

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 477**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/785** (2006.01)

**A61K 45/00** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2007 E 07745338 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2039363**

54 Título: **Agente para la prevención y/o el tratamiento de glomerulopatía**

30 Prioridad:

**16.06.2006 JP 2006166854**

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

**19.03.2013**

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION  
(100.0%)  
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku Osaka-shi  
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAMORI, MASAHIKO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 398 477 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Agente para la prevención y/o el tratamiento de glomerulopatía.

### Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un agente para el uso en el tratamiento de una enfermedad glomerular, que contiene colestimida como un ingrediente activo, donde la enfermedad glomerular es nefropatía diabética o nefropatía por IgA.

### Técnica Precedente

10 La enfermedad renal se divide preliminarmente según la porción afectada en enfermedad glomerular, enfermedad tubulointersticial y enfermedad renovascular, de las cuales se sabe que la enfermedad glomerular es muy prevalente. La enfermedad glomerular comienza con un desarreglo en la complicada estructura glomerular debido a una perturbación de cualquiera de los componentes del glomérulo, es decir, la membrana basal, las células mesangiales, la matriz mesangial, las células epiteliales y las células endoteliales. Aunque su etiología implica una amplia gama de factores, incluyendo mecanismos inmunológicos, trastornos metabólicos y enfermedades infecciosas, casi todos los casos se descubren por una manifestación de proteinuria o hematuria. En enfermedades glomerulares agudas debidas a una enfermedad infecciosa y similares, muchos pacientes consiguen una mejoría de la afección en varios meses; sin embargo, en enfermedades glomerulares crónicas tales como la nefropatía diabética y la nefropatía por IgA, las nefronas funcionales disminuyen debido a un trastorno glomerular, y un incremento en el flujo de plasma glomerular y una elevación en la presión capilar glomerular son provocados por hiperglucemia, hipertensión y similares. De ese modo, se provocan trastornos de las células glomerulares, que a su vez avanzan hasta glomerulosclerosis. De ahí que el número de nefronas funcionales muestre una disminución adicional debido a la glomerulosclerosis, que a su vez conduce a enfermedad renal terminal en una serie de círculos viciosos.

25 Como tal, la enfermedad glomerular es una enfermedad que es extremadamente difícil de tratar si ha avanzado hasta enfermedad renal terminal, que necesita diálisis o trasplante renal y similares, y también es una enfermedad que implica grandes cargas económicas sobre la sociedad. Por lo tanto, es necesario detectar la enfermedad glomerular tan pronto como sea posible, y prevenir su avance después del comienzo hasta el mayor grado posible.

30 La proteína urinaria es el parámetro de prueba más básico para diagnosticar la enfermedad glomerular y determinar su gravedad. En particular, en la enfermedad glomerular, las proteínas encontradas en la orina son principalmente albumina, que aparece en la orina antes que otras proteínas. Debido a que se ha establecido un número de métodos para medir la albumina urinaria, incluyendo inmunonefelometría altamente sensible y aglutinación con látex, el nivel de albúmina urinaria es útil como un indicador del comienzo de la enfermedad glomerular y un indicador para la determinación de los efectos terapéuticos.

35 En los últimos años, ha atraído la atención el hecho de que la proteinuria produce lesiones tubulares/intersticiales para provocar la devastación de las nefronas y servir como un factor de avance de las retinopatías; suprimir la proteinuria también es importante para suprimir el avance de la enfermedad glomerular.

40 El tratamiento de la enfermedad glomerular en fases tempranas requiere el control de la presión sanguínea, reducir la toma de proteínas y reducir la toma de sal; el avance de la nefropatía se suprime mediante terapia dietética, terapia de ejercicio y terapia con fármacos. De estas terapias, la terapia con fármacos emplea inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de receptores de angiotensina. Sin embargo, estos solo son utilizables cuando el paciente es hipertenso; hay una demanda de un fármaco que sea ampliamente aplicable a pacientes con presión sanguínea normal.

45 Entre tanto, en cuanto a las resinas de intercambio aniónico conocidas como agentes reductores del colesterol, tipificados por la colestimida, hay un informe sobre bajadas del nivel de azúcar en sangre después de la administración durante un período dado (referencia no relacionada con patentes 1) y un informe acerca de los efectos sobre cambios diurnos en el nivel de glucosa en sangre en pacientes con hipercolesterolemia complicada con diabetes mellitus tipo 2 (referencia de patente 1). Por otra parte, como un mecanismo de su acción, se sabe que la colestimida posee acción mejoradora de la resistencia a la insulina (referencia de patente 2). La eficacia de la colestimida en el tratamiento de la diabetes mellitus se ha sugerido en algunos casos que se han presentado hasta la fecha. Sin embargo, ninguno de estos informes indica que un fármaco en el que tal resina de intercambio iónico sea uno de sus ingredientes activos sea eficaz en el tratamiento de la propia nefropatía diabética. También está disponible un informe de que algunos de los fármacos terapéuticos existentes para la diabetes mellitus no poseen acción mejoradora sobre la albuminuria o la proteinuria, que son índices de nefropatía diabética. Por ejemplo, en cuanto a la glibenclamida y la troglitazona, hay algunos informes que evidencian que la albuminuria no se mejora (referencia no relacionada con patentes 2); fármacos que son eficaces como fármacos terapéuticos para la diabetes

mellitus no siempre son eficaces como fármacos terapéuticos para la nefropatía diabética. También hay algunos casos en los que puede producirse síndrome nefrótico incluso cuando el nivel de glucosa en sangre y el control de la presión sanguínea son buenos.

5 De las resinas de intercambio aniónico farmacéuticamente aceptables, se sabe que la colestimida y el hidrocloreto de sevelámero también son eficaces como agentes terapéuticos para la hiperfosfatemia (referencia de patente 3). Aunque la referencia de patente 3 indica que un fármaco en el que tal resina de intercambio aniónico es uno de sus ingredientes activos es eficaz sobre la hiperfosfatemia que acompaña a la disfunción renal, el objetivo del tratamiento aquí es siempre la disfunción renal que acompaña a una elevación de la concentración de fósforo en suero. Específicamente, el índice usado en el tratamiento de la hiperfosfatemia es la acción reductora de la  
10 concentración de fósforo en suero, siendo totalmente diferente de la acción mejoradora sobre la albuminuria o la proteinuria, que son índices en el tratamiento para la enfermedad glomerular de la presente invención. Por lo tanto, un fármaco que sea eficaz sobre la hiperfosfatemia que acompaña a la disfunción renal no siempre es eficaz sobre la enfermedad glomerular.

15 WO 2005/032563 A divulga un método para tratar la inflamación vascular que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un polímero amínico.

Nagano Nobuo y cols.: "Sevelamer hydrochloride, a phosphate binder, protects against deterioration of renal function in rats with progressive chronic renal insufficiency", *Nephrology Dialysis Transplantation*, Vol. 18, nº 10, octubre de 2003, páginas 2014-2023, XP002554968 divulga la protección del hidrocloreto de sevelámero contra el deterioro de la función renal en ratas con insuficiencia renal crónica progresiva.

20 Diamond JR y cols.: "Cholestyramine resin ameliorates chronic aminonucleoside nephrosis", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 51, nº 4, 1990, páginas 606-611, XP002554969 divulga que la resina de colestiramina mejora la nefrosis aminonucleosídica crónica.

