



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 350 995**

② Número de solicitud: 200901567

⑤ Int. Cl.:  
**A61K 31/401** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **09.07.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2011**

Fecha de la concesión: **19.09.2011**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **29.09.2011**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**29.09.2011**

⑰ Titular/es: **Universidad de Sevilla**  
**OTRI-Pabellón de Brasil**  
**Paseo de las Delicias, s/n**  
**41013 Sevilla, ES**

⑱ Inventor/es: **Mate Barrero, Alfonso;**  
**Miguel Carrasco, José Luis;**  
**Vázquez Cueto, Carmen María y**  
**Montserrat García, María Teresa**

⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Uso del captopril como cardioprotector y antiinflamatorio en el daño cardiaco asociado a la hipertensión arterial.**

㉒ Resumen:

Uso del captopril como cardioprotector y antiinflamatorio en el daño cardiaco asociado a la hipertensión arterial. La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECA), el captopril, para combatir el proceso inflamatorio cardiaco que acompaña a la hipertensión arterial basado en la disminución en los niveles de citoquinas proinflamatorias. Del mismo modo, esta invención también está referida a composiciones farmacéutica para el tratamiento de la citada alteración, que comprendan una cantidad terapéuticamente efectiva de captopril.

ES 2 350 995 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Uso del captopril como cardioprotector y antiinflamatorio en el daño cardiaco asociado a la hipertensión arterial.

5 **Objeto de la invención**

10 La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECA), el captopril, para combatir el proceso inflamatorio cardiaco que acompaña a la hipertensión arterial basado en la disminución en los niveles de citoquinas proinflamatorias. Del mismo modo, esta invención también está referida a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la citada alteración, que comprendan una cantidad terapéuticamente efectiva de captopril.

**Estado de la técnica**

15 En España, la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) está cercana al 35%; a pesar de ello, solo el 65% de la población hipertensa se halla diagnosticada, con un 85% de pacientes sometidos a tratamiento. Las cifras son más alarmantes aun si consideramos que solo el 25% de los hipertensos tratados están controlados.

20 La HTA se considera como el principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, ocasionando en un principio lo que se conoce como cardiopatía hipertensiva, que se define como el daño producido en el corazón del paciente hipertenso. La presencia de cardiopatía hipertensiva puede aparecer bien en forma de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica o fibrilación auricular.

25 Por ello, hoy día es importante orientar el objetivo terapéutico antihipertensivo no solo en disminuir las cifras de presión arterial, sino en buscar la existencia de lesión en el corazón y, si la hubiese, iniciar el tratamiento más adecuado para evitar su progresión o incluso, lograr la reversión del daño (European Society of Hipertensión- European Society of Cardiology: guidelines for the management of arterial hipertensión, 2007).

30 Actualmente disponemos en la clínica de una amplia batería de medicamentos antihipertensivos, encontrándose entre ellos los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECAs). Los IECAs son un grupo de fármacos que actúan impidiendo el paso de angiotensina I a angiotensina II (ANG II), disminuyendo de esta forma los efectos de la ANG II. Centrándonos en el daño cardiaco producido por la HTA, cada vez son más los estudios que señalan al sistema renina-angiotensina (SRA) como principal elemento implicado en la fisiopatología de la misma (Touyz R.M. Antioxid. Redox. Signal. 7: 1302-1314, 2005; Valko M. y col. Int. J. Biochem. Cell. Biol. 39: 44-48, 2007), sistema que ejerce sus efectos gracias a la acción de la ANG II. La ANGII a través de la unión con su receptor AT-1, actúa alterando la estructura cardiaca e incrementando la rigidez miocárdica y los procesos inflamatorios en las células cardiacas, conduciendo a la disfunción cardiaca (Schmieder R.E. Nephrol. Dial Transplant. 20: 2610-2612, 2005; Cuspidi C. y col. Vasc. Health Risk Manag. 4: 67-73, 2008).

