(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 383 005**

(51) Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)	***A61P 13/12***	(2006.01)
A61K 31/22	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/404	(2006.01)		
A61K 31/4418	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/551	(2006.01)		
A61P 7/02	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03715612 .2**

(96) Fecha de presentación: **28.03.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1488808**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

(54) Título: **Medicamentos para enfermedades glomerulares**

(30) Prioridad:
28.03.2002 JP 2002092238

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2012

(73) Titular/es:
KOWA CO., LTD.
6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU NAGOYA-SHI
AICHI 460-8625, JP y
NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

(72) Inventor/es:
NAKAGAWA, Takashi;
TOYOIZUMI, Sayaka y
ISUGE, Masako

(74) Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 383 005 T3

DESCRIPCIÓN

Medicamentos para enfermedades glomerulares

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad glomerular.

Técnica anterior

Una enfermedad glomerular (glomerulonefritis primaria) provocada a causa de una lesión en los glomérulos del riñón se clasifica clínicamente en cualquiera de siete enfermedades que consisten en la nefritis aguda después de infección por estreptococo hemolítico, la glomerulonefritis semilunar (nefritis rápidamente progresiva), la nefropatía por IgA, la nefropatía membranosa, la nefropatía membranoproliferativa, la glomerulonefritis focal y el síndrome nefrótico de cambio mínimo. De entre ellas, las enfermedades distintas de la nefritis aguda después de infección por estreptococo hemolítico, la glomerulonefritis semilunar y el síndrome nefrótico de cambio mínimo se denominan generalmente nefritis glomerular crónica, y la causa y el momento de aparición de las mismas está, en muchos casos, relativamente poco definida. Además, sus procesos de lesión son en su mayoría progresivos y dan como resultado, en muchos casos, insuficiencia renal.

Todavía no se han descubierto medicamentos que curen de raíz tales enfermedades glomerulares, y se utilizan agentes tales como un agente esteroideo, un agente antitrombocítico, un agente anticoagulante y un agente inmunosupresor con el fin de inhibir o retrasar la transición a la diálisis mediante tratamiento farmacológico.

De entre ellos, el agente antitrombocítico tiene la función de inhibir la descarga de diversos mediadores tales como tromboxano A2, histamina, un factor de migración de leucocitos, citocina y un factor proliferativo de plaquetas sanguíneas, y por lo tanto se considera que el uso del agente de la presente invención hace posible inhibir el aumento progresivo de una enfermedad glomerular debida a la proliferación de células mesangiales y a un fallo en el mecanismo de barrera en la pared del asa glomerular que son provocados por diversos mediadores (Cameron JS *et al*.: Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome. Adv Nephrol 13:75, 1984).

Además, se sabe que en una enfermedad renal, el grado de hiperlipidemia se correlaciona estadísticamente con el grado de deterioro de la proteinuria o el empeoramiento de la función renal, y se emplea un agente terapéutico para la hiperlipidemia tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, así como para el tratamiento de una enfermedad renal con el fin de eliminar un factor aumentativo de una enfermedad renal de hiperlipidemia.

Sin embargo, el efecto de mejoría de la enfermedad renal provocado cuando se utiliza un agente antitrombocítico y un agente terapéutico para la hiperlipidemia es limitado, y sigue siendo poco satisfactorio.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco que presente un efecto excelente en la prevención o el tratamiento de una enfermedad glomerular.

Divulgación de la invención

Investigaciones intensivas repetidas por los inventores de la presente invención en vista de tal situación han dado como resultado el descubrimiento de que cuando se utiliza un agente antitrombocítico de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de acuerdo con la reivindicación 1 que es un agente terapéutico para la hiperlipidemia, se muestra un marcado efecto terapéutico para la nefritis en comparación con un caso en el que los fármacos respectivos se utilizan en solitario y que resulta útil como agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad glomerular.

Es decir, la presente invención proporciona un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad glomerular que comprende como ingredientes activos un agente antitrombocítico de acuerdo con la reivindicación 1 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de acuerdo con la reivindicación 1.