25 McDonald EL y cols.: "Oedema Due to Subacute Nephritis Treated with Ion-exchange Resins", *Proceedings of the Royal Society of Medicine, Academic Press, Londres, GB*, Vol. 46, nº 1, 1 de enero de 1953, páginas 46-48, XP009125636 divulga la incidencia de edema debido a nefritis subaguda tratada con resinas de intercambio iónico.

Rosenheim ML y cols.: "Treatment of nephrotic syndrome with cation-exchange resins and high-protein low-sodium diet", *Lancet The, Lancet Limited, Londres, GS*, Vol. 271, nº 6938, 18 de agosto de 1956, páginas 313-319, XP009125657 divulga el tratamiento del síndrome nefrótico con resinas de intercambio catiónico y dieta alta en proteínas y baja en sodio.

30 El documento EP 1 413 309 A divulga fármacos para mejorar la hiperglucemia poscibal que comprenden resinas de intercambio aniónico farmacéuticamente aceptables tales como colestimida.

referencia de patente 1: WO03/01398

referencia de patente 2: WO05/092349

referencia de patente 3: EP-A-793960

35 referencia no relacionada con patentes 1: *Rinsho Iyaku*, vol. 12, nº 8, junio de 1996, p. 1641

referencia no relacionada con patentes 2: *Diabet Med*. Abril de 2001; 18(4): 308-13

## **Divulgación de la Invención**

### **Problema a Resolver por la Invención**

40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad glomerular, en el que una resina de intercambio aniónico farmacéuticamente aceptable es uno de sus ingredientes activos.

### **Medios para Resolver el Problema**

45 Los presentes inventores investigaron diligentemente con el objetivo de resolver el problema anteriormente descrito, encontraron que la colestimida, que se conoce como una resina de intercambio aniónico farmacéuticamente aceptable, y similares provocan reducciones en el nivel de albúmina urinaria, y desarrollaron la presente invención.

En consecuencia, el alcance de la presente invención es como se describe en las reivindicaciones 1-8.

### **Efecto de la Invención**

5 Según la presente invención, es posible proporcionar un nuevo fármaco que es eficaz en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad glomerular. En particular, según la presente invención, es posible proporcionar un fármaco que se pueda usar en combinación con fármacos actualmente en uso para el tratamiento de la enfermedad glomerular, tales como inhibidores de enzima convertora de angiotensina y bloqueadores de receptores de angiotensina, y que sea aplicable a pacientes con presión sanguínea normal.

### **Breve Descripción de los Dibujos**

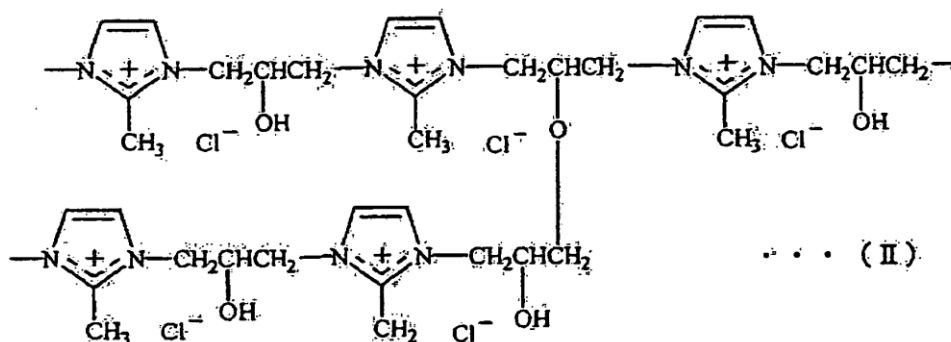
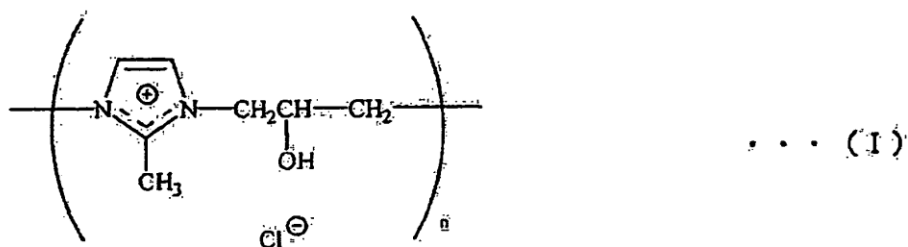
- La FIG. 1 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 1 del Ejemplo 1.
- 10 La FIG. 2 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 2 del Ejemplo 1.
- La FIG. 3 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 3 del Ejemplo 1.
- La FIG. 4 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 4 del Ejemplo 1.
- La FIG. 5 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 5 del Ejemplo 1.
- La FIG. 6 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 6 del Ejemplo 1.
- 15 La FIG. 7 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 7 del Ejemplo 1.
- La FIG. 8 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 8 del Ejemplo 1.
- La FIG. 9 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 9 del Ejemplo 1.
- La FIG. 10 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 1 del Ejemplo 2.
- La FIG. 11 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el caso 2 del Ejemplo 2.
- 20 La FIG. 12 es una gráfica que muestra cambios en la albúmina urinaria y la HbA1c en el Ejemplo 3.

### **Mejor Modo para Llevar a Cabo la Invención**

La presente invención se describe posteriormente en la presente memoria con más detalle.

25 En la presente invención, una resina de intercambio aniónico farmacéuticamente aceptable es una resina de intercambio aniónico que se puede administrar como un producto farmacéutico, y es preferiblemente una resina de intercambio aniónico que tiene la capacidad de adsorber ácido biliar.

30 La resina usada en la presente invención es colestimida (copolímero de 2-metilimidazol-epiclorhidrina). La colestimida tiene una estructura estérica compleja irregularmente alterada, mostrada por la estructura básica de la fórmula (I) posterior, estructura que se muestra parcialmente mediante la fórmula (II) posterior, y se obtiene mediante una reacción de polimerización de una amina tipificada por un derivado de epiclorhidrina y un derivado de imidazol, mediante el método de producción descrito en JP-A-SHO-60-209523.



La colestimida está registrada por JAN bajo el nombre común colestimida (nombre químico: copolímero de 2-metilimidazol-epiclorhidrina), y está registrada por INN bajo el nombre común colestilano (nombre químico: polímero de 2-metilimidazol con 1-cloro-2,3-epoxipropano).

- 5 Aunque el fármaco de la presente invención se puede usar en la forma del compuesto anteriormente descrito que es uno de sus ingredientes activos, es preferible que el fármaco de la presente invención se pueda usar en la forma de una composición farmacéutica que contenga el ingrediente activo, producida usando aditivos comúnmente usados para la elaboración de productos farmacéuticos.

- 10 Tales composiciones farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos finos, píldoras, pastillas para chupar, líquidos y similares, y estas se administran oralmente (incluyendo la administración sublingual).

- 15 Una composición farmacéutica para la administración oral se puede producir mediante un método convencional de uso común tal como mezcla, llenado o formación de comprimidos. Un ingrediente activo se puede distribuir en una composición farmacéutica que incorpora una gran cantidad de carga, usando una operación de combinación repetida. Por ejemplo, los comprimidos o las cápsulas para administración oral se suministran preferiblemente como formas de dosificación unitaria, y pueden contener vehículos para la elaboración de productos farmacéuticos de uso común, tales como aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes para formación de comprimidos, lubricantes, desintegrantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos se pueden preparar como comprimidos revestidos mediante un método obvio para los expertos en la técnica, usando, por ejemplo, un agente de revestimiento.

