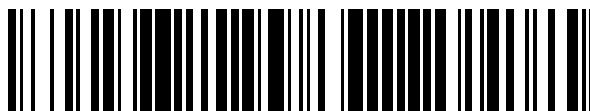


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 637**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05810560 .2**

96 Fecha de presentación: **06.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1799199**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Uso de inhibidores de la renina para la prevención o el tratamiento de disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica**

30 Prioridad:
08.10.2004 US 617202 P
01.04.2005 US 667899 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.07.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
FELDMAN, David Louis;
LUFT, Friedrich Cameron;
MUELLER, Dominik Nicolas y
WEBB, Randy Lee

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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 2 384 637 T3

DESCRIPCIÓN

Uso de inhibidores de la renina para la prevención o el tratamiento de disfunción diastólica o insuficiencia cardiaca diastólica

5 La enzima natural renina pasa de los riñones a la sangre cuando se efectúa la escisión de angiotensinógeno, liberando el decapeptido angiotensina I que entonces se escinde en los pulmones, los riñones y otros órganos para formar el octapeptido angiotensinógeno II. El octapeptido aumenta la tensión arterial tanto directamente mediante vasoconstricción arterial como indirectamente mediante liberación desde las glándulas suprarrenales la hormona de retención de iones sodio aldosterona, acompañada por un aumento en el volumen de fluido extracelular. Ese aumento puede atribuirse a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina
10 provocan una reducción en la formación de la angiotensina I. Como resultado, se produce una menor cantidad de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa directa de, por ejemplo, el efecto hipotensivo de los inhibidores de la renina.

Evaluaciones adicionales han revelado que los inhibidores de la renina también pueden emplearse para una gama más amplia de indicaciones terapéuticas.

15 Disfunción diastólica, tal como se usa en el presente documento se refiere a propiedades mecánicas anómalas del músculo cardiaco (miocardio) e incluye distensibilidad diastólica anómala del VI, llenado alterado, y relajación lenta o retardada independientemente de si la fracción de eyección es normal o reducida y de si el paciente es asintomático o sintomático. Se usa disfunción diastólica asintomática para referirse a un paciente asintomático con una fracción de eyección normal y un patrón anómalo de ecografía Doppler del llenado del VI que se observa a menudo, por
20 ejemplo, en pacientes con enfermedad cardiaca hipertensiva.

Por tanto, puede decirse que tiene disfunción diastólica un paciente asintomático con hipertrofia del ventrículo izquierdo hipertensiva y un ecocardiograma que muestra una fracción de eyección normal y llenado anómalo del ventrículo izquierdo .

25 Si un paciente de este tipo presentase síntomas de intolerancia al esfuerzo y disnea, especialmente si presentase evidencia de congestión venosa y edema pulmonar, sería más apropiado usar el término insuficiencia cardiaca diastólica. Esta terminología equivale a la usada en pacientes sintomáticos y asintomáticos con disfunción sistólica del VI, y facilita el uso de un marco fisiopatológico, de diagnóstico y terapéutico que incluye todos los pacientes con disfunción del VI ya tengan o no síntomas (William H. Gaasch y Michael R. Zile, *Annu. Rev. Med.* 2004, 55:373-94; Gerard P. Aurigemma, William H. Gaasch, *N. Engl. J. Med.* 2004, 351:1097-105).

30 En otras palabras, con el fin de que el corazón bombee de manera eficaz, el VI debe poder aceptar la sangre (procedente de la aurícula izquierda) en su cavidad para el bombeo posterior a la aorta. Alojar la sangre procedente de la aurícula izquierda depende en parte de cuánto puede relajarse el VI y distenderse en respuesta al flujo de entrada de sangre. Algunas veces el VI puede no distenderse lo suficiente para alojar el volumen de sangre procedente de la aurícula izquierda, dando como resultado un llenado alterado (con sangre) del VI. Esto puede
35 producirse debido a la disfunción mecánica del miocardio. Conduce a una fracción de eyección anómala (baja), es decir, fracción de sangre en el VI que realmente se bombea al exterior.

Entre los factores que conducen a la disfunción diastólica o insuficiencia cardiaca diastólica, la hipertensión no controlada y la retención de líquidos son destacados. Se sabe que los inhibidores de la renina reducen la tensión arterial al menos de manera tan eficaz como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los
40 bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARB, también denominados antagonistas de los receptores AT₁), sugiriendo por tanto un retardo en la aparición del desarrollo de disfunción diastólica debido a su efecto antihipertensivo. Además, puesto que los inhibidores de la renina modulan de manera eficaz la generación de angiotensina II, también se espera que los niveles de aldosterona se reduzcan y, por tanto, los inhibidores de la renina también pueden limitar la retención de líquidos. Basándose en las propiedades antifibróticas de los
45 bloqueantes del sistema renina-angiotensina (RAS), especialmente inhibidores de la renina, tales agentes pueden inhibir el desarrollo de la hipertrofia del VI y su aumento concomitante en fibrosis cardiaca suprimiendo los niveles de la angiotensina II profibrogénica.

S.W. Murphy, *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 2004, Vol. 6, N.º 1, 61-68; Q. Zhang *et al.*, *American Journal of Therapeutics*, 1997, Vol. 4, N.º 5-6, 199-202; y J. Maibann *et al.*, *Expert opinion on therapeutic patents*, Ashley Publications, GB, Vol. 13, N.º 5, 589-603 dan a conocer información sobre inhibidores de la renina y
50 disfunción diastólica.

El documento WO2006/086456, publicado el 17.08.2006, da a conocer el uso de una combinación de un inhibidor de la renina y un inhibidor de NEP para el tratamiento de, entre otros, disfunción diastólica e insuficiencia cardiaca diastólica.

Además, se ha mostrado ahora que una combinación de un inhibidor de la renina con un (i) inhibidor de la ACE o (ii) un bloqueante de los receptores de angiotensina II confiere efectos terapéuticos sinérgicos o añadidos con respecto a cada componente de monoterapia solo.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el contenido tal como se define en las reivindicaciones 1 a 8.

- 5 Otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

Se enumeran a continuación las definiciones de diversos términos usados en el presente documento para describir determinados aspectos de la presente invención. Sin embargo, las definiciones y abreviaturas de los mismos usadas en el presente documento son las conocidas generalmente en la técnica y se aplican a los términos a medida que se usan en toda la memoria descriptiva a menos que se limiten de otro modo en ejemplos específicos.

El término "tratamiento" se entiende como la gestión y el cuidado de un paciente para el fin de combatir la enfermedad, el estado o trastorno.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un fármaco o un agente terapéutico que provocará la respuesta médica o biológica deseada de un tejido, sistema o un animal (incluyendo el hombre) que se está buscando por un investigador o médico clínico.

El término "sinérgico", tal como se usa en el presente documento, significa que el efecto logrado con los usos, combinaciones y composiciones farmacéuticas de la presente invención es mayor que la suma de los efectos que resultan de usos individuales y composiciones que comprenden los principios activos de esta invención por separado.

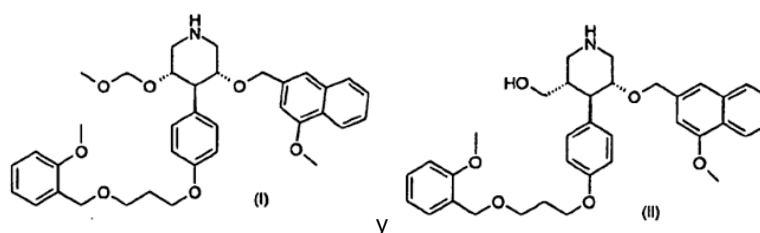
Los términos "paciente o animal de sangre caliente" se usan de manera intercambiable en el presente documento e incluyen seres humanos, perros, gatos, caballos, cerdos, vacas, monos, conejos, ratones y animales de laboratorio. Los mamíferos preferidos son seres humanos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal no tóxica usada comúnmente en la industria farmacéutica que puede prepararse según métodos bien conocidos en la técnica.