40 Numerosos estudios indican que la principal ruta de señalización que pone en funcionamiento el proceso inflamatorio es iniciada por las especies reactivas de oxígeno (EROs), entre ellas la principal formadora en los procesos hipertensivos, el anión superóxido, inducidas por la activación de la NADPH oxidasa. Las EROs activan moléculas señalizadoras, entre las que se encuentra el factor de transcripción NF- $\kappa$ B (Marchesi C. y col. Arch. Biochem. Biophys. 420: 222-236, 2008), mediante la fosforilación de I $\kappa$ B y activándose genes que codifican citoquinas proinflamatorias, como la IL-1 $\beta$  e IL-6 (Hall J.E. y col. J. Mol. Cell Cardiol. 41: 580-591, 2006; Doughan A.K. y col. Circ. Res. 102: 488-496, 2008). Diversos trabajos experimentales han mostrado que los IECAs son efectivos en la reducción de las cifras de presión arterial, así como en la reversión de la hipertrofia ventricular encontrada tanto en humanos como en modelos de animales hipertensos (Vapaatalo H. y col. Physiol. Res. 49:1-10, 2000; Pechanova O. y col., J. Moll. Cell Cardiol. 29: 3365-3374, 1997). El tratamiento con IECAs actúa disminuyendo la producción de anión superóxido, así como la inactivación del sistema NF- $\kappa$ B y como consecuencia reduciendo el proceso inflamatorio en aortas de ratas hipertensas (González W. y col. Hypertension 36: 103-109, 2000) y en conejos ateroscleróticos (Hernández-Presa M.A. y col. Am. J. Pathol. 153: 1825-1837, 1998). Además, se ha observado que los IECAs disminuyen los niveles circulantes de moléculas inflamatorias en humanos hipertensos (Rosei E.A. y col. J. Hypertension 23: 435-444, 2005), y en células endoteliales aórticas humanas en cultivo (Shimozawa M. y col. Redox Rep. 9: 354-359, 2004).

60 Concretamente, el captopril, un IECA ampliamente conocido, es muy usado en el tratamiento de la HTA y en las enfermedades cardiovasculares en general (Brooks W.W. y col. Circulation 96: 4002-4010, 1997; Peng H. y col. Circulation 112: 2436-2445, 2005). Se ha demostrado su papel beneficioso en las enfermedades autoinmunitarias (Constantinescu C. S. y col. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 17: 471-491, 1995), así como sus propiedades antioxidantes (De Cavanagh E.M. Am. J. Pathol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 278: R572-R577, 2000) y antiinflamatorias (Ilieva I. y col. Exp. Eye Research 83: 651-657, 2006). Además, Peng y col (Circulation 112: 2436-2445, 2005; Hypertension 49: 695-703, 2007) han mostrado que el captopril disminuye la infiltración celular en el ventrículo izquierdo de animales con diferentes modelos de hipertensión inducida.

## Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han descubierto, que el captopril disminuye el proceso inflamatorio cardiaco que acompaña a la hipertensión arterial (HTA), reduciendo los niveles plasmáticos y la expresión cardiaca de las IL-1 $\beta$  e IL-6, reforzando el carácter cardioprotector y antiinflamatorio del captopril en la HTA, pudiéndose usar como tal medicamento o junto a otros antihipertensivos para una mayor protección del daño cardiaco asociado a la hipertensión arterial. Este efecto cardioprotector antiinflamatorio del captopril está mediado por el SRA, produciéndose una parcial inactivación del mismo que conduce a una inhibición en la enzima NADPH oxidasa así como del sistema NF- $\kappa$ B. Este trabajo demuestra por primera vez este efecto del captopril en el corazón de ratas hipertensas.

La HTA se define como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales. Esta HTA ha de considerarse como un factor importante de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. La elevación de la presión sanguínea es responsable del 62% de los ataques al corazón y del 49% de las enfermedades coronarias (World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO; 2002. <http://www.who.int/whr/2002>). Así, el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular aumenta progresivamente con el incremento de la presión sanguínea (He F.J. y McGregor G.A. Curr. Opin. Cardiol. 22: 298-305, 2007). Este hecho, junto con la prevalencia elevada de hipertensión arterial en la población y la ausencia de manifestaciones clínicas que la hagan evidente, explica por qué en un informe de la organización mundial de la salud (OMS) se cita la hipertensión arterial como primera causa de muerte en todo el mundo (Ezzati M. y col., Lancet 360. 1347-1360, 2002).

Por tanto, y según lo indicado anteriormente, es importante orientar el objetivo terapéutico antihipertensivo no solo a disminuir las cifras de presión arterial, sino a buscar la existencia de lesión en el órgano y, si la hubiese, iniciar el tratamiento más adecuado para evitar su progresión o incluso, lograr la reversión del daño. Es más, en la era de la medicina preventiva en la que nos encontramos, debe de ser objetivo de la investigación el estudio de nuevas terapias antihipertensivas que hayan demostrado su eficacia como hipotensora y como protectora frente al desarrollo de las complicaciones, entre ellas la aparición de enfermedades cardiovasculares asociadas a la HTA.