- 20 Agentes de carga preferidos incluyen celulosa, manitol, lactosa y similares; almidón, polivinilpirrolidona, derivados de almidón tales como almidón glicolato sódico y similares, que son desintegrantes, laurilsulfato sódico y similares, que son lubricantes, pueden usarse como aditivos para la elaboración de productos farmacéuticos. Una composición farmacéutica en la forma de un líquido para administración oral se suministra como, por ejemplo, una composición farmacéutica tal como una suspensión, una solución, una emulsión, un jarabe o un elixir acuosos u oleosos, o como una composición farmacéutica seca que se puede redisolverse en agua o un medio apropiado antes del uso.

- 30 Tales líquidos se pueden formular con aditivos normales, por ejemplo, agentes antiprecipitación tales como sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas alimentarias hidrogenadas; emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán y goma arábiga; ésteres oleosos tales como aceite de almendras, aceite de coco rectificado y éster de glicerina; medios no acuosos tales como propilenglicol y alcohol etílico (se pueden incluir aceites grasos); conservantes tales como éster metílico, éster etílico o éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico, o ácido sórbico; y, según se requiera, agentes aromatizantes o agentes colorantes normales y similares.

En el caso de las composiciones farmacéuticas para administración oral anteriormente descritas, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos finos y similares, un ingrediente activo está contenido normalmente en de 5 a 95% en peso, preferiblemente de 25 a 90% en peso.

5 La colestimida está disponible comercialmente como Cholebine (marca registrada) de Mitsubishi Pharma Corporation; en la presente invención, Cholebine puede usarse como tal.

En la presente invención, la enfermedad glomerular es nefropatía diabética o nefropatía por IgA.

10 En la presente invención, nefropatía por IgA se refiere a un caso en el que se cumplen todos los criterios (1) a (3) o un caso en el que se cumple uno cualquiera de A a C en una biopsia renal. (1) Hematuria microscópica persistente (en el sedimento urinario, número de RBC de 5 a 6/HPF o más), (2) proteinuria intermitente o persistente, (3) un nivel de IgA en suero de 315 mg/dl o más. A. La microscopía óptica revela cambios proliferativos mesangiales de segmentales focales a globales difusos (esféricos), B. según se determina mediante un método fluorescente de anticuerpos o un método de anticuerpos enzimáticos, deposición granular de IgA, difusamente sobre todo en la región mesangial, C. la microscopía electrónica revela una deposición de materia de alta densidad electrónica en la matriz mesangial, particularmente sobre todo en la región paramesangial.

15 La nefropatía por IgA, basándose en hallazgos histológicos en la biopsia renal, y teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, se clasifica en un grupo con pronóstico bueno, un grupo con pronóstico relativamente bueno, un grupo con pronóstico relativamente malo y un grupo con pronóstico malo.

20 Un grupo con pronóstico bueno se refiere a un grupo de casos que se juzga que es muy improbable que reciban terapia dialítica, en los que hay una proliferación de células mesangiales leve y un incremento solamente en la matriz, sin esclerosis glomerular/formación de medias lunas/unión a la cápsula de Bowman, y en los que no se observan cambios notables en los túbulos, los intersticios y los vasos sanguíneos.

25 Un grupo con pronóstico relativamente bueno se refiere a un grupo de casos que se juzga que es improbable que se sometan a terapia dialítica, en los que se observan proliferación de células mesangiales leve y un incremento en la matriz, pero glomérulos que muestran esclerosis glomerular/formación de medias lunas/unión a la cápsula de Bowman que representan menos de 10% de todos los glomérulos biopsiados, y en los que no se observan cambios notables en los túbulos, los intersticios y los vasos sanguíneos.

30 Un grupo con pronóstico relativamente malo se refiere a un grupo de casos que se juzga que posiblemente se someterán a terapia dialítica en 5 años o más y en menos de 20 años, en los que se observan proliferación de células mesangiales difusa moderada y un incremento en la matriz, y glomérulos que muestran esclerosis glomerular/formación de medias lunas/unión a la cápsula de Bowman que representan de 10 a 30% de todos los glomérulos biopsiados, en los que la atrofia tubular es leve, y la infiltración celular en el intersticio también es leve excepto alrededor de algunos glomérulos escleróticos, y en los que se observan cambios escleróticos leves en los vasos sanguíneos.

35 Un grupo con pronóstico malo se refiere a un grupo de casos que se juzga que posiblemente sufran terapia dialítica en menos de 5 años, en los que se observan proliferación de células mesangiales difusa grave y un incremento en la matriz, y glomérulos que muestran esclerosis glomerular/formación de medias lunas/unión a la cápsula de Bowman que representan no menos de 30% de todos los glomérulos biopsiados, en los que el grado de esclerosis es no menor de 50% de todos los glomérulos cuando se añaden porciones escleróticas hasta convertirse en esclerosis global, en los que a veces se observan glomérulos que exhiben hipertrofia compensatoria, en los que la atrofia celular, la infiltración celular intersticial y la fibrosis son graves, y en los que se observa espesamiento o degeneración en algunas paredes de arteriolas intrarrenales.

45 En la presente invención, nefropatía diabética se refiere a un caso que cumple los criterios (1) a (5) posteriores. (1) La duración de padecimiento de la diabetes mellitus no es menor de 5 años, (2) hay otras complicaciones tales como retinitis y neurosis, (3) se observa un incremento persistente en la cantidad de proteína urinaria (albúmina) excretada, y se descartan otras enfermedades causales (glomerulonefritis, renopatías hipertensivas, riñón gotoso y similares), (4) no hay otras anomalías de la orina tales como hematuria microscópica y hematuria macroscópica notables y (5) en la fase inicial, hay algunas elevaciones de la velocidad de filtración glomerular (GFR) e hipertrofia renal.

50 La nefropatía diabética, según los cambios a lo largo del tiempo en el nivel de proteína urinaria y la función renal, se clasifica en fases en fase de prenefropatía, fase de nefropatía temprana, primera semifase de nefropatía evidente, segunda semifase de nefropatía evidente, fase de insuficiencia renal y fase de terapia dialítica.

La fase de prenefropatía se refiere a un estado en el que el nivel de albúmina urinaria y la función renal son normales, y está presente hiperfiltración glomerular.

La fase de nefropatía temprana se refiere a un estado en el que el nivel de albúmina urinaria es de 30 a 299 mg/g de Cr.

La primera semifase de nefropatía evidente se refiere a un estado en el que la proteinuria persistente es 1 g/día o más y la velocidad de infiltración glomerular (GFR) es normal (60 ml/min. o más).

- 5 La segunda semifase de nefropatía evidente se refiere a un estado en el que la proteinuria persistente es 1 g/día o más, y en el que la GFR ha disminuido (de 30 a 60 ml/min.).

La fase de insuficiencia renal se refiere a un estado en el que la proteinuria persistente es 1 g/día o más, y en el que la GFR ha disminuido notablemente (30 ml/min o menos).

La fase de terapia dialítica se refiere a un estado posterior a la introducción de la terapia dialítica.