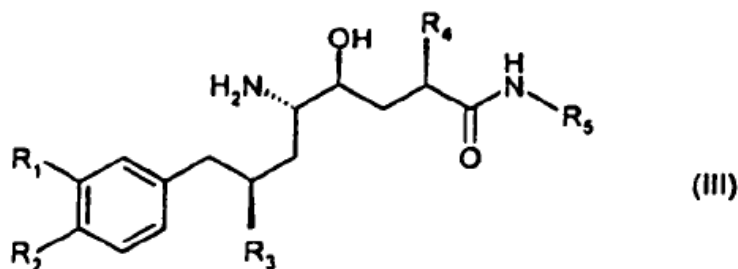
El término "combinación" de un inhibidor de la renina, en particular, aliskireno, y un inhibidor de la ACE o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, significa que los componentes pueden administrarse juntos como una composición farmacéutica o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. Una combinación también incluye administrar un inhibidor de la renina, en particular, aliskireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la ACE o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno por separado pero como parte del mismo régimen terapéutico. Los componentes, si se administran por separado, no es necesario que se administren necesariamente a esencialmente el mismo tiempo, aunque pueden si así se desea. Por tanto, una combinación también se refiere, por ejemplo, a administrar un inhibidor de la renina, en particular, aliskireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la ACE o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como formas de dosificación o dosificaciones individuales, pero al mismo tiempo. Una combinación también incluye la administración individual en diferentes tiempos y en cualquier orden.

Los inhibidores de la renina a los que se aplica la presente invención son aquellos que se definen en las reivindicaciones que tienen actividad inhibidora de la renina *in vivo* y, por tanto, utilidad farmacéutica, por ejemplo, como agentes terapéuticos para el tratamiento de disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica.

Los inhibidores de la renina que van a usarse en la presente invención incluyen RO 66-1132 y RO 66-1168 de fórmulas (I) y (II)



respectivamente, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de la renina que es un derivado de amida de ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico de fórmula



5 en la que R₁ es halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; R₂ es halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; R₃ y R₄ son independientemente alquilo C₃₋₆ ramificado; y R₅ es cicloalquilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcanoilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, HO(O)C-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-(O)C-alquilo C₁₋₆, H₂N-C(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-HN-C(O)-alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₆)₂N-C(O)-alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Como alquilo, R₁ puede ser lineal o ramificado y comprender de 1 a 6 átomos de C, especialmente 1 ó 4 átomos de C. Ejemplos son metilo, etilo, n e i-propilo, n, i y t-butilo, pentilo y hexilo.

Como halogenoalquilo, R₁ puede ser lineal o ramificado y comprender preferiblemente de 1 a 4 átomos de C, especialmente 1 ó 2 átomos de C. Ejemplos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

15 Como alcoxilo, R₁ y R₂ pueden ser lineales o ramificados y comprender preferiblemente de 1 a 4 átomos de C. Ejemplos son metoxilo, etoxilo, n e i-propiloxilo, n, i y t-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

20 Como alcoxialquilo, R₁ puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxilo comprende preferiblemente de 1 a 4 y especialmente 1 ó 2 átomos de C, y el grupo alquilo comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de C. Ejemplos son metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, propiloximetilo, butiloximetilo, 2-propiloxietilo y 2-butiloxietilo.

25 Como alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆, R₁ puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxilo comprende preferiblemente de 1 a 4 y especialmente 1 ó 2 átomos de C, y el grupo alquiloxilo comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de C. Ejemplos son metoximetiloxilo, 2-metoxietiloxilo, 3-metoxipropiloxilo, 4-metoxibutiloxilo, 5-metoxipentiloxilo, 6-metoxihexiloxilo, etoximetiloxilo, 2-etoxietiloxilo, 3-etoxipropiloxilo, 4-etoxibutiloxilo, 5-etoxipentiloxilo, 6-etoxihexiloxilo, propiloximetiloxilo, butiloximetiloxilo, 2-propiloxietiloxilo y 2-butiloxietiloxilo.

En una realización preferida, R₁ es metoxi- o etoxi-alquiloxilo C₁₋₆, y R₂ es preferiblemente metoxilo o etoxilo. Se prefieren particularmente compuestos de fórmula (III), en la que R₁ es 3-metoxipropiloxilo y R₂ es metoxilo.

30 Como alquilo ramificado, R₃ y R₄ comprenden de 3 a 6 átomos de C. Ejemplos son i-propilo, i y t-butilo, e isómeros ramificados de pentilo y hexilo. En una realización preferida, R₃ y R₄ en compuestos de fórmula (III) son en cada caso i-propilo.

35 Como cicloalquilo, R₅ puede comprender preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo, prefiriéndose especialmente 3 ó 5. Algunos ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. El cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano y heterociclilo.

Como alquilo, R₅ puede ser lineal o ramificado en forma de alquilo y comprender de 1 a 6 átomos de C. Ejemplos de alquilo se enumeraron anteriormente en el presente documento. Se prefieren metilo, etilo, n e i-propilo, n, i y t-butilo.

40 Como hidroxialquilo C₁₋₆, R₅ puede ser lineal o ramificado y comprender preferiblemente de 2 a 6 átomos de C. Algunos ejemplos son 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2, 3 ó 4-hidroxibutilo, hidroxipentilo e hidroxihexilo.

Como alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de C y el grupo alquilo preferiblemente de 2 a 4 átomos de C. Algunos ejemplos son 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 2, 3 ó 4-metoxibutilo, 2-etoxietilo, 2-etoxipropilo, 3-etoxipropilo y 2, 3 ó 4-etoxibutilo.

- 5 Como alcaniloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcaniloxilo comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de C y el grupo alquilo preferiblemente de 2 a 4 átomos de C. Algunos ejemplos son formiloximetilo, formiloxietilo, acetiloxietilo, propioniloxietilo y butiriloxietilo.

Como aminoalquilo C_{1-6} , R_5 puede ser lineal o ramificado y comprender preferiblemente de 2 a 4 átomos de C. Algunos ejemplos son 2-aminoetilo, 2 ó 3-aminoetilo y 2, 3 ó 4-aminobutilo.

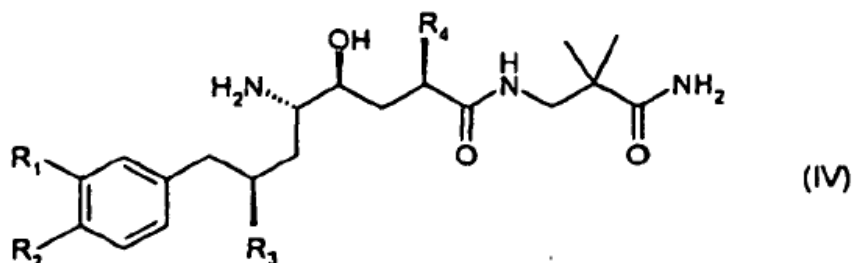
- 10 Como alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y dialquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alquilamino comprende preferiblemente grupos alquilo C_{1-6} y el grupo alquilo tiene preferiblemente de 2 a 4 átomos de C. Algunos ejemplos son 2-metilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-metilaminobutilo y 4-dimetilaminobutilo.

Como $HO(O)C$ -alquilo C_{1-6} , R_5 puede ser lineal o ramificado y el grupo alquilo comprender preferiblemente de 2 a 4 átomos de C. Algunos ejemplos son carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y carboxibutilo.

- 15 Como alquil C_{1-6} -O-(O)C-alquilo C_{1-6} , R_5 puede ser lineal o ramificado, y los grupos alquilo comprenden preferiblemente de manera independiente entre sí de 1 a 4 átomos de C. Algunos ejemplos son metoxycarbonilmetilo, 2-metoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 4-metoxi-carbonilbutilo, etoxycarbonilmetilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-etoxycarbonilpropilo y 4-etoxycarbonilbutilo.

- 20 Como $H_2N-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , R_5 puede ser lineal o ramificado, y el grupo alquilo comprende preferiblemente de 2 a 6 átomos de C. Algunos ejemplos son carbamidometilo, 2-carbamidoetilo, 2-carbamido-2,2-dimetiletilo, 2 ó 3-carbamidopropilo, 2, 3 ó 4-carbamidobutilo, 3-carbamido-2-metilpropilo, 3-carbamido-1,2-dimetilpropilo, 3-carbamido-3-etilpropilo, 3-carbamido-2,2-dimetilpropilo, 2, 3, 4 ó 5-carbamidopentilo, 4-carbamido-3,3- ó -2,2-dimetilbutilo.