Así, la presente invención aporta un nuevo descubrimiento que refuerza el uso del captopril como producto antiinflamatorio que protege al corazón en la HTA. De este modo, el captopril podría emplearse como forma farmacéutica, bien administrado de forma única o en combinación con otros antihipertensivos, para ayudar a prevenir o controlar el daño cardiaco inflamatorio asociado a la HTA. Así, un primer aspecto de la invención se relaciona con el uso del captopril para la elaboración de un medicamento para la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a la HTA.

Un segundo aspecto de la invención se relaciona con el uso del captopril como coadyuvante en una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial.

Un tercer aspecto de la invención se relaciona con una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial, que comprende captopril en una cantidad terapéuticamente efectiva. En una realización preferida de este aspecto de la invención la composición farmacéutica además comprende otros agentes para el tratamiento de la hipertensión arterial o antihipertensivos.

## Modo de realización de la invención

A continuación se detallan los ejemplos de realización de la invención, los cuales no limitan la invención, sino que su finalidad es ilustrarla, poniendo de manifiesto la capacidad del captopril para actuar como cardioprotector y antiinflamatorio en el daño cardiaco asociado con la hipertensión arterial.

La invención se llevó a cabo usando ratas hipertensas (*Spontaneously Hypertensive rats, SHR*) y normotensas (*Wistar-Kyoto rats, WKY*) de edades comprendidas entre 20-22 semanas. A esta edad las ratas hipertensas presentan una hipertensión continua y mantenida. Se realizaron cuatro grupos experimentales de animales:

- Grupo A: ratas normotensas no tratadas con captopril (WKY).
- Grupo B: ratas hipertensas SHR no tratadas con captopril (SHR).
- Grupo C: ratas normotensas tratadas con captopril (WKYCAP).
- Grupo D: ratas hipertensas tratadas con captopril (SHRCAP).

El tratamiento con captopril consistió en administrar en agua de bebida 80 mg de captopril/Kg de peso corporal durante un periodo de 12 semanas. Realizamos un seguimiento semanal tanto del peso del animal como de las presiones arteriales diastólicas y sistólicas. Una vez transcurrido este tiempo, sacrificamos los animales y obtenemos sangre para la obtención del plasma así como aislamos el corazón, el cual pesamos y lo congelamos para posteriores análisis. En el plasma determinamos los valores de las citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-6. En el corazón, mediante la técnica de PCR a tiempo real, determinamos la expresión génica correspondiente a estas citoquinas. Igualmente, analizamos

## ES 2 350 995 B1

la expresión génica cardiaca de algunos componentes del sistema renina-angiotensina (enzima convertidora de la angiotensina I, ACE y receptor tipo I de la angiotensina II, AT-1), de la subunidad p22phox de la enzima NADPH oxidasa y del NF- $\kappa$ B.

5 En la Tabla I se muestran los valores correspondientes a los niveles plasmáticos de las IL-1 $\beta$  e IL-6 en los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$  y  $p < 0.0001$  para IL-1 $\beta$  e IL-6, respectivamente. Aplicando el análisis por test de Tukey-Kramer, de comparación pareada, se obtuvieron las siguientes significaciones para IL-1 $\beta$ :

- 10 ■ WKY-SHR:  $p < 0.01$
- 15 ■ SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

y para IL-6 de:

- 20 ■ WKY-SHR:  $p < 0.01$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.01$
- 25 ■ SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

TABLA I

*Valores plasmáticos de citoquinas proinflamatorias (pg/ml)*

	WKY	WKYCAP	SHR	SHRCAP
IL-1 $\beta$	21,4 $\pm$ 2,2	19,2 $\pm$ 0,9	33,2 $\pm$ 1,8	20,4 $\pm$ 1,2
IL-6	82 $\pm$ 1,1	62 $\pm$ 2,8	110 $\pm$ 8	77 $\pm$ 7

45 En la Tabla II se muestran los valores correspondientes a la expresión génica de las IL-1 $\beta$  e IL-6 en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$  y  $p < 0.0001$  para IL-1 $\beta$  e IL-6, respectivamente. Aplicando el análisis por test de Tukey-Kramer, de comparación pareada, se obtuvieron las siguientes significaciones para IL-1 $\beta$ :