Además, la presente invención proporciona una composición medicinal para la prevención o el tratamiento de una enfermedad glomerular, que comprende un agente antitrombocítico de acuerdo con la reivindicación 1, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Además, La presente invención proporciona el uso de un agente antitrombocítico de acuerdo con la reivindicación 1 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad glomerular.

Además, la presente invención proporciona un método de tratamiento para una enfermedad glomerular, que comprende la administración de un agente antitrombocítico de acuerdo con la reivindicación 1 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de acuerdo con la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un dibujo que muestra una cantidad total de proteína excretada en la orina observada cuando se administra pitavastatina calcio en solitario. Cada valor en el dibujo muestra un valor medio ± el error estándar.
La Fig. 2 es un dibujo que muestra una cantidad total de proteína excretada en la orina observada cuando se administra clorhidrato de dilazep en solitario. Cada valor en el dibujo muestra un valor medio ± el error estándar.
La Fig. 3 es un dibujo que muestra una cantidad total de proteína excretada en la orina observada cuando se administra clorhidrato de dilazep y pitavastatina calcio en combinación. Cada valor en el dibujo muestra un valor medio ± el error estándar.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El agente antitrombocítico de la presente invención se refiere a un fármaco que inhibe la adhesión y la coagulación de las plaquetas sanguíneas. Entre los fármacos preferentes se encuentran aquellos que tienen una función potenciadora de la adenosina o una función inhibidora de la fosfolipasa. En concreto, el fármaco se selecciona de entre dilazep, dipiridamol, trimetazidina, trapidil y sus sales, siendo especialmente preferentes el dilazep y sus sales (clorhidrato y similares).

El inhibidor de la HMG-CoA reductasa de la presente invención es pitavastatina (ácido (3R, 5S, 6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico, solicitud de patente japonesa de dominio público Nº 279866/1989) y una sal de la misma.

El agente antitrombocítico y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa descritos anteriormente pueden producirse por métodos conocidos públicamente además de los métodos descritos en las solicitudes de patente publicadas descritas anteriormente.

El fármaco de la presente invención se utiliza combinando el agente antitrombocítico con el inhibidor de la HMG-CoA reductasa descritos anteriormente. Como se muestra en los ejemplos que se describen más adelante, el fármaco tiene una función para inhibir en particular la cantidad total de proteína excretada en la orina en una rata nefrítica anti Thy-1 progresiva que es un modelo de enfermedad glomerular en comparación con un caso en el que el agente antitrombocítico y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa son administrados en solitario.

Por consiguiente, el fármaco de la presente invención resulta eficaz para la prevención o el tratamiento de una enfermedad glomerular de animales, especialmente la prevención o el tratamiento de una enfermedad glomerular de mamíferos que incluye a los seres humanos. Los ejemplos de tal enfermedad glomerular incluyen la nefritis glomerular crónica tal como la nefropatía por IgA, la glomerulonefritis focal, la nefropatía membranosa y la nefropatía membranoproliferativa.

No se restringirá específicamente una forma de uso del agente antitrombocítico y del inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el agente profiláctico o terapéutico de la presente invención para una enfermedad glomerular, y pueden administrarse ambos fármacos al mismo tiempo o pueden administrarse por separado dejando un intervalo.

Es decir, el agente antitrombocítico y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa pueden mezclarse con un diluyente, un excipiente y similares, farmacéuticamente admisibles, para preparar una preparación única o los fármacos puede convertirse por separado en preparaciones para preparar un conjunto (kit). Cuando ambos fármacos se convierten en preparaciones independientes, las formas de dosificación pueden ser diferentes entre sí.

El agente profiláctico o terapéutico de la presente invención para una enfermedad glomerular puede tener diversas formas de dosificación de acuerdo a los usos del mismo. Los ejemplos incluyen una forma de inyección, de polvo, de gránulo, de partícula, de jarabe seco, de comprimido y de cápsula.

Estas preparaciones pueden producirse de acuerdo con un método convencional mezclando, diluyendo o disolviendo adecuadamente con aditivos medicinales tales como un excipiente, un agente desintegrante, un aglutinante, un agente abrillantador, un diluyente, una solución tampón, un agente isotonizante, un agente antiséptico, un agente humectante, un emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizador y un adyuvante de la disolución farmacéuticamente admisibles de acuerdo con las formas de formulación de los mismos.