Por consiguiente, se prefieren derivados de amida de ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico de fórmula (III) que tiene la fórmula



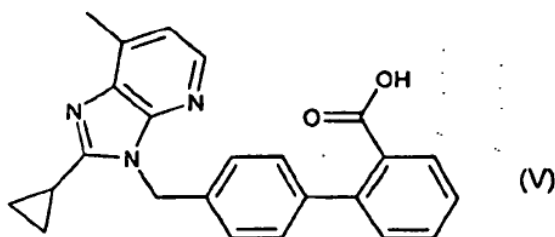
- 25 en la que R_1 es 3-metoxipropiloxilo; R_2 es metoxilo; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; definido químicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida, también conocido como aliskireno.

- 30 El término "aliskireno", si no se define específicamente, debe entenderse tanto como la base libre como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo más preferiblemente un hemifumarato del mismo.

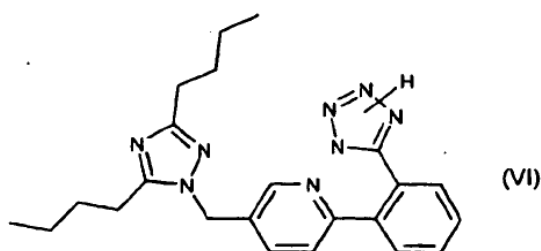
- 35 Se entiende que los bloqueantes de los receptores de angiotensina II son los agentes activos que se unen al subtipo de receptores AT_1 del receptor de angiotensina II pero que no dan como resultado la activación del receptor. Como consecuencia del bloqueo del receptor AT, estos antagonistas pueden emplearse, por ejemplo, como agentes antihipertensores.

- 40 Los bloqueantes de los receptores de angiotensina II adecuados que pueden emplearse en la combinación de la presente invención incluyen antagonistas de receptores AT, que tienen características estructurales diferentes, prefiriéndose aquéllos con las estructuras no peptídicas. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en valsartán (documento EP 443983), losartán (documento EP253310), candesartán (documento EP 459136), eprosartán (documento EP 403159), irbesartán (documento EP 454511), olmesartán (documento EP 503785), tasosartán (documento EP539086), telmisartán (documento EP 522314), el

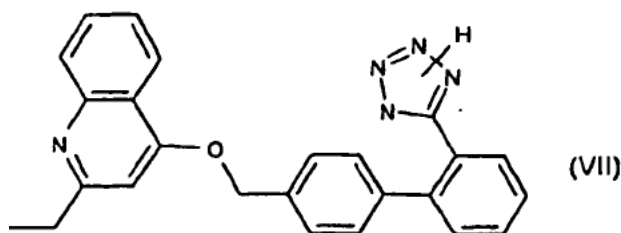
compuesto con la designación E-4177 de fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



5 y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de la fórmula



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los antagonistas de receptores AT_1 preferidos son aquellos agentes que han llegado al mercado, el más preferido es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina I en angiotensina II con inhibidores de la ACE es una variante satisfactoria para la regulación de la tensión arterial y, por tanto, también pone a disposición un tratamiento terapéutico de la hipertensión.

15 Un inhibidor de la ACE adecuado para emplearse en la combinación de la presente invención es, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de la ACE preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, los más preferidos son benazepril y enalapril.

20 Preferiblemente, una combinación según la presente invención comprende un inhibidor de la renina, por ejemplo, aliskireno, especialmente en forma de la sal de hemifumarato del mismo, y un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Lo más preferido es una combinación según la presente invención que comprende aliskireno, especialmente en

forma de la sal de hemifumarato del mismo, y valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se hizo referencia anteriormente en el presente documento, los compuestos que van a combinarse pueden estar presentes como sus sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico tal como un grupo amino, pueden formar sales de adición de ácido de los mismos. De manera similar, los compuestos que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo COOH) pueden formar sales con bases.

Pueden formarse además las sales internas correspondientes, si un compuesto comprende, por ejemplo, tanto un grupo carboxilo como un grupo amino.

También pueden usarse los principios activos correspondientes, o sales farmacéuticamente aceptables, en forma de un solvato, tal como un hidrato o incluyendo otros disolventes usados, por ejemplo, en su cristalización.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la renina tal como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente aliskireno en forma de la sal de hemifumarato del mismo, en combinación con

(i) un inhibidor de la ACE, preferiblemente benazepril o enalapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

15 (ii) un bloqueante de los receptores de angiotensina II, preferiblemente valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso en el tratamiento de disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica.

20 Tal como se dio a conocer anteriormente en el presente documento, puede coadministrarse un inhibidor de la renina, en particular, aliskireno, preferiblemente en forma de la sal de hemifumarato del mismo, en combinación con un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una composición farmacéutica. Los componentes pueden administrarse juntos en cualquier forma de dosificación convencional, habitualmente también juntos con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Las composiciones farmacéuticas según la invención son aquéllas adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre. Para la administración oral, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la renina, en particular, aliskireno, preferiblemente en forma de la sal de hemifumarato del mismo, solo o en combinación con un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede adoptar la forma de disoluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, microemulsiones, paquetes de dosis unitarias y similares. Se prefieren comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con: a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes. Las composiciones inyectables son preferiblemente suspensiones o disoluciones isotónicas acuosas, y se preparan ventajosamente supositorios a partir de suspensiones o emulsiones grasas.

40 Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-90%, preferiblemente de manera aproximada el 1-80%, del principio activo.

45 La dosificación de los principios activos puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, especies homeotérmicas, edad y/o estado individual.

Las dosificaciones preferidas para los principios activos de las combinaciones farmacéuticas según la presente invención son dosificaciones terapéuticamente eficaces, especialmente aquéllas que están disponibles comercialmente.

50 Normalmente, en el caso de la administración oral, va a estimarse una dosis diaria aproximada de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 360 mg, por ejemplo, para un paciente de aproximadamente 75 kg

de peso.

Por ejemplo, las dosis de aliskireno que van a administrarse a animales de sangre caliente, incluyendo el hombre, de aproximadamente 75 kg de peso corporal, especialmente las dosis eficaces para la inhibición de la actividad de la renina, por ejemplo, en la reducción de la tensión arterial, son de desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 3 g, preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1 g, por ejemplo, desde 20 hasta 200 mg/persona/día, divididas preferiblemente en de 1 a 4 dosis únicas que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Habitualmente, los niños reciben aproximadamente la mitad de la dosis de adulto. La dosis necesaria para cada individuo puede monitorizarse, por ejemplo, midiendo la concentración sérica del principio activo, y ajustarse a un nivel óptimo. Las dosis únicas comprenden, por ejemplo, 75 mg, 150 mg o 300 mg por paciente adulto.

En el caso de los inhibidores de la ACE, se prefieren formas de dosificación unitarias de inhibidores de la ACE, por ejemplo, comprimidos o cápsulas que comprenden, por ejemplo, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 20 mg, preferiblemente 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg, de benazepril; desde aproximadamente 6,5 mg hasta 100 mg, preferiblemente 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg, de captopril; desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 20 mg, preferiblemente 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 20 mg, de enalapril; desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 20 mg, preferiblemente 10 mg o 20 mg, de fosinopril; desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 4 mg, preferiblemente 2 mg o 4 mg, de perindopril; desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 20 mg, preferiblemente 5 mg, 10 mg o 20 mg, de quinapril; o desde aproximadamente 1,25 mg hasta aproximadamente 5 mg, preferiblemente 1,25 mg, 2,5 mg, o 5 mg, de ramipril. Se prefiere la administración tres veces al día.

Los bloqueantes de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, se suministran en forma de una forma de dosificación unitaria adecuada, por ejemplo, una cápsula o comprimido, y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, de desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 320 mg de valsartán, que puede aplicarse a pacientes. La aplicación del principio activo puede producirse hasta tres veces al día, empezando, por ejemplo, con una dosis diaria de 20 mg o 40 mg de un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, aumentando a través de 80 mg al día y adicionalmente hasta 160 mg al día, y finalmente hasta 320 mg al día. Preferiblemente, un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán se aplica una vez al día o dos veces al día con una dosis de 80 mg o 160 mg, respectivamente, cada una. Pueden tomarse dosis correspondientes, por ejemplo, por la mañana, al mediodía o por la tarde.

Las dosis anteriores abarcan una cantidad terapéuticamente eficaz de los principios activos de la presente invención.