- 50 ■ WKY-SHR:  $p < 0.001$
- 55 ■ SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

y para IL-6 de:

- 60 ■ WKY-SHR:  $p < 0.001$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- 65 ■ SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

## ES 2 350 995 B1

TABLA II

*Expresión relativa del ARNm correspondientes a las citoquinas proinflamatorias en el corazón*

	WKY	WKYCAP	SHR	SHRCAP
IL-1 $\beta$	15,1 $\pm$ 1,3	14,3 $\pm$ 2,1	29,4 $\pm$ 3,5	14,3 $\pm$ 2,1
IL-6	219 $\pm$ 36	236 $\pm$ 30	723 $\pm$ 104	162 $\pm$ 17

En la Tabla III se muestran los valores correspondientes a la expresión génica de la ECA y AT-1 en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$  y  $p < 0.0001$  para ACE y AT-1, respectivamente. Aplicando el análisis por test de Tukey-Kramer, de comparación pareada, se obtuvieron las siguientes significaciones para ACE:

- WKY-SHR:  $p < 0.001$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

y para AT-1 de:

- WKY-SHR:  $p < 0.001$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.01$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

TABLA III

*Expresión relativa del ARNm correspondientes a la enzima convertidora de la angiotensina I (ACE) y al receptor tipo I de la angiotensina II (AT-1) en el corazón*

	WKY	WKYCAP	SHR	SHRCAP
ACE	13,5 $\pm$ 0,5	8,4 $\pm$ 1,4	22 $\pm$ 2	11 $\pm$ 0,9
AT-1	1,3 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 0,4

En la Tabla IV se muestran los valores de la expresión génica correspondiente a p22phox y NF- $\kappa$ B en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$  y  $p < 0.0001$  para p22phox y NF- $\kappa$ B, respectivamente. Aplicando el análisis por test de Tukey-Kramer, de comparación pareada, se obtuvieron las siguientes significaciones para p22phox:

- WKY-SHR:  $p < 0.001$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

Y para NF- $\kappa$ B de:

- WKY-SHR:  $p < 0.001$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

TABLA IV

*Expresión relativa del ARNm correspondientes a p22phox y al sistema NF- $\kappa$ B en el corazón*

	WKY	WKYCAP	SHR	SHRCAP
p22phox	311 $\pm$ 15	347 $\pm$ 17	661 $\pm$ 66	403 $\pm$ 22
NF- $\kappa$ B	84,2 $\pm$ 13	56 $\pm$ 7,4	174 $\pm$ 16	80,3 $\pm$ 8,9

En la Tabla V se muestran los valores correspondientes a la presión diastólica y sistólica al final del periodo experimental, así como la relación relativa peso corazón/peso corporal, como índice de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, en los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$  para los tres parámetros analizados. Aplicando el análisis por test de Tukey-Kramer, de comparación pareada, se obtuvieron las siguientes significaciones para la presión diastólica:

- WKY-SHR:  $p < 0.001$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

para la presión sistólica:

- WKY-SHR:  $p < 0.001$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

y para la relación peso corazón/peso corporal:

- WKY-SHR:  $p < 0.001$
- SHR-SHRCAP:  $p < 0.001$
- SHR-WKYCAP:  $p < 0.001$

Estos resultados muestran que la administración diaria de 80 mg/kg peso corporal de captopril durante 12 semanas, produce una reducción en la presión diastólica y sistólica en ratas hipertensas, así como revierte la hipertrofia ventricular izquierda observada en estos animales, sin realizar efectos sobre las ratas normotensas. Además de estos resultados, existe un efecto cardioprotector antiinflamatorio asociado a la hipertensión arterial. Este efecto del captopril está mediado por una inactivación del sistema renina-angiotensina, que conduce a una menor producción y actuación de la angiotensina II, lo cual produce una inhibición de la enzima NADPH oxidasa y del sistema NF- $\kappa$ B.

# ES 2 350 995 B1

TABLA V

Valores finales de presión arterial diastólica (PD) y sistólica (PS) y relación relativa peso del corazón/peso corporal (PC/Pcorp) (mg%)

	WKY	WKYCAP	SHR	SHRCAP
PD (mm Hg)	114 ± 1	115 ± 1	207 ± 1	116 ± 1
PS (mm Hg)	141 ± 1	140 ± 1	238 ± 2	144 ± 1
PC/Pcorp	259 ± 7	278 ± 10	400 ± 8	296 ± 12

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

**REIVINDICACIONES**

5 1. Uso del captopril para la elaboración de un medicamento para la prevención y tratamiento del daño cardíaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial.