Por ejemplo, la preparación en polvo puede prepararse añadiendo, en caso necesario, un excipiente, un agente abrillantador adecuados y similares a los ingredientes activos (el agente antitrombocítico o el inhibidor de la HMG-CoA reductasa) y mezclándolos bien, y el comprimido puede prepararse añadiendo, en caso necesario, un excipiente, un agente desintegrante, un aglutinante, un agente abrillantador adecuados y similares, y fabricando un comprimido. Además, el comprimido puede proporcionarse con un recubrimiento para preparar un comprimido con recubrimiento pelicular y un comprimido con recubrimiento de azúcar.

Además, la preparación en inyección puede tener las formas de una formulación líquida (una solución aséptica o una solución no acuosa), una emulsión y una suspensión, y un portador no acuoso, un diluyente, un disolvente o un vehículo utilizado para ello incluye, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva y ésteres de ácidos orgánicos tales como oleato de etilo que pueden ser inyectados. Además, la composición anteriormente indicada puede mezclarse convenientemente con adyuvantes tales como un agente antiséptico, un agente humectante, un emulsionante y un dispersante.

Puede seleccionarse convenientemente, de acuerdo con las formulaciones, un contenido del agente antitrombocítico y del inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el agente profiláctico o terapéutico de la presente invención para una enfermedad glomerular, y es aproximadamente del 1 al 50% en masa, preferentemente aproximadamente del 10 al 50% en masa en el caso del agente antitrombocítico y aproximadamente del 0,1 al 10% en masa, preferentemente aproximadamente del 0,5 a 5% en masa en el caso del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

En la presente invención, el agente antitrombocítico y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa que se han formulado por separado como se ha descrito anteriormente pueden administrarse al mismo tiempo o a intervalos diferentes, y en este último caso, la frecuencia de administración de los respectivos componentes puede ser diferente.

Se selecciona convenientemente una dosis del agente profiláctico o terapéutico de la presente invención para una enfermedad glomerular de acuerdo con el tipo y el síntoma de la enfermedad glomerular, y es de 1 a 1.000 mg, preferentemente de 10 a 500 mg al día en el caso del agente antitrombocítico y de 0,1 a 100 mg, preferentemente de 1 a 50 mg al día en el caso del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta dosificación puede dividirse en una a varias veces al día.

Ejemplos

La presente invención se explica más adelante en mayor detalle con referencia a los ejemplos de referencia.

Ejemplo 1: ensayo farmacológico en una rata nefrítica anti Thy-1 progresiva.

Se pusieron en cuarentena y se aclimataron ratas de Wistar hembras (5 semanas de edad, adquiridas en Japan SLC Co., Ltd. de Japón) durante 4 días y a continuación se utilizaron para el ensayo. En primer lugar, se eliminó el riñón derecho de la rata a través de una incisión en el flanco bajo anestesia con pentobarbital. Después de 2 semanas, se administró por vía intravenosa (500 µg/rata) un anticuerpo anti Thy-1 (anticuerpo monoclonal 1-22-3; adquirido en Panafarm Laboratories Co., Ltd.) en la vena de la cola para provocar así un daño renal progresivo, y se investigaron inmediatamente los siguientes ensayos 1 a 3.
Ensayo 1: se administró continuamente, por vía oral, pitavastatina calcio (10 mg/kg, N = 7) suspendida en una solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica al 0,5%, durante 10 semanas.
Grupo control (grupo al que no se administró el compuesto y tratado con anticuerpo): N = 8, un grupo no tratado con anticuerpo: N = 6.
Ensayo 2: se administró continuamente, por vía intraperitoneal, clorhidrato de dilazep (10 mg/kg) disuelto en una solución salina fisiológica, durante 10 semanas.
Grupo control (grupo al que no se administró el compuesto y tratado con anticuerpo): N = 8, un grupo no tratado con anticuerpo: N = 6.
Ensayo 3: se administraron en combinación dos fármacos durante 10 semanas, administrando por vía oral pitavastatina calcio (5 mg/kg, N = 10) suspendida en una solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica al 0,5% e inmediatamente después se administró, por vía intraperitoneal, clorhidrato de dilazep (5 mg/kg, N = 10) disuelto en una solución salina fisiológica.
Grupo control (grupo al que no se administró el compuesto y tratado con anticuerpo): N = 10, un grupo no tratado con anticuerpo: N = 6.