Puesto que la presente invención se refiere a tratamientos con una combinación de compuestos que pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a combinar composiciones farmacéuticas individuales en una forma de kit. El kit puede comprender, por ejemplo, dos composiciones farmacéuticas individuales: (1) una composición que comprende un inhibidor de la renina, en particular, aliskireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; y (2) una composición que comprende un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las cantidades de (1) y (2) son tales que, cuando se coadministran por separado, se logra un(os) efecto(s) terapéutico(s) beneficioso(s). El kit comprende un recipiente para contener las composiciones individuales tales como un frasco dividido o un paquete de lámina metálica dividido, en el que cada compartimento contiene una pluralidad de formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos) que comprenden, por ejemplo, (1) o (2). Alternativamente, en vez de separar las formas de dosificación que contienen el principio activo, el kit puede contener compartimentos individuales que contienen cada uno una dosificación completa que a su vez comprende formas de dosificación individuales. Un ejemplo de este tipo de kit es un envase de tipo blíster en el que cada blíster individual contiene dos (o más) comprimidos, uno (o más) comprimido(s) que comprende(n) una composición farmacéutica (1), y el segundo (o más) comprimido(s) que comprende(n) una composición farmacéutica (2). Normalmente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes individuales. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes individuales se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea el ajuste de la dosis de los componentes individuales de la combinación por el médico que realiza la prescripción. En el caso de la presente invención un kit comprende, por tanto:

(1) una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un inhibidor de la renina, en particular, aliskireno, preferiblemente en forma de la sal de hemifumarato del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación;

(2) una composición que comprende un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en una cantidad tal que, tras la administración, se logra un(os) efecto(s) terapéutico(s) beneficioso(s), y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación: y

(3) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.

- 5 La acción de un inhibidor de la renina, por ejemplo, aliskireno, puede demostrarse, entre otros, experimentalmente por medio de pruebas *in vitro*, midiéndose la reducción en la formación de angiotensina I en diversos sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con sustrato de renina sintético o natural).

10 Puesto que la renina presenta especificidad de especie para su sustrato, los inhibidores de la renina humana no pueden someterse a prueba de manera eficaz en modelos animales *in vivo* convencionales. Para sortear este problema, se han desarrollado ratas transgénicas que albergan o bien los genes de la renina humana o bien del angiotensinógeno humano. La renina humana no escinde de manera eficaz el angiotensinógeno de rata y de manera similar, la renina de rata escinde escasamente el angiotensinógeno humano. Por consiguiente, las ratas transgénicas individuales (es decir, transgénicas para o bien renina o bien angiotensinógeno humano) son normotensas. Sin embargo, cuando se someten a fecundación cruzada, se desarrolla la progenie doble transgénica (dTGR), por ejemplo, hipertensión y disfunción diastólica, y no viven más allá de la 7ª u 8ª semana de edad.

15 Un inhibidor de la renina, por ejemplo, aliskireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse mediante diversas vías de administración. Cada agente puede someterse a prueba a lo largo de un amplio intervalo de dosificaciones para determinar el nivel de fármaco óptimo para cada agente terapéutico solo, o
20 en la combinación específica del mismo, para provocar la respuesta máxima. Para estos estudios, se prefiere usar grupos de tratamiento que consisten en al menos 6 animales por grupo. Cada estudio se realiza mejor de una manera en la que se determinan los efectos del grupo de tratamiento de combinación al mismo tiempo que se evalúan los componentes individuales. Aunque pueden observarse los efectos del fármaco con una administración a corto plazo, es preferible observar las respuestas en un entorno a largo plazo. El estudio a largo plazo es de
25 duración suficiente para permitir que se produzca el desarrollo completo de respuestas de compensación y, por tanto, el efecto observado representará lo más probablemente las respuestas reales del sistema de prueba que representan efectos sostenidos o persistentes.

Por consiguiente, un inhibidor de la renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un inhibidor de la ACE o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, o en cada caso, una
30 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede someterse a prueba para determinar sus efectos inhibidores sobre la disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica en las ratas dobles transgénicas que expresan la renina humana y el angiotensinógeno humano (dTGR). Por ejemplo, pueden tratarse los animales con aliskireno (1 mg/kg/día - 30 mg/kg/día) antes del desarrollo de la disfunción diastólica (diseño de prevención) o después del desarrollo de la disfunción diastólica (diseño de tratamiento). Las mediciones para la función cardíaca pueden
35 realizarse con obtención de imágenes Doppler de tejido de corazones de ratas *in vivo*.

De manera similar, un inhibidor de la renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un inhibidor de la ACE o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede someterse a prueba para determinar sus efectos inhibidores sobre la disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica en ratas transgénicas Ren-2, que expresan el gen
40 ren-2 (renina) de ratón. Estas ratas pueden hacerse diabéticas mediante inyección con estreptozotocina y puede inducirse disfunción diastólica mediante ligadura (unión) de una arteria coronaria para inducir un infarto de miocardio. A lo largo de ~1 mes siguiente, se desarrollan fibrosis cardíaca y disfunción diastólica. Por ejemplo, pueden tratarse los animales con aliskireno (1 mg/kg/día - 60 mg/kg/día) antes del desarrollo de disfunción diastólica (diseño de prevención) o después del desarrollo de disfunción diastólica (diseño de tratamiento). Las mediciones
45 para la función cardíaca pueden realizarse con obtención de imágenes Doppler de tejido de corazones de ratas *in vivo*.

Como ejemplo, se permite que dTGR macho de cuatro semanas de edad desarrollen hipertensión y se colocan en jaulas metabólicas a las 5,5 semanas de edad. Se miden la tensión arterial sistólica (manguito en la cola) y la excreción de albúmina durante 24 h (ELISA, CellTrend, Alemania) tal como se describió anteriormente por Muller *et al.* Am J Pathol. 2002, 161:1679-93 y Muller *et al.* Am J Pathol. 2004, 164:521-32. Se hacen coincidir las dTGR en la semana 6 en cuanto a la excreción de albúmina durante 24 h y se distribuyen en cinco grupos de 19 ratas cada uno. Los tratamientos empiezan cuando las ratas tienen 6 semanas de edad. Las ratas reciben tratamiento con vehículo, aliskireno a 0,3 mg/kg/día y 3 mg/kg/día (mediante minibomba subcutánea), valsartán 1 mg/kg/día, y valsartán 10 mg/kg/día (administrados en los alimentos): La dosis baja de valsartán se selecciona como un tratamiento umbral
50 para reducir la mortalidad aunque sólo afecta mínimamente a la tensión arterial y el daño en órganos. Se conoce a partir de estudios anteriores que los animales tratados con vehículo no sobrevivirían más allá de las 8 semanas de edad y, por tanto, este grupo de valsartán de dosis baja servirá como un grupo control a las 9 semanas. Se realiza ecocardiografía (perfiles en modo M en el eje corto y obtención de imágenes Doppler de tejido; n=5-6 por grupo en

las semanas 7 y 9) con un transductor de selección de fase de 15 MHz bajo anestesia con isoflurano (Mazak *et al.* Circulation. 2004; 109:2792-800). Se determinan tres mediciones por corazón, se promedian, y se analizan estadísticamente. Se realiza el modo M en un eje corto del VI y se mide según el método de borde anterior. Se calcula el grosor de pared total como la suma del tabique+pared posterior del ventrículo izquierdo.

- 5 El Doppler de tejido mide la velocidad del movimiento cardíaco longitudinal en el tabique basal, permitiendo que se realice la evaluación de mediciones Doppler de tejido de llenado diastólico con el volumen de muestra en el tabique basal en una vista de cuatro cavidades. Se optimizan los ajustes de intervalo de velocidad, ganancia y filtro para detectar bajas velocidades y se presenta visualmente el espectro Doppler de onda pulsada a 200 mm/s. Las mediciones representan velocidades de expansión diastólica máxima temprana (Ea) y tardía (Aa). La razón Ea/Aa se notifica como un índice de función diastólica.

- 10 Se sacrifican las ratas a las 9 semanas de edad. Se extirpan los riñones y corazones y se lavan con solución salina enfriada con hielo, se secan con material absorbente y se pesan. Se realizan técnicas de preparación de tejido e inmunohistológicas tal como describieron anteriormente Muller *et al.* Am J Pathol. 2002, 161:1679-93. Se incuban las secciones con anticuerpos primarios contra monocitos/macrófagos de rata (ED-1, Serotec, Alemania), células MHC II+, CD4+ y CD86+ (todas de BD Pharmingen, Alemania). Se realiza la puntuación de células infiltradas usando el programa KS 300 3.0 (Zeiss, Alemania). Se analizan quince zonas diferentes de cada riñón (n=5 en todos los grupos). Se calcula una puntuación media para cada animal y se usa para derivar una puntuación media por grupo. Se realizan los análisis sin conocimiento del tratamiento específico.