2. Uso del captopril como coadyuvante en una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento del daño cardíaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial.

10 3. Composición farmacéutica para la prevención y tratamiento del daño cardíaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial, que comprende captopril en una cantidad terapéuticamente efectiva.

15 4. Composición farmacéutica según la reivindicación anterior que además comprende otros agentes para el tratamiento de la hipertensión arterial.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud:200901567

②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.07.2009

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.: **A61K31/401**(01.01.2006)  
**A61P9/12**(01.01.2006)

Ecla: A61K31/401

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	AGHA, AZZA M., et al.; Effects of captopril on interleukin-6, leukotriene B4, and oxidative stress markers in serum and inflammatory exudates of arthritic rats: evidence of anti-inflammatory activity; Toxicology and Applied Pharmacology (2000), volumen 168, páginas 123-130.	1-4
A	ILIEVA ILIYANA, et al.; Captopril suppresses inflammation in endotoxin-induced uveitis in rats; Experimental Eye Research (2006), volumen 83, páginas 651-657; ISSN 0014-4835.	1-4
X	US 5158777 A (ABRAMOWITZ ET AL.) 27.10.1992 ; columna 1, líneas 10-14; columna 2, líneas 19-44; columna 4, líneas 19-23; ejemplos.	3-4
X	US 5433951 A (SERAJUDDIN ET AL.) 18.07.1995 ; columna 2, líneas 34-45; ejemplos.	3-4
X	US 5728402 A (CHEN ET AL.) 17.03.1998 ; columna 1, líneas 5-11; columna 2, líneas 35-42; ejemplos.	3-4

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
02.12.2010

Examinador  
N. Vera Gutierrez

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, CAS, REGISTRY, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.12.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1, 2	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 3, 4	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1, 2	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 3, 4	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	AGHA, AZZA M., et al.; Effects of captopril on interleukin-6, leukotriene B <sub>4</sub> , and oxidative stress markers in serum and inflammatory exudates of arthritic rats: evidence of anti-inflammatory activity; Toxicology and Applied Pharmacology (2000), volumen 168, páginas 123-130.	2000
D02	ILIEVA ILIYANA, et al.; Captopril suppresses inflammation in endotoxin-induced uveitis in rats; Experimental Eye Research (2006), volumen 83, páginas 651-657; ISSN 0014-4835.	2006
D03	US 5158777 A (ABRAMOWITZ ET AL.)	27.10.1992
D04	US 5433951 A (SERAJUDDIN ET AL.)	18.07.1995
D05	US 5728402 A (CHEN ET AL.)	17.03.1998

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere al uso de captopril para la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento del daño cardíaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial. Se refiere también al uso de captopril como coadyuvante en composiciones farmacéuticas, así como a la composición farmacéutica que lo contiene.

El documento D01 recoge un estudio acerca de los efectos de captopril sobre Interleucina-6 (IL-6), Leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) y otros marcadores de estrés oxidativo en ratas con artritis, evidenciando su actividad antiinflamatoria.

El documento D02 divulga un estudio sobre el efecto antiinflamatorio del captopril en ratas con uveítis inducida. No se han encontrado documentos que divulguen el uso de captopril en la prevención y tratamiento del daño cardíaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial.

Por ello, se considera que las reivindicaciones 1-2 de la solicitud son nuevas e implican actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).

Respecto a las reivindicaciones 3 y 4, relativas a la composición farmacéutica que comprende captopril, se considera que no poseen novedad, dado que existen numerosos documentos en el estado de la técnica que divulgan composiciones farmacéuticas que incluyen ese compuesto. Así, en el documento D03 se describe una formulación para la administración oral de captopril que comprende un núcleo estable al pH que incluye el principio activo, un recubrimiento entérico o retardante de la liberación y una porción de captopril libre (columna 2, líneas 29-44). Se consigue así una liberación combinada, inmediata y mantenida, de captopril. En la columna 4, líneas 19-23, se contempla la posibilidad de añadir un diurético, como hidroclorotiazida, a la formulación.

Igualmente, los documentos D04 y D05 recogen composiciones de captopril que proporcionan liberación controlada o mantenida de dicho principio activo.

En consecuencia, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 3-4 de la solicitud no es nueva (Artículo 6.1 L.P.)