y derivadas positiva y negativa de la presión ventricular, que se registraron en un ordenador personal mediante un sistema de adquisición de datos especial (IDAS). Las mediciones se tomaron durante un período de 30 minutos.

Determinación macroscópica

Al final de los experimentos los animales se sacrificaron mediante una dosis letal de Nembutal, la cavidad abdominal se abrió, se exteriorizaron los órganos con el fin de verificar la posición correcta de la grapa de la aorta, y el corazón, pulmones e hígado se retiraron después y se secaron cuidadosamente y se pesaron después de la observación macroscópica de cualesquiera anomalías.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como la media $\pm$ la desviación típica y se compararon usando el ensayo t de Student para datos independientes. Las diferencias con $P < 0,05$ se consideraron como estadísticamente significativas.

*Resultados**Parámetros de peso*

La tabla 1 presenta los parámetros de peso medidos al final del experimento, el peso corporal de los animales no cambia significativamente o bien como resultado de constricción de la aorta o como resultado de los tratamientos. La constricción de la aorta induce una hipertrofia ventricular significativa; de hecho, el peso del corazón de los animales con la grapa se incrementa en aproximadamente 35% cuando se compara con los simulados ($P < 0,05$) (tabla 1); los tratamientos administrados no modifican el peso del corazón cuando se compara con los controles no tratados. Los pesos de hígado y pulmón no cambiaron ni como resultado de la constricción de la aorta ni como resultado del tratamiento administrado.

TABLA 1

Peso corporal y peso ventricular, pulmonar y de hígado (BW = peso corporal (g); VW = peso ventricular (mg), LW = peso pulmonar (mg), LvW = peso del hígado (mg))

	Simulados	Controles	CLO
BW	396 $\pm$ 11	376 $\pm$ 9	392 $\pm$ 12
VW/BW	2,42 $\pm$ 0,04	3,23 $\pm$ 0,08a	3,33 $\pm$ 0,20a
LW/BW	3,79 $\pm$ 0,17	3,61 $\pm$ 0,10	3,49 $\pm$ 0,07
LvW/BW	28,9 $\pm$ 1,2	27,0 $\pm$ 1,5	29,2 $\pm$ 1,8
a = $P < 0,05$ frente a los simulados			

Función cardíaca

La constricción de la aorta induce un incremento significativo en la presión sistólica del ventrículo izquierdo y en la presión diastólica final; la presión desarrollada, y las derivadas positiva y negativa de la presión ventricular no muestran cambios estadísticamente significativos en valores absolutos en los animales con constricción de la aorta comparado con los simulados (tabla 2).

Si la presión desarrollada se normaliza para el peso ventricular, se observa una reducción estadísticamente significativa en este parámetro en los animales con construcción de la aorta; de manera similar, la derivada positiva de la presión ventricular se reduce significativamente si se normaliza para la presión sistólica ventricular (Tabla 2).

El tratamiento de los animales con constricción de la aorta normaliza la presión diastólica final, y la presión desarrollada en relación con el peso ventricular, con una mejora significativa tanto en la derivada positiva como negativa de la presión ventricular (tabla 2).

El tratamiento con clofibrato induce un incremento adicional en la presión sistólica del ventrículo izquierdo y normaliza la presión diastólica final en los animales con constricción de la aorta.

La presión desarrollada en relación al peso ventricular, y la derivada tanto positiva como negativa de la presión ventricular se mejoran significativamente mediante tratamiento con clofibrato (Tabla 2).

Los resultados se resumen en la Tabla 2, en la que HR = ritmo cardíaco (b/min); LVSP = presión sistólica del ventrículo izquierdo (mm de Hg); LVEDP = presión diastólica final del ventrículo izquierdo; LdevP presión desarrollada (mm Hg); HW = peso ventricular (mg), DP/dt máx = derivada positiva de la presión ventricular (mm Hg/seg); DP/dt min = derivada negativa de la presión ventricular (mm Hg/seg).

ES 2 267 796 T3

TABLA 2

Parámetros funcionales cardíacos

	Simulado	Controles	CLO
HR	357 ± 18	382 ± 13	401 ± 16
LVSP	147 ± 5	$182 \pm 11a$	$206 \pm 5aB$
LVEDP	$2,5 \pm 2,1$	$16,7 \pm 4,2b$	$7,2 \pm 1,2 A$
LdevP	150 ± 5	169 ± 15	$207 \pm 7cA$
LDevP/HW	$7,9 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,5a$	$13,3 \pm 1,5aC$
DP/dt máx	7434 ± 559	6709 ± 1080	$16108 \pm 1115e C$
DP/dt mín	4849 ± 492	5342 ± 993	$9556 \pm 560bA$
DP/ dt máx/LVSP	51 ± 4	$36 \pm 5a$	$77 \pm 5eC$

a = $P < 0,05$; b = $P < 0,01$; c = $P < 0,001$ frente a los simulados; A = $P < 0,05$; B = $P < 0,01$; C = $P < 0,001$ frente a los controles.

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de un ligando de $PPAR\alpha$, siendo el ligando un fibrato, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, no estando dicha insuficiencia cardíaca relacionada con afecciones dislipidémicas de cualquier tipo.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho fibrato se selecciona entre el grupo constituido por gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y clofibrato.

10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho fibrato es clofibrato.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65