- 15 Para RT-PCR, se aísla ARNm de VI con TRIZOL (Gibco Life Technology). Se lleva a cabo RT-PCR para cadena pesada de α -miosina (α -MHC) y β -MHC, así como para el péptido natriurético auricular (ANP) en 25 μ l de mezcla maestra para PCR SybrGreen (Applied Biosystems, Alemania) que contiene cebador 0,3 o 0,9 mol/l y 1 μ l de la reacción de transcripción inversa en un sistema de detección de secuencia 5700 (Applied Biosystems). Las condiciones de termociclación comprenden una etapa de desnaturalización inicial a 95°C durante 10 min., seguido por 95°C durante 15 s y 65°C durante 1 min. para 40 ciclos. Se normaliza la expresión de ARNm con respecto al gen de la hipoxantina fosforribosiltransferasa como un gen de mantenimiento (secuencias de cebadores disponibles previa solicitud).

- 20 En el sacrificio, la puntuación del índice de hipertrofia cardíaca disminuye en los grupos de valsartán 10 mg/kg/d, aliskireno 0,3 mg/kg/d y aliskireno 3 mg/kg/d ($p<0,05$). Sin embargo, el índice de hipertrofia cardíaca es significativamente menor en las dTGR tratadas con aliskireno 3 mg/kg/d en comparación con las tratadas con valsartán 10 mg/kg/d. La ecocardiografía muestra un animal tratado con valsartán 1 mg/kg/d con hipertrofia concéntrica. Se encuentra que el grosor de pared es de aproximadamente 3,4 mm con un diámetro diastólico final de ventrículo izquierdo normal. El tratamiento con aliskireno (3 mg/kg/d) o valsartán 10 mg/kg/d reduce el grosor de pared hasta aproximadamente 2,2 mm y aproximadamente 2,7 mm, respectivamente. Las mediciones Doppler de tejido muestran una razón Ea/Aa de aproximadamente 0,68 en el grupo de valsartán 1 mg/kg/d, mientras que valsartán 10 mg/kg/d mejora el cociente Ea/Aa hasta aproximadamente 1,0. Las dosis de aliskireno tanto altas como bajas aumentan los valores de Ea/Aa hasta aproximadamente 1,4 y aproximadamente 1,5, respectivamente, demostrando un llenado diastólico mejorado. Las dTGR sin tratar en la semana 7, justo antes de la muerte, ya muestra aumentos en el grosor del VI (aproximadamente de 3,5 mm), y tienen una razón de Ea con respecto a Aa de aproximadamente 0,48, indicando la disfunción diastólica.

- 30 Con RT-PCR, se examinan la expresión de ARNm de α -MHC y β -MHC en los ventrículos izquierdos. Los tratamientos con valsartán 10 mg/kg/d así como ambos tratamientos con aliskireno previenen el cambio de la expresión de α -MHC a la isoforma de β -MHC fetal. El aliskireno 3 mg/kg/d es lo más eficaz a este respecto ($p<0,05$). La expresión de ARNm de ANP de VI se reduce mediante ambos tratamientos con aliskireno, en comparación con dTGR tratadas con valsartán 1 mg/kg/d. Valsartán 10 mg/kg/d reduce la expresión de este gen, pero no hasta un grado significativo.

- 35 Los datos muestran que los animales tratados con valsartán 1 mg/kg/d tienen grave hipertrofia del ventrículo izquierdo con notable disfunción diastólica (insuficiencia cardíaca diastólica). La hipertrofia del VI mejora notablemente con valsartán 10 mg/kg/d y con ambas dosis de aliskireno. Sin embargo, a pesar de la regresión de la hipertrofia cardíaca, la disfunción diastólica todavía está presente en dTGR que reciben valsartán a dosis alta. Ambas dosis de aliskireno mejoran notablemente la disfunción diastólica, dando como resultado con aliskireno 3 mg/kg/d los menores valores de grosor de pared y el mejor llenado diastólico. Además, los efectos de aliskireno sobre la expresión génica de las isoformas α - y β -MHC de ventrículo izquierdo, así como el péptido natriurético auricular (ANP), concuerdan con los efectos cardioprotectores que se observan con un inhibidor de la renina. Los resultados demuestran un efecto molecular de la inhibición de la renina sobre el miocardio.

- 50 Figura 1: Muestra una ecocardiografía en modo M del tabique del VI y la pared posterior de dTGR a las 9 semanas de edad. El panel A muestra una rata tratada con valsartán (Val) 1 mg/kg/d con grave hipertrofia de la pared posterior y del tabique. Val 10 mg/kg/d reduce sustancialmente la grave hipertrofia de la pared posterior y del

tabique. Aliskireno (Alisk) 0,3 mg/kg/d y Alisk 3 mg/kg/d también reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la dosis de 3 mg/kg/d normalizó las dimensiones del VI. El panel B muestra la cuantificación del grosor de pared del VI. Los resultados son la media $\pm$ EEM. (n=10-14; * p<0,05 Val 1 mg/kg/d frente a otros grupos, \$ Alisk 3 mg/kg/d frente a otros grupos).

Figura 2: Muestra la evaluación Doppler de tejido del llenado diastólico en dTGR a las 9 semanas de edad: onda Ea (llenado diastólico temprano) y la onda Aa (contracción auricular) de los mismos animales que se miden al mismo tiempo. Val 1 mg/kg/d muestra una onda Aa más profunda que Ea, indicando una disfunción diastólica grave (Ee/Ae=0,66). Val 10 mg/kg/d todavía mostró ondas Ea y Aa profundas de manera similar indicando disfunción diastólica (Ea/Aa 1,0). Alisk 0,3 mg/kg/d y Alisk 3 mg/kg/d muestran ondas Ea más profundas que Aa, indicando un llenado diastólico apropiado (Ea/Aa 1,5).

Figura 3: Muestra los efectos de tratamiento sobre marcadores de hipertrofia cardíaca en dTGR con 9 semanas de edad: el panel A muestra un aumento relacionado a la dosis en la expresión de ARNm de α -MHC con los respectivos tratamientos, acompañados por disminuciones en expresión de ARNm de β -MHC (panel B). El panel C muestra una disminución relacionada con la dosis en la expresión de ARNm de ANF de VI con los respectivos tratamientos. Los resultados son la media $\pm$ EEM (n=6 cada uno).

Además, se ha encontrado que, una combinación de un inhibidor de la renina, por ejemplo, aliskireno, especialmente en forma de la sal de hemifumarato del mismo, y un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, logra un efecto terapéutico mayor que la administración de un inhibidor de la renina solo. La mayor eficacia también puede documentarse como una duración de acción prolongada. La duración de acción puede monitorizarse o bien como el tiempo hasta que se vuelve al nivel inicial antes de la siguiente dosis o bien como el área bajo la curva (AUC).

Los beneficios adicionales son que dosis menores de los fármacos individuales que van a combinarse según la presente invención pueden usarse para reducir la dosificación, por ejemplo, que a menudo no sólo es necesario que las dosificaciones sean más pequeñas sino que también se aplican con menos frecuencia, o pueden usarse para disminuir la incidencia de efectos secundarios. La administración combinada de un inhibidor de la renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una respuesta significativa en un porcentaje mayor de pacientes tratados, es decir, resultados de una mayor tasa de pacientes que responden.

Puede mostrarse que la terapia de combinación con un inhibidor de la renina, por ejemplo, aliskireno, especialmente en forma de la sal de hemifumarato del mismo, y un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una terapia más eficaz para el tratamiento de disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica. En particular, lo más sorprendente es el hallazgo experimental de que una combinación de la presente invención da como resultado un beneficio, especialmente un efecto terapéutico sinérgico pero también beneficios resultantes del tratamiento combinado tales como una prolongación de la eficacia sorprendente.

La invención se refiere además al uso de un inhibidor de la renina, por ejemplo, aliskireno, en combinación con un inhibidor de la ACE, por ejemplo, benazepril o enalapril, o un bloqueante de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, valsartán, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar aspectos asociados con la presente invención.