En cada ensayo, después de la administración de los fármacos durante 10 semanas, se tomó orina durante 18 horas por medio de una jaula metabólica (Sugiyama Gen Co., Ltd.) para medir la cantidad total de proteína excretada en la orina. Los resultados de los mismos se muestran en las Tablas 1 a 3.

La cantidad total de proteína excretada en la orina tras la administración de pitavastatina calcio (10 mg/kg) durante 10 semanas fue casi la misma que la del grupo al que no se administró el compuesto en el control, y no se observó un efecto de la pitavastatina calcio (Fig. 1). Además, la cantidad total de proteína excretada en la orina tras la administración de clorhidrato de dilazep (10 mg/kg) durante 10 semanas también fue casi la misma que la del grupo al que no se administró el compuesto en el control, y no se observó un efecto del clorhidrato de dilazep (Fig. 2).

A diferencia de esto, se observó que la cantidad total de proteína excretada en la orina tras la administración en combinación de pitavastatina calcio (5 mg/kg) y clorhidrato de dilazep (5 mg/kg) durante 10 semanas quedaba inhibida considerablemente en comparación con la de los grupos a los que no se administró el compuesto en los controles (Fig. 3).

Comprimido del Ejemplo de Formulación 1

Se produjo un comprimido que tenía la siguiente composición por comprimido, mediante el siguiente método.

Tabla 1

Pitavastatina calcio	2 mg
Clorhidrato de dilazep	100 mg
Lactosa	70 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estereato de magnesio	2 mg
Total	200 mg

Se mezcló pitavastatina calcio con hidroxipropilcelulosa para preparar una mezcla en polvo homogénea, y se añadió a la misma una cantidad adecuada de agua purificada para granular la mezcla por el método de la granulación por agitación, de manera que se preparó un gránulo encapsulado. Se mezcló estearato de magnesio con este gránulo encapsulado, y se encapsuló la mezcla para obtener un comprimido que contenía pitavastatina de calcio y clorhidrato de dilazep.

Aplicabilidad industrial

El agente profiláctico o terapéutico de la presente invención para una enfermedad glomerular resulta útil para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades glomerulares que incluyen la nefritis glomerular crónica tal como la nefropatía por IgA, la glomerulonefritis focal, la nefropatía membranosa y la nefropatía membranoproliferativa.

REIVINDICACIONES

1. Agente profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad glomerular que comprende como ingredientes activos

(i) un agente antitrombocítico seleccionado del grupo que consiste en dilazep, dipiridamol, trimetazidina y trapidil y sus sales, y
(ii) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de entre pitavastatina o una sal de la misma.

2. Agente profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad glomerular según la reivindicación 1 ó 2, en el que el agente antitrombocítico es dilazep o una sal del mismo.

3. Agente profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad glomerular según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que contiene el agente antitrombocítico y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una formulación única.

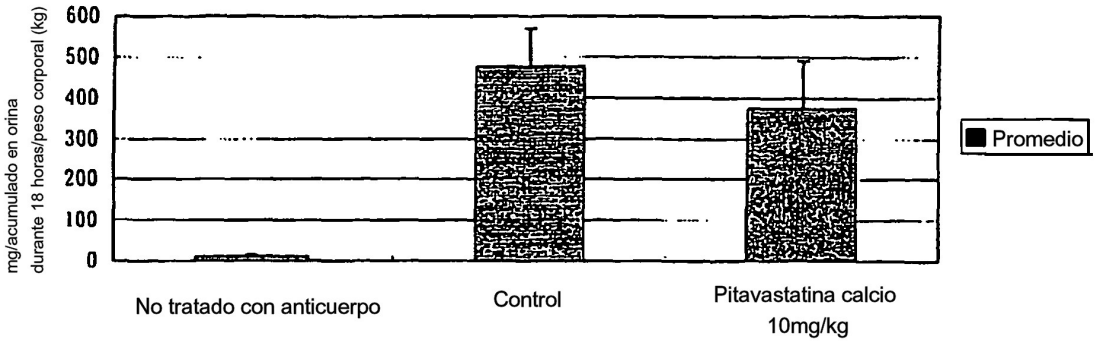
4. Agente profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad glomerular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, siendo un kit que comprende el agente antitrombocítico y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en forma de formulaciones independientes.

5. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad glomerular, que comprende

(a) un agente antitrombocítico seleccionado del grupo que consiste en dilazep, dipiridamol, trimetazidina y trapidil y sus sales,
(b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de entre pitavastatina o una sal de la misma, y
(c) un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Uso de un agente antitrombocítico seleccionado del grupo que consiste en dilazep, dipiridamol, trimetazidina y trapidil y sus sales y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de entre pitavastatina o una sal de la misma para producir a un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad glomerular.

Fig. 1



Fig, 2

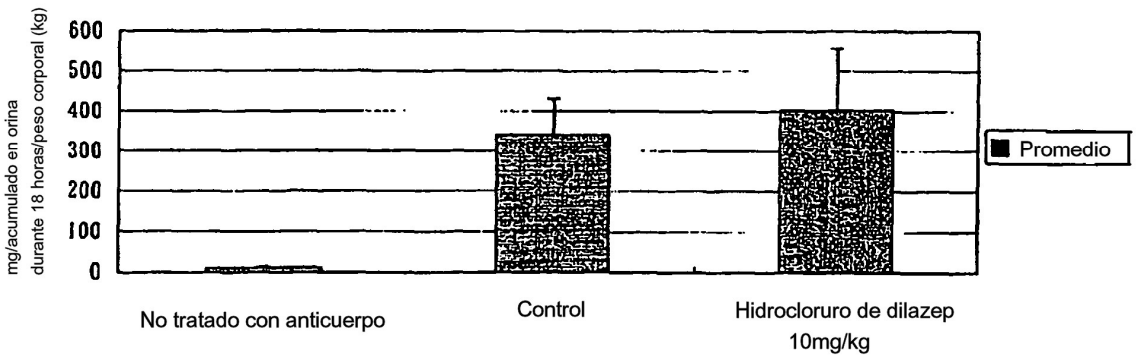
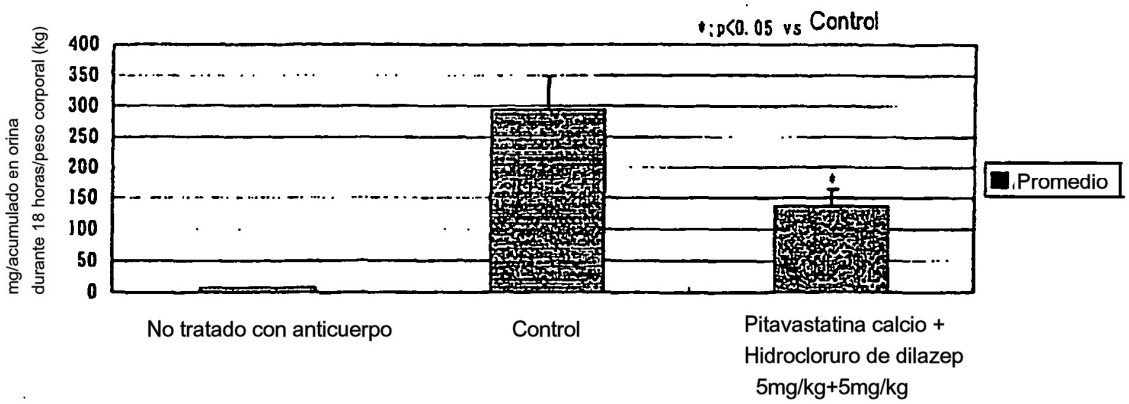



Fig. 3