- 10 La dosificación del fármaco de la presente invención se puede determinar según sea apropiado con arreglo al ingrediente activo usado, la edad, el estado de salud y el peso corporal del paciente, la gravedad de la enfermedad, el tipo y la frecuencia de un tratamiento/procedimiento simultáneo, el perfil del efecto deseado y similares. En general, para la colestimida, una dosis diaria para un adulto, basada en un contenido de ingrediente activo de 0,5 a 60 g, se puede administrar de una a varias veces al día. En la presente invención, el fármaco de la presente invención anteriormente descrito también se puede administrar a pacientes que ya reciben un inhibidor de enzima conversora de angiotensina o un bloqueador de receptores de angiotensina.

- 15 En la presente invención, inhibidores de enzima conversora de angiotensina incluyen, pero no se limitan a, captoprilo, maleato de enalaprilo, alaceprilo, hidrocloreuro de delaprililo, cilazaprililo, lisinoprililo, hidrocloreuro de benaceprilo, hidrocloreuro de imidaprililo, hidrocloreuro de temocaprililo, hidrocloreuro de quinaprililo, trandolaprililo, perindoprililbumina y similares.

- 20 En la presente invención, bloqueadores de receptores de angiotensina incluyen, pero no se limitan a, candesartano cilexetilo, losartano potásico, valsartano, telmisartano y similares.

- 25 Por otra parte, en la presente invención, el fármaco de la presente invención y el inhibidor de enzima conversora de angiotensina o bloqueador de receptores de angiotensina anteriormente descrito se pueden usar simultáneamente, separadamente o secuencialmente. Específicamente, el producto farmacéutico anteriormente descrito en el que una resina de intercambio aniónico farmacéuticamente aceptable es uno de sus ingredientes activos y un inhibidor de enzima conversora de angiotensina y similares, basándose en una dosificación determinada con ajustes apropiados según la edad, la situación, el sexo, los síntomas y similares del paciente, se pueden administrar como una sola composición farmacéutica, respectivamente, y también se pueden administrar como composiciones farmacéuticas separadas. Cuando se administran como composiciones farmacéuticas separadas, las mismas también se pueden administrar en formas de dosificación iguales o diferentes, simultáneamente. Por otra parte, las mismas también se pueden administrar en formas de dosificación iguales o diferentes, en momentos diferentes en el mismo día, o a intervalos dados durante varios días, varias semanas o varios meses según la edad, la situación, el sexo, los síntomas y similares del paciente.

- 30 Para el inhibidor de enzima conversora de angiotensina descrito anteriormente y similares, se puede usar un suministro disponible comercialmente y, si ya está disponible en el mercado como un producto farmacéutico, se puede usar. En la presente invención, presión sanguínea normal se refiere a un estado en el que la presión sistólica no es mayor de 130 mm Hg y la presión diastólica no es mayor de 80 mm Hg.

- 35 Debido a que el fármaco de la presente invención, según se describe en un Ejemplo posteriormente, disminuye el nivel de albúmina urinaria en pacientes que sufren enfermedad glomerular, es útil como un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad glomerular, y eficaz en un amplio intervalo de grados de avance de nefropatía, desde la fase de prenefropatía hasta la fase de insuficiencia renal en la nefropatía diabética, y desde un grupo con buen pronóstico hasta un grupo con mal pronóstico en la nefropatía por IgA. A diferencia de los inhibidores de enzima conversora de angiotensina y similares que se han usado convencionalmente para tratar la enfermedad glomerular, el fármaco de la presente invención también se puede usar para pacientes con presión sanguínea normal.

### Ejemplos

- 40 La presente invención se describe posteriormente en la presente memoria con referencia a los siguientes ejemplos, a los que, sin embargo, la presente invención no se limita. El suministro de colestimida usado posteriormente era Cholebine (marca registrada) Mini 83%, disponible comercialmente de Mitsubishi Pharma Corporation, a menos que se indique otra cosa.

## Ejemplo 1

## (Sujetos y métodos)

5 Se administró colestimida a pacientes externos (adultos, cualquier sexo) con hipercolesterolemia complicada con diabetes mellitus tipo 2 que exhibían microalbuminuria (30 mg/g • Cr o más y menos de 300 mg/g • Cr) o albuminuria evidente (300 mg/g • Cr o más) en orina casual, y los niveles de lípidos en suero, HbA1c (%) y albúmina urinaria casual se verifican a intervalos de aproximadamente 3 meses durante aproximadamente 6 meses o más.

El esquema del estudio era como se muestra posteriormente.

## (1) Período de observación:

10 Se confirmó que el nivel de lípidos en suero y la HbA1c eran estables en el período de observación, y que no había cambio en las medicaciones concomitantes durante 1 año o más.

## (2) Período de tratamiento:

A intervalos de aproximadamente 3 meses después del comienzo de la administración de colestimida, los niveles de lípidos en suero, HbA1c y albúmina urinaria se compararon con los obtenidos en el período de observación durante 6 meses o más.

## 15 (Fármacos de prueba y dosificación y administración)

Cholebine Mini 83% (disponible comercialmente de Mitsubishi Pharma Corporation), en una dosis de 1,5 g basada en la colestimida, se tomaba dos veces al día, antes del desayuno y la cena. En el caso 5, sin embargo, Cholebine Tablets 500 mg (disponibles comercialmente de Mitsubishi Pharma Corporation), en una dosis de 0,5 g basada en la colestimida, se tomaron de una a dos veces al día, antes del desayuno y la cena.

## 20 (Terapia dietética y medicaciones concomitantes)

25 A lo largo del período de observación y el período de tratamiento, se especificó un valor calórico constante (aproximadamente 30 kcal por kg de peso corporal deseado). A lo largo del período de observación y el período de tratamiento, si se había administrado cualquier fármaco que pudiera influir en el nivel de lípidos en suero (inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos de la serie del fibrato), se prohibía un cambio en la dosificación y la administración a lo largo del período de observación y el período de tratamiento, y se prohibía una administración complementaria. Si se había administrado cualquier fármaco que pudiera influir en el nivel de glucosa en sangre (fármacos de sulfonilurea, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, insulina), se prohibía un cambio en la dosificación y la administración a lo largo del período de observación y el período de tratamiento, y se prohibía la administración complementaria. Si se había administrado cualquier fármaco que pudiera influir en el nivel de albúmina urinaria (inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, antagonistas de canales del calcio), se continuaba su administración, sin cambiar la dosificación ni la administración, a lo largo del período de observación y el período de tratamiento, y se prohibía la administración complementaria de estos fármacos. Para otros fármacos, se permitían la administración complementaria, un cambio en la dosificación y la administración y una interrupción de la administración en el período de tratamiento.

## 35 (Resultados)

Los pacientes y sus resultados se muestran posteriormente. Según se muestra posteriormente, TC indica niveles de colesterol total (mg/dl), HbA1c indica niveles de glicohemoglobina A1c (%), Cr indica niveles de creatinina (mg/dl), y los valores numéricos que preceden o siguen a cada flecha indican niveles obtenidos en el período de observación antes de la administración de colestimida y cada 3 meses.

40 En todas las figuras, ● indica niveles de albúmina urinaria, ■ indica niveles de HbA1c, el eje de abscisas indica puntos de medida a intervalos de 3 meses, el eje izquierdo de ordenadas indica niveles de albúmina urinaria (mg/g • Cr), y el eje derecho de ordenadas indica HbA1c (%).

Caso 1: Un varón 66 años, aspirina (nombre común: administrada en 100 mg/día), mononitrato de isosorbida (nombre común: administrado en 40 mg/día), senosida (nombre común: administrada en 24 mg/día)

45 TC 166→169→147→148→140→155→141→160

Cr 0,9→0,9→0,9→0,8→0,8→0,8→0,9→0,9



Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 1.

- 5 Caso 2: Un varón de 75 años, comprimidos de liberación sostenida de dinitrato de isosorbida (nombre común: administrados en 60 mg/día), dihidrocloruro de dilazep (nombre común: administrado en 300 mg/día), acarbosa (nombre común: administrada en 300 mg/día), preparación de liberación sostenida de teofilina (nombre común: administrada en 200 mg/día), glibenclamida (nombre común: administrada en 2,5 mg/día), parche de tulobuterol (nombre común: administrado en 2 mg/día), hidroclicloruro de benidipina (nombre común: administrado en 4 mg/día), rebamipida (nombre común: administrada en 300 mg/día)

TC 208→219→223→205→218→222→189→220→213

Cr 0,6→0,6→0,6→0,6→0,6→0,6→0,6→0,6→0,6

- 10 Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 2.

Caso 3: Una mujer de 85 años, fenofibrato (nombre común: administrado en 100 mg/día), hidroclicloruro de barnidipina (nombre común: administrado en 10 mg/día), levotiroxina sódica (T<sub>4</sub>) (nombre común: administrada en 50 µg/día), aspirina (nombre común: administrada en 81 mg/día), candesartano cilexetilo (nombre común: administrado en 4 mg/día), etizolam (nombre común: administrado en 0,5 mg/día)

- 15 TC 211→165→179→179→169→168→164

Cr 0,5→0,7→0,5→0,5→0,6→0,5→0,5

Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 3.

- 20 Caso 4: Una mujer de 57 años, voglibosa (nombre común: administrada en 0,6 mg/día), glimepirida (nombre común: administrada en 3 mg/día), hidrato de atorvastatina cálcica (nombre común: administrado en 10 mg/día), candesartano cilexetilo (nombre común: administrado en 4 mg/día)

TC 197→(no medido)→208→147→133→149→(no medido)→146→185

Cr 0,6→(no medido)→0,6→0,6→0,6→0,6→(no medido)→0,6→0,6

Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 20 4.

- 25 Caso 5: Una mujer de 81 años, candesartano cilexetilo (nombre común: administrado en 8 mg/día), besilato de amlodipino (nombre común: administrado en 5 mg/día), alopurinol (nombre común: administrado en 100 mg/día), azulenosulfonato sódico (nombre común: administrado en 4,5 mg/día), L-glutamina (nombre común: administrada en 1485 mg/día)

TC (no medido)→208→220→235→(no medido)

Cr (no medido)→0,56→0,6→0,53→(no medido)

- 30 Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 5.

Caso 6: Un varón de 65 años, besilato de amlodipino (nombre común: administrado en 5 mg/día), maleato de enalapril (nombre común: administrado en 5 mg/día), telmisartano (nombre común: administrado en 40 mg/día), alopurinol (nombre común: administrado en 200 mg/día), senosida (nombre común: administrada en 24 mg/día)

TC 196→187→204→204→237→(no medido)→196→216→204

- 35 Cr 2,0→1,8→1,7→1,8→1,7→(no medido)→1,7→1,8→2,0

Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 6.

Caso 7: Una mujer de 74 años, sin medicaciones concomitantes

TC 210→178→187→177

Cr 0,5→0,5→0,5→0,6

Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 7.

Caso 8: Una mujer de 57 años, sin medicaciones concomitantes

TC 250→194→220

Cr 0,4→0,4→0,4

5 Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 8.

Caso 9: Una mujer de 86 años, hidrocloreuro de benidipina (nombre común: administrado en 4 mg/día), misoprostol (nombre común: administrado en 400 µg/día), nicorandilo (nombre común: administrado en 10 mg/día), senosida (nombre común: administrada en 12 mg/día), voglibosa (nombre común: administrada en 0,6 mg/día), hidrato de risedronato sódico (nombre común: administrado en 2,5 mg/día), brotizolam (nombre común: administrado en 0,125 mg/día)

10

TC 233→199→(no medido)→186

Cr 0,4→0,4→(no medido)→0,4

Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 9.

15

En todos los casos descritos anteriormente, el nivel de albúmina urinaria casual y el nivel de HbA1c disminuían evidentemente; de los resultados descritos anteriormente, en el caso 3, el caso 4, el caso 5 y el caso 6, se habían administrado bloqueadores de receptores de angiotensina (que tienen acción protectora renal y reducen la albúmina urinaria), y la administración de colestimida reducía adicionalmente el nivel de albúmina urinaria. En el caso 6, se coadministraba un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (que, como los bloqueadores de receptores de angiotensina, tiene acción protectora renal y reduce la albúmina urinaria), e incluso bajo las condiciones, la colestimida producía una reducción en el nivel de albúmina urinaria. En el caso 5, cuando la administración de colestimida solo se interrumpía a los seis meses de la administración, el nivel de HbA1c no cambiaba pero se observaba un aumento brusco en el nivel de albúmina urinaria casual; en el día, la colestimida se reiniciaba en 0,5 g/día y, 2 semanas más tarde, la dosis se incrementaba hasta 1,0 g/día. Tres días después del día de la reanudación, el nivel de albúmina urinaria casual disminuía drásticamente, y también se observaba una reducción en el nivel de HbA1c. En el caso 6, se observaban aumentos en el nivel de albúmina urinaria casual y el nivel de HbA1c después de 21 meses de administración. Mediante confirmación por el paciente, se revelaba un error en la toma de colestimida. Más tarde, la colestimida se tomó de acuerdo con el esquema de dosificación y administración, y se observaban reducciones en el nivel de albúmina urinaria casual y el nivel de HbA1c.

20

25

A partir de este hallazgo, es evidente que la colestimida tiene un efecto excelente sobre la nefropatía diabética.

30 Ejemplo 2

(Sujetos y métodos)

Se administró colestimida a pacientes externos (adultos, cualquier sexo) con hipercolesterolemia complicada con diabetes mellitus tipo 2 que exhibían albuminuria evidente (300 mg/g • Cr o más) en orina casual, y los niveles de lípidos en suero, HbA1c (%) y albúmina urinaria casual se verifican a intervalos de aproximadamente 3 meses durante de 12 a 21 meses.

35

El esquema del estudio era como se muestra posteriormente.

(1) Período de observación:

Se confirmó que el nivel de lípidos en suero y la HbA1c eran estables en el período de observación, y que no había cambio en las medicaciones concomitantes durante 1 año o más.

40 (2) Período de tratamiento:

A intervalos de aproximadamente 3 meses después del comienzo de la administración de colestimida, los niveles de lípidos en suero, HbA1c y albúmina urinaria se compararon con los obtenidos en el período de observación durante de 12 a 21 meses.

(Fármaco de prueba y dosificación y administración)

Cholebine Mini 83% (disponible comercialmente de Mitsubishi Pharma Corporation), en una dosis de 1,5 g basada en la colestimida, se tomaba dos veces al día, antes del desayuno y la cena.

(Terapia dietética y medicaciones concomitantes)

- 5 A lo largo del período de observación y el período de tratamiento, se especificó un valor calórico constante (aproximadamente 30 kcal por kg de peso corporal deseado). A lo largo del período de observación y el período de tratamiento, para cualquier fármaco que pueda influir en el nivel de lípidos en suero (inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos de la serie del fibrato), se prohibía un cambio en la dosificación y la administración a lo largo del período de observación y el período de tratamiento, y se prohibía una administración complementaria. Para cualquier fármaco que pueda influir en el nivel de glucosa en sangre (fármacos de sulfonilurea, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, insulina), se permitían ajustes de la dosificación según los síntomas. Para cualquier fármaco que pueda influir en el nivel de albúmina urinaria (inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, antagonistas de canales del calcio), se continuaba la administración, sin cambiar la dosificación ni la administración, a lo largo del período de observación y el período de tratamiento, y se prohibía la administración complementaria de estos fármacos. Para otros fármacos, se prohibía un cambio en la dosificación y la administración y a lo largo del período de observación y el período de tratamiento.

(Resultados)

- 20 Las medicaciones concomitantes y los resultados se muestran posteriormente. Según se muestra posteriormente, TC indica niveles de colesterol total (mg/dl), HbA1c indica niveles de glicohemoglobina A1c (%), Cr indica niveles de creatinina (mg/dl), y las cifras que preceden o que siguen a cada flecha indican niveles obtenidos en el período de observación antes de la administración de colestimida y cada 3 meses.

En todas las figuras, ● indica niveles de albúmina urinaria, ■ indica niveles de HbA1c, el eje de abscisas indica los puntos de medida a intervalos de 3 meses, el eje izquierdo de ordenadas indica niveles de albúmina urinaria (mg/g • Cr), y el eje derecho de ordenadas indica HbA1c (%).

- 25 Caso 1: Un varón de 62 años, aspirina (nombre común: administrada en 100 mg/día), valsartano (nombre común: administrado en 40 mg/día), voglibosa (nombre común: administrada en 0,9 mg/día), suspensión acuosa de insulina en isofano (nombre común: administrada en 8 unidades/día (durante 10 meses)→6 unidades/día (durante 8 meses)→4 unidades/día)

TC 205→164→159→(no medido)→181→166→164→183

- 30 Cr 1,2→1,3→1,3→(no medido)→1,4→1,3→1,4→1,4

Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 10.

- 35 Caso 2: Una mujer de 81 años, suspensión acuosa de insulina en isofano bifásica humana biosintetizada (nombre común: administrada en 10 unidades/día (durante 7 meses)→6 unidades/día (durante 3,5 meses)→8 unidades/día), besilato de amlodipino (nombre común: administrado en 2,5 mg/día), aspirina (nombre común: administrada en 100 mg/día), citrato sódico-ferroso (nombre común: administrado en 100 mg/día), cilostazol (nombre común: administrado en 100 mg/día), pravastatina sódica (nombre común: administrada en 10 mg/día)

TC 236→(no medido)→199→224→204

Cr 0,5→(no medido)→0,5→0,6→0,6

Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 11.

- 40 En todos los casos descritos anteriormente, la albúmina urinaria casual disminuía evidentemente; de los resultados descritos anteriormente, en el caso 1, se había administrado un bloqueador de receptor de angiotensina (que tiene acción protectora renal y reduce la albúmina urinaria), y la administración de colestimida reducía adicionalmente el nivel de albúmina urinaria casual. En el caso 2, se ha administrado un antagonista de canales del calcio (que tiene acción protectora renal y reduce la albúmina urinaria), y la administración de colestimida reducía adicionalmente el nivel de albúmina urinaria casual.

A partir de este hallazgo, es evidente que la colestimida tiene un efecto excelente sobre la nefropatía diabética, incluso cuando se usa en combinación con un fármaco que tiene acción protectora renal.

En el caso 2, el nivel de HbA1c ascendía en el período de tratamiento en comparación con el período de observación, pero el nivel de albúmina urinaria casual disminuía evidentemente en el período de tratamiento.

A partir de este hallazgo, es evidente que el excelente efecto de la colestimida sobre la nefropatía diabética no está asociado en absoluto con la acción hipoglucémica convencionalmente conocida de la colestimida.

- 5 A partir de este hallazgo, es evidente que la colestimida tiene un efecto excelente sobre la nefropatía diabética, y que este efecto no era alcanzado fácilmente por los expertos en la técnica.

### Ejemplo 3

#### (Sujeto y métodos)

- 10 Se administró colestimida a un paciente externo (varón de 72 años) con hipercolesterolemia complicada con nefropatía por IgA (nivel de IgA en suero 414 mg/dl) que exhibía albuminuria evidente (300 mg/g • Cr o más) en orina casual durante 6 meses, y esto fue seguido por un reposo farmacológico de 3 meses y readministración posterior a lo largo de 3 meses. Durante ese período, los niveles de lípidos en suero, HbA1c (%) y albúmina urinaria casual se verificaron a intervalos de aproximadamente 3 meses.

El esquema del estudio era como se muestra posteriormente.

- 15 (1) Período de observación:

Se confirmó que el nivel de lípidos en suero era estable y la HbA1c estaba en el intervalo normal en el período de observación, y que no había cambio en las medicaciones concomitantes durante 1 año o más.

#### (2) Período de tratamiento:

- 20 Se administró colestimida durante 6 meses, y esto fue seguido por un reposo farmacológico de 3 meses y una readministración posterior durante 3 meses; los niveles de lípidos en suero, HbA1c y albúmina urinaria obtenidos a intervalos de aproximadamente 3 meses durante 12 meses se compararon con los obtenidos en el período de observación y el período de reposo farmacológico.

#### (Fármaco de prueba y dosificación y administración)

- 25 Cholebine Mini 83% (disponible comercialmente de Mitsubishi Pharma Corporation), en una dosis de 1,5 g basada en la colestimida, se tomaba dos veces al día, antes del desayuno y la cena.

#### (Terapia dietética y medicaciones concomitantes)

A lo largo del período de observación y el período de tratamiento, se ponía en práctica una reducción de la ingesta de sal (menos de 6 g/día) y una reducción de la ingesta de proteína (menos de 0,8 g/kg/día).

- 30 A lo largo del período de observación y el período de tratamiento, se prohibía la administración complementaria de cualquier fármaco que pudiera influir en el nivel de lípidos en suero (inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos de la serie del fibrato) a lo largo del período de observación y el período de tratamiento. Para cualquier fármaco que pudiera influir en el nivel de albúmina urinaria (inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, antagonistas de canales del calcio), se continuaba la administración, sin cambiar la dosificación ni la administración, a lo largo del período de observación y el período de tratamiento, y se prohibía la administración complementaria de estos fármacos. Para otros fármacos, se prohibía un cambio en la dosificación y la administración a lo largo del período de observación y el período de tratamiento.

#### (Resultados)

- 40 Las medicaciones concomitantes y los resultados obtenidos con las mismas se muestran posteriormente. Según se muestra posteriormente, TC indica niveles de colesterol total (mg/dl), HbA1c indica niveles de glicohemoglobina A1c (%), Cr indica niveles de creatinina (mg/dl), y los valores numéricos que preceden o siguen a cada flecha indican niveles obtenidos en el período de observación antes de la administración de colestimida y cada 3 meses.

En la figura, ● indica niveles de albúmina urinaria, ■ indica niveles de HbA1c, el eje de abscisas indica los puntos de medida a intervalos de 3 meses, el eje izquierdo de ordenadas indica niveles de albúmina urinaria (mg/g • Cr), y el eje derecho de ordenadas indica HbA1c (%).

Medicaciones concomitantes: alopurinol (nombre común: administrado en 200 mg/día), hidrocloreuro de imidaprilo (nombre común: administrado en 10 mg/día), besilato de amlodipino (nombre común: administrado en 5 mg/día), aspirina (nombre común: administrada en 100 mg/día)

TC 220→182→136→200→172

5 Cr 1,4→1,4→1,3→1,2→1,4

Los cambios en la albúmina urinaria casual y la HbA1c se muestran en la FIG. 12.

10 En el caso descrito anteriormente, se han administrado antagonistas de canales del calcio (que tienen una acción protectora renal y disminuyen el nivel de albúmina urinaria), y la administración de colestimida disminuía adicionalmente el nivel de albúmina urinaria. El nivel de albúmina urinaria casual disminuían en el período de administración de colestimida, pero se incrementaba en el período de reposo farmacológico, y disminuía de nuevo con la readministración de colestimida.

A partir de este hallazgo, es evidente que la colestimida tiene un efecto excelente sobre la nefropatía por IgA.

#### **Aplicabilidad Industrial**

15 Según la presente invención, se obtiene un fármaco que mejora la enfermedad glomerular. Esta acción también se observa cuando el fármaco se usa en combinación con un inhibidor de enzima convertora de angiotensina o un bloqueador de receptores de angiotensina cuya eficacia para enfermedades glomerulares tales como la nefropatía diabética y la nefropatía por IgA se ha establecido. Sin acción hipotensora, el fármaco también se puede usar para pacientes con presión sanguínea normal.

**REIVINDICACIONES**

1. Un agente para el uso en el tratamiento de una enfermedad glomerular, que comprende colestimida como un ingrediente activo, en el que la enfermedad glomerular es nefropatía diabética o nefropatía por IgA.
- 5 2. El agente según la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad glomerular es nefropatía diabética.
3. El agente según la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el que la nefropatía diabética está en la fase de nefropatía temprana.
- 10 4. El agente según la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad glomerular es nefropatía por IgA
5. El agente según la reivindicación 1 para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que reduce el nivel de albúmina urinaria.
- 15 6. El agente según la reivindicación 1 para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para ser usado en pacientes que ya reciben un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador de receptores de angiotensina.
7. El agente según la reivindicación 1 para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador de receptores de angiotensina se usa simultáneamente, separadamente o secuencialmente.
- 20 8. El agente según la reivindicación 1 para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para ser usado para pacientes con presión sanguínea normal.