Ejemplo 1:

Composición de comprimidos no recubiertos de aliskireno 150 mg (base libre) en mg/unidad.

Comprimido compactado por rodillos		Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
Componente				
Hemifumarato de aliskireno	165,750	165,750	165,750	165,750
Celulosa microcristalina	220,650	84,750	72,250	107,250
Polivinilpirrolidona K 30	-	-	12,000	12,000
Crospovidona	84,000	45,000	44,000	48,200
Aerosil 200	4,800	1,500	1,500	1,800
Estearato de magnesio	4,800	3,000	4,500	5,000
Peso total	480,000	300,000	300,000	340,000

Composición de comprimidos no recubiertos de aliskireno 150 mg (base libre) en % en peso.

Comprimido compactado por rodillos		Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
Componente				
Hemifumarato de aliskireno	34,53	55,25	55,25	48,75
Celulosa microcristalina	45,97	28,25	24,08	31,545
Polivinilpirrolidona K 30	-	-	4	3,53
Crospovidona	17,5	15	14,67	14,175
Aerosil 200	1	0,5	0,5	0,53
Estearato de magnesio	1	1	1,5	1,47
% total	100,00	100,00	100,00	100,00

ES 2 384 637 T3

Composición de comprimidos no recubiertos de aliskireno 150 mg (base libre) en mg/unidad (divididos en fase interna/externa).

		Comprimido compactado por rodillos	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
Componente					
Fase interna	Hemifumarato de aliskireno	165,75	165,75	165,75	165,75
	Celulosa microcristalina	220,65	84,75	72,25	90,25
	Polivinilpirrolidona K 30	-	-	12,00	12,00
	Crospovidona	36,00	-	-	14,20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnesio	2,40	-	-	-
Fase externa	Crospovidona	48,00	45,00	44,00	34,00
	Celulosa microcristalina	-	-	-	17,00
	Aerosil 200	4,80	1,50	1,50	1,80
	Estearato de magnesio	2,40	3,00	4,50	5,00
	Peso total	480,00	300,00	300,00	340,00

Composición de comprimidos no recubiertos de aliskireno 150 mg (base libre) en % en peso (divididos en fase interna/externa).

		Comprimido compactado por rodillos	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
Componente					
Fase interna	Hemifumarato de aliskireno	34,53	55,25	55,25	48,75
	Celulosa microcristalina	45,97	28,25	24,08	26,545

(continuación)

	Comprimido compactado por rodillos	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
Componente				
Polivinilpirrolidona K 30	-	-	4,	3,530
Crospovidona	7,5	-	-	4,175
Aerosil 200	-	-	-	-
Estearato de magnesio	0,5	-	-	-
Fase externa Crospovidona	10	15	14,67	10
Celulosa microcristalina	-	-	-	5
Aerosil 200	1	0,5	0,5	0,53
Estearato de magnesio	0,5	1	1,5	1,47
Peso total	100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplo 2:

Composición de comprimidos recubiertos con película de aliskireno (forma de dosificación 3) en mg/unidad.

Forma de dosificación 3/ concentración	75 mg (base libre)	150 mg (base libre)	300 mg (base libre)
Componente			
Hemifumarato de aliskireno	82,875	165,750	331,500
Celulosa microcristalina	53,625	107,250	214,500
Polivinilpirrolidona K 30	6,000	12,000	24,000
Crospovidona	24,100	48,200	96,400
Aerosil 200	0,900	1,800	3,600
Estearato de magnesio	2,500	5,000	10,000
Peso del comprimido total	170,000	340,000	680,000
Blanco de premezcla Opadry	9,946	16,711	23,9616

(continuación)

Forma de dosificación 3/ concentración	75 mg (base libre)	150 mg (base libre)	300 mg (base libre)
Componente			
Rojo de premezcla Opadry	0,024	0,238	1,8382
Negro de premezcla Opadry	0,030	0,051	0,2002
Peso del comprimido recubierto con película total	180,000	357,000	706,000

Pueden prepararse las formas de dosificación 1, 2 y 3, por ejemplo, tal como sigue:

- 5 1) mezclar el principio activo y aditivos y granular dichos componentes con un líquido de granulación;
 - 2) secar un granulado resultante;
 - 3) mezclar el granulado secado con excipientes de fase externa;
 - 4) comprimir una mezcla resultante para formar una forma de dosificación sólida como un comprimido de núcleo; y
 - 5) recubrir opcionalmente un comprimido de núcleo resultante para dar un comprimido recubierto con película.
- 10 El líquido de granulación puede ser etanol, una mezcla de de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua e isopropanol, o una disolución de polivinilpirrolidonas (PVP) en las mezclas mencionadas anteriormente. Una mezcla preferida de etanol y agua oscila entre aproximadamente 50/50 y aproximadamente 99/1 (% p/p), lo más preferiblemente es de aproximadamente 94/6 (% p/p). Una mezcla preferida de etanol, agua e isopropanol oscila entre aproximadamente 45/45/5 y aproximadamente 98/1/1 (% p/p/p), lo más preferiblemente entre
- 15 aproximadamente 88,5/5,5/6,0 y aproximadamente 91,5/4,5/4,0 (% p/p/p). Una concentración preferida de PVP en las mezclas nombradas anteriormente oscila entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 30% en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 25%, más preferiblemente entre aproximadamente el 16 y aproximadamente el 22%.
- 20 Se atrae la atención a numerosos métodos conocidos de granulación, secado y mezclado empleados en la técnica, por ejemplo, granulación por pulverización en un lecho fluidizado, granulación en húmedo en un mezclador de alta cizalladura, granulación por fusión, secado en una secadora de lecho fluidizado, mezclado en una mezclador de tambor o caída libre, compresión en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria o de punzón individual.
- La fabricación del granulado puede realizarse con equipo convencional adecuado para los procedimientos de granulación orgánica. La fabricación de la combinación final y la compresión de comprimidos también puede
- 25 realizarse con equipo convencional.
- Por ejemplo, la etapa (1) puede llevarse a cabo mediante una granuladora de alta cizalladura, por ejemplo, Collette Gral; la etapa (2) puede realizarse en una secadora de lecho fluidizado, la etapa (3) puede llevarse a cabo mediante una mezcladora de caída libre (por ejemplo, contenedor mezclador, mezcladora de tambor); y la etapa (4) puede llevarse a cabo usando un método de compresión en seco, por ejemplo, una prensa de comprimidos rotaria.

Ejemplo 3 (comprimidos recubiertos con película):

Componentes	Composición por unidad (mg)	Patrones
Granulación		
Valsartán [= principio activo]	80,00	
Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	54,00	NF, Farm. Eur.
Crospovidona	20,00	NF, Farm. Eur.
Sílice coloidal anhidra / dióxido de silicio coloidal Aerosil 200	0,75	Farm. Eur./NF
Estearato de magnesio	2,5	NF, Farm. Eur.
Combinación		
Sílice coloidal anhidra / dióxido de silicio coloidal / Aerosil 200	0,75	Farm. Eur./NF
Estearato de magnesio	2,00	NF, Farm. Eur.
Recubrimiento		
Agua purificada *)		
Rojo pálido DIOLACK 00F34899	7,00	
Masa de comprimido total	167,00	
*) Eliminado durante el procesamiento.		

Pueden fabricarse los comprimidos recubiertos con película, por ejemplo, tal como sigue:

- 5 Se premezcla previamente mezcla de valsartán, celulosa microcristalina, crospovidona, parte de la sílice coloidal anhidra /dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200, dióxido de silicio y estearato de magnesio en una mezcladora de difusión y luego se tamiza a través de un molino cribador. Se premezcla de nuevo la mezcla resultante en una mezcladora de difusión, se compacta en un compactador de rodillos y luego se tamiza a través de un molino cribador. A la mezcla resultante, se le añade el resto de la sílice coloidal anhidra /dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200 y se realiza la combinación final en una mezcladora de difusión. Se comprime la mezcla completa en una máquina de preparación de comprimidos rotatoria y se recubren los comprimidos con una película usando rojo pálido
- 10 Diolack en una paila perforada.

Ejemplo 4 (comprimidos recubiertos con película):

Componentes	Composición por unidad (mg)	Patrones
Granulación		
Valsartán [= principio activo]	160,00	
Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	108,00	NF, Farm. Eur.
Crospovidona	40,00	NF, Farm. Eur.
Sílice anhidra coloidal / dióxido de silicio coloidal / Aerosil 200	1,50	Farm. Eur./NF
Estearato de magnesio	5,00	NF, Farm. Eur.
Combinación		
Sílice anhidra coloidal / dióxido de silicio coloidal / Aerosil 200	1,50	Farm. Eur./NF
Estearato de magnesio	4,00	NF, Farm. Eur.
Recubrimiento		
Marrón claro Opadry 00F33172	10,00	
Masa de comprimido total	330,00	

Se fabrican los comprimidos recubiertos con película, por ejemplo, tal como se describe en el ejemplo 3.

Ejemplo 5 (comprimidos recubiertos con película):

Componentes	Composición por unidad (mg)	Patrones
Fase interna del núcleo		
Valsartán [= principio activo]	40,00	
Sílice coloidal anhidra (dióxido de silicio coloidal) [= deslizante]	1,00	Farm. Eur., USP/NF
Estearato de magnesio [= lubricante]	2,00	USP/NF
Crospovidona [disgregante]	20,00	Farm. Eur.
Celulosa microcristalina [agente aglutinante]	124,00	USP/NF

(continuación)

Componentes	Composición por unidad (mg)	Patrones
Fase externa		
Sílice coloidal anhidra (dióxido de silicio coloidal) [deslizante]	1,00	Farm. Eur., USP/NF
Estearato de magnesio [lubricante]	2,00	USP/NF
Recubrimiento de película		
Marrón Opadry® OOF16711 *)	9,40	
Agua purificada *)	-	
Masa de comprimido total	199,44	

*) La composición del agente de coloración marrón Opadry® OOF16711 se tabula a continuación.

**) Eliminado durante el procesamiento.

Composición de Opadry®

Componente	Composición en % aproximado
Óxido de hierro, negro (C.I. n.º 77499, E172)	0,50
Óxido de hierro, marrón (C.I. n.º 77499, E172)	0,50
Óxido de hierro, rojo (C.I. n.º 77491, E172)	0,50
Óxido de hierro, amarillo (C.I. n.º 77492, E172)	0,50
Macrogolum (Farm. Eur.)	4,00
Dióxido de titanio (C.I. n.º 77891, E171)	14,00
Hipromelosa /Farm. Eur.)	80,00

Se fabrican los comprimidos recubiertos con película, por ejemplo, tal como se describe en el ejemplo 3.

Ejemplo 6 (cápsulas):

Componentes	Composición por unidad (mg)
Valsartán [= principio activo]	80,00
Celulosa microcristalina	25,10
Crospovidona	13,00
Povidona	12,50

(continuación)

Componentes	Composición por unidad (mg)
Estearato de magnesio	1,30
Laurilsulfato de sodio	0,60
Cubierta	
Óxido de hierro, rojo (C.I. n.º 77491, EC n.º E172)	0,123
Óxido de hierro, amarillo (C.I. n.º 77492, EC n.º E172)	0,123
Óxido de hierro, negro (C.I. n.º 77499, EC n.º E172)	0,245
Dióxido de titanio	1,540
Gelatina	74,969
Masa total	209,50

Pueden fabricarse las cápsulas, por ejemplo, tal como sigue:

5 Granulación/secado:

Se granulan por pulverización valsartán y celulosa microcristalina en una granuladora de lecho fluidizado con una disolución de granulación que consiste en povidona y laurilsulfato de sodio disueltos en agua purificada. Se seca el granulado obtenido en una secadora de lecho fluidizado.

Molienda/combinación:

- 10 Se muele el granulado seco junto con crospovidona y estearato de magnesio. Entonces se combina la masa en una mezcladora de tipo tornillo cónico durante aproximadamente 10 minutos.

Encapsulación:

- 15 Se llenan las cápsulas de gelatina dura vacías con los gránulos a granel combinados con condiciones de temperatura y humedad controladas. Se desempolvan las cápsulas llenadas, se inspeccionan visualmente, se comprueba el peso y se ponen en cuarentena por el departamento de Garantía de Calidad.

Ejemplo 7 (cápsulas):

Componentes	Composición por unidad (mg)
Valsartán [= principio activo]	160,00
Celulosa microcristalina	50,20
Crospovidona	26,00
Povidona	25,00
Estearato de magnesio	2,60
Laurilsulfato de sodio	1,20

(continuación)

Componentes	Composición por unidad (mg)
Cubierta	
Óxido de hierro, rojo (C.I. n.º 77491, EC n.º E172)	0,123
Óxido de hierro, amarillo (C.I. n.º 77492, EC n.º E172)	0,123
Óxido de hierro, negro (C.I. n.º 77499, EC n.º E172)	0,245
Dióxido de titanio	1,540
Gelatina	74,969
Masa total	342,00

Se fabrican las cápsulas, por ejemplo, tal como se describe en el ejemplo 6.

Ejemplo 8 (cápsulas de gelatina dura):

Componentes	Composición por unidad (mg)
Valsartán [= principio activo]	80,00
Laurilsulfato de sodio	0,60
Estearato de magnesio	1,30
Povidona	12,50
Crospovidona	13,00
Celulosa microcristalina	21,10
Masa total	130,00

Ejemplo 9 (cápsulas de gelatina dura):

Componentes	Composición por unidad (mg)
Valsartán [= principio activo]	80,00
Celulosa microcristalina	110,00
Povidona K30	45,20
Laurilsulfato de sodio	1,20
Estearato de magnesio	2,60
Crospovidona	26,00
Masa total	265,00

Se granulan los componentes (1) y (2) con una disolución de componentes (3) y (4) en agua. Se añaden los componentes (5) y (6) al granulado seco y se llena la mezcla en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

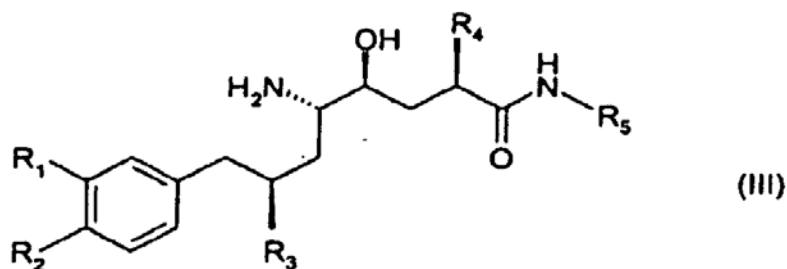
REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con

(i) un inhibidor de la ACE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

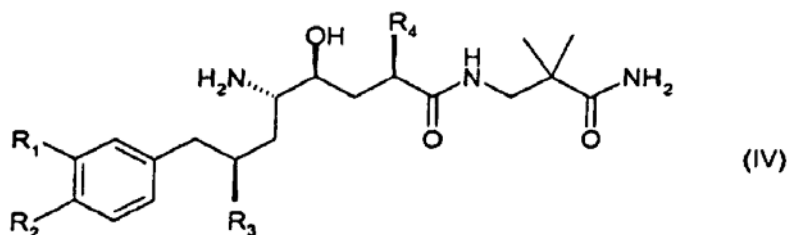
5 (ii) un bloqueante de los receptores de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso en el tratamiento de disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica.

en la que el inhibidor de la renina se selecciona del grupo que consiste en RO 66-1132, RO 66-1168 y un compuesto de fórmula (III)



10 en la que R_1 es halógeno, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquiloxilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R_2 es halógeno, alquilo C_{1-4} o alcóxilo C_{1-4} ; R_3 y R_4 son independientemente alquilo C_{3-6} ramificado; y R_5 es cicloalquilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcanoilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , $HO(O)C$ -alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} - $O-(O)C$ -alquilo C_{1-6} , $H_2N-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} - $HN-C(O)$ -alquilo C_{1-6} o (alquil C_{1-6}) $_2N-C(O)$ -alquilo C_{1-6} ; o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que, cuando la composición comprende (ii) un bloqueante de los receptores de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no comprende un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que un inhibidor de la renina es un compuesto de fórmula (III) que tiene la fórmula



en la que R_1 es 3-metoxipropiloxilo; R_2 es metoxilo; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en la que el compuesto de fórmula (IV) está en forma de la sal de hemifumarato del mismo.

4. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el inhibidor de la ACE se selecciona del grupo que consiste en benazepril y enalapril.