FIG. 1

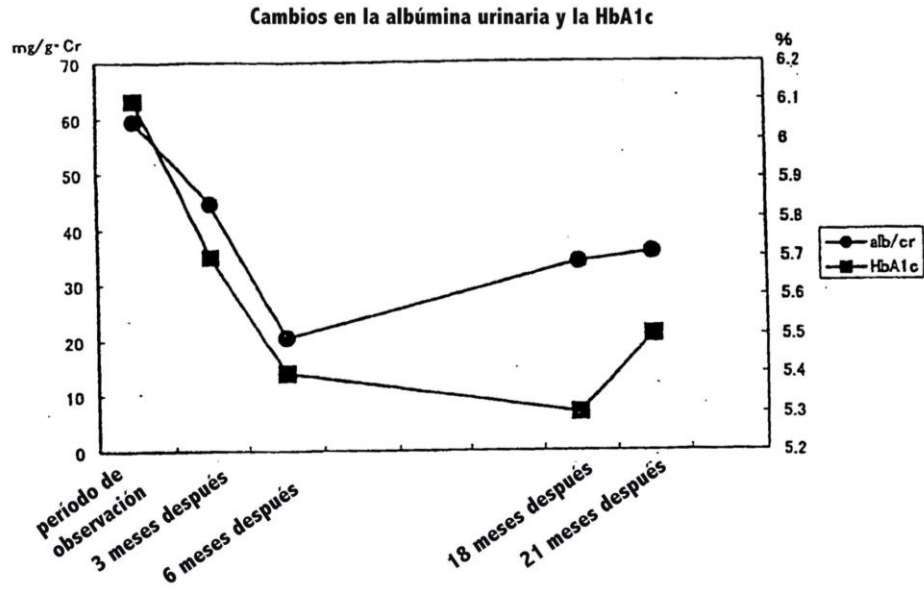


FIG. 2

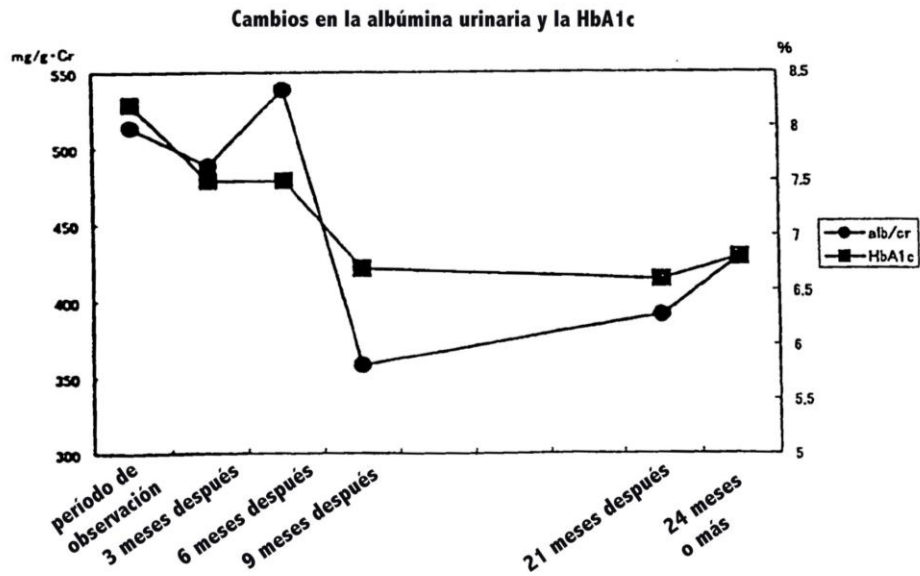


FIG. 3

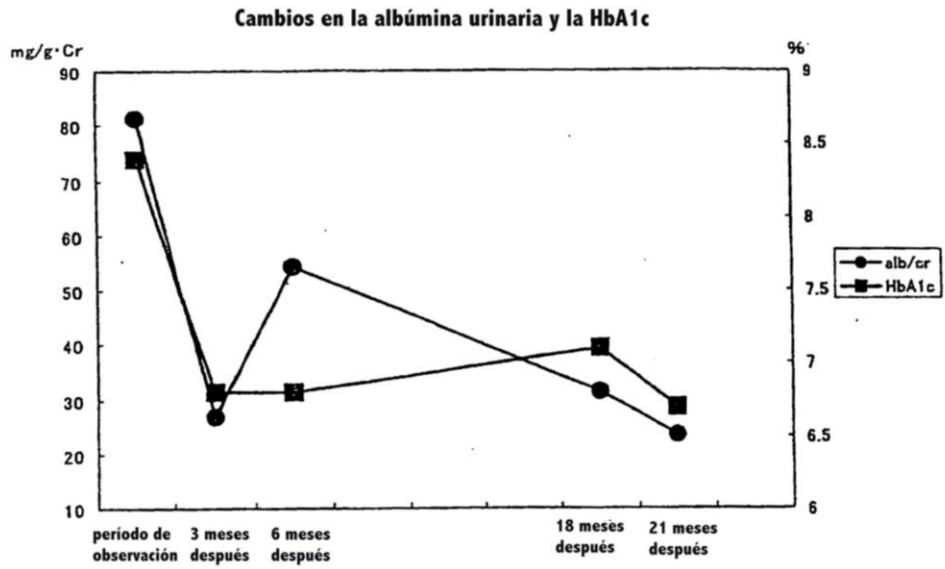


FIG. 4

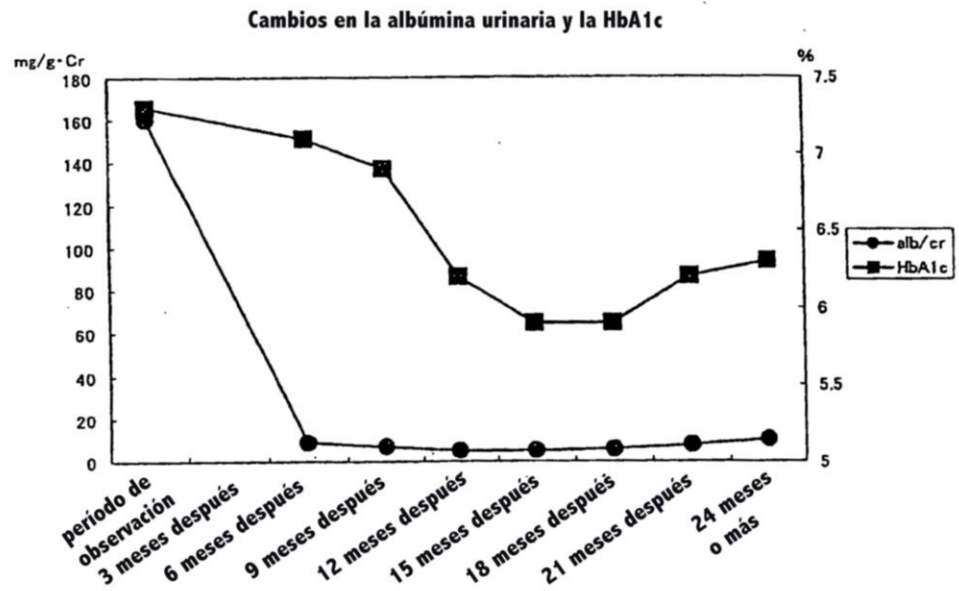




FIG. 5

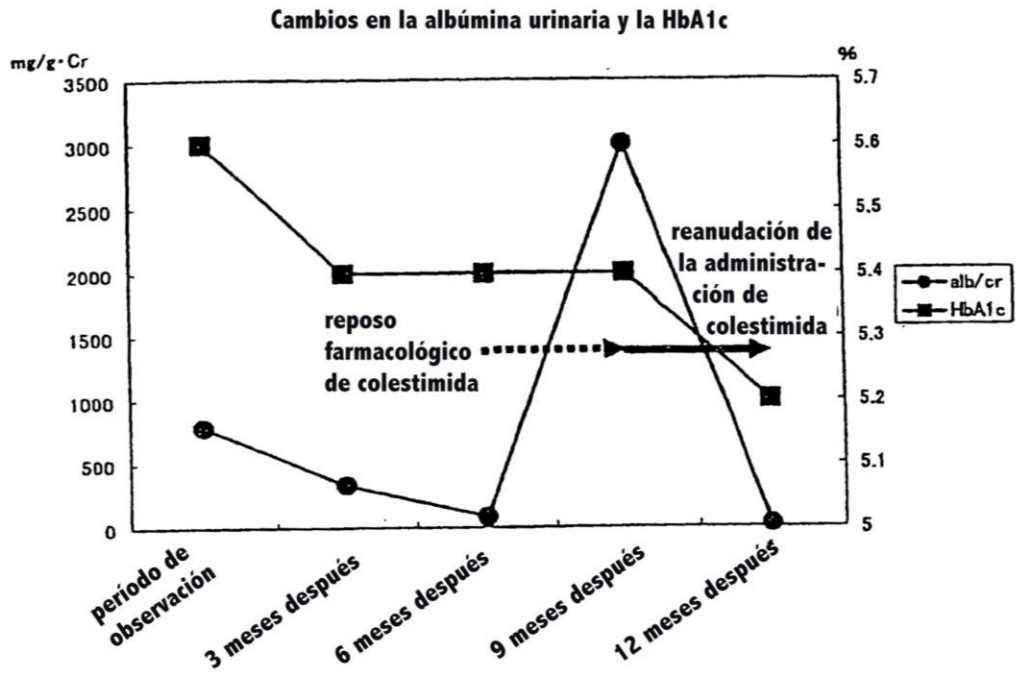


FIG. 6

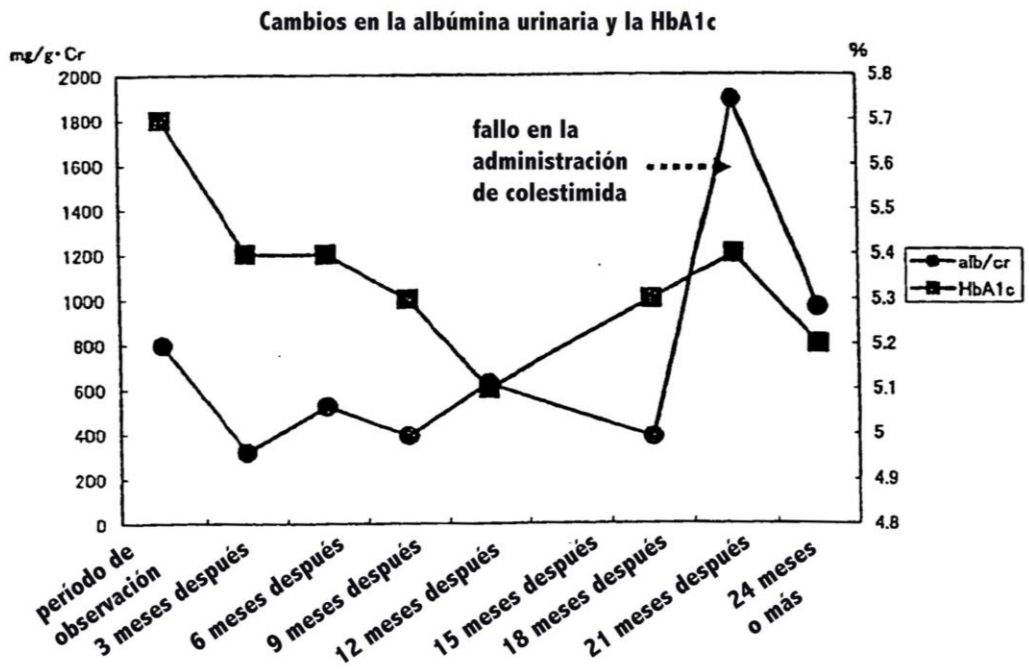


FIG. 7