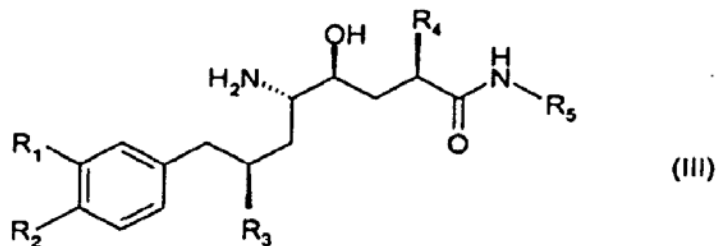
5. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el receptor de angiotensina II es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. Inhibidor de la renina para el uso en el tratamiento de disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica, debiéndose administrar dicho inhibidor de la renina en combinación con

(i) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo; o

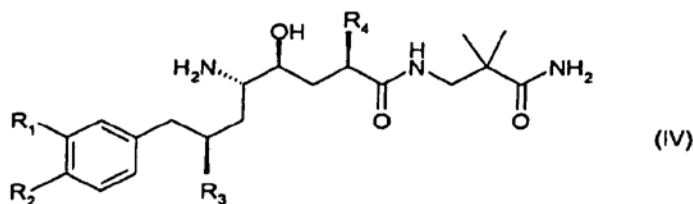
(ii) un bloqueante de los receptores de angiotensina II, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

seleccionándose el inhibidor de la renina de un grupo que consiste en RO 66-1132, RO 66-1168 y un compuesto de la fórmula



- 5 en la que R₁ es halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; R₂ es halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; R₃ y R₄ son independientemente alquilo C₃₋₆ ramificado; y R₅ es cicloalquilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcanoilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, HO(O)C-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-(O)C-alquilo C₁₋₆, H₂N-C(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-HN-C(O)-alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₆)₂-N-C(O)-alquilo C₁₋₆; o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que, cuando la composición comprende (ii) un
10 bloqueante de los receptores de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no comprende un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Inhibidor de la renina para su uso según la reivindicación 6, en el que un compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula

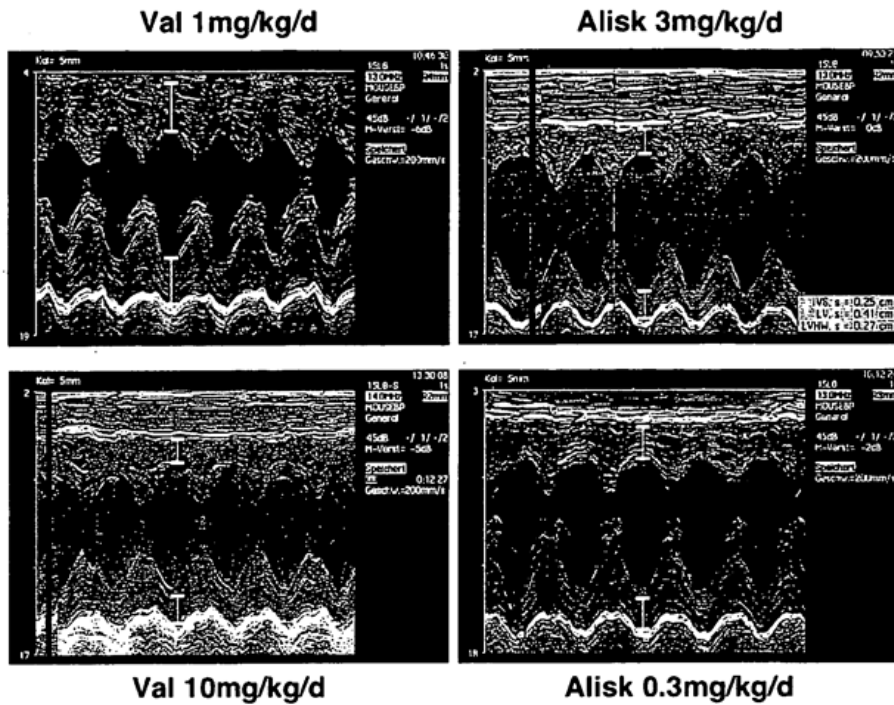


- 15 en la que R₁ es 3-metoxipropiloxilo; R₂ es metoxilo; y R₃ y R₄ son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Inhibidor de la renina para su uso según la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula (IV) está en forma de la sal de hemifumarato del mismo.

Figura 1:

A



B

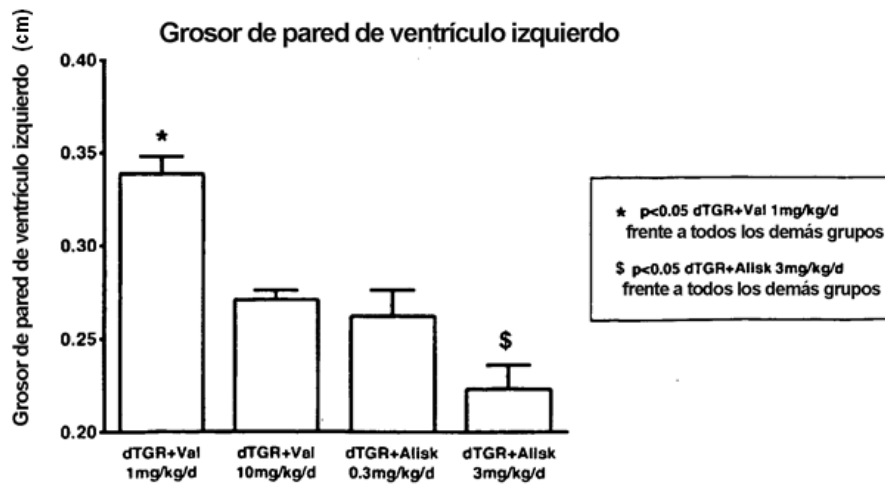
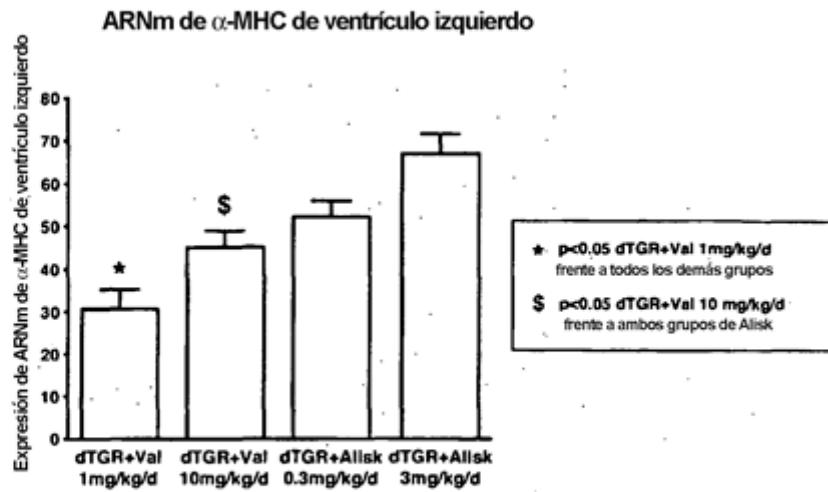
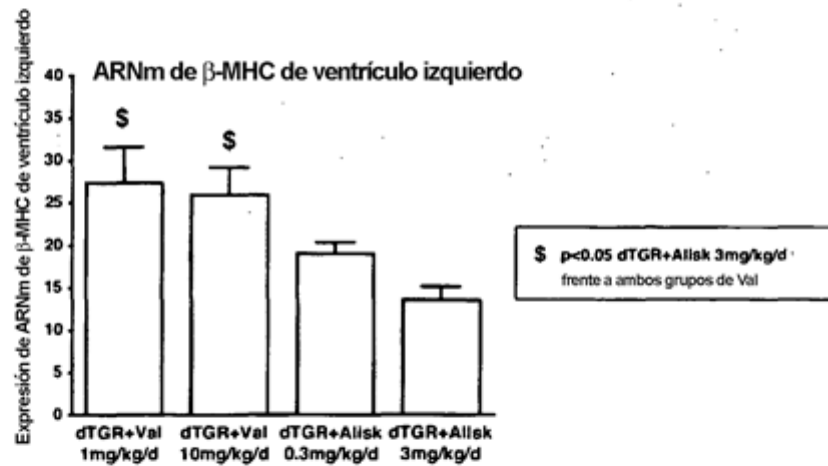


Figura 3:

A



B



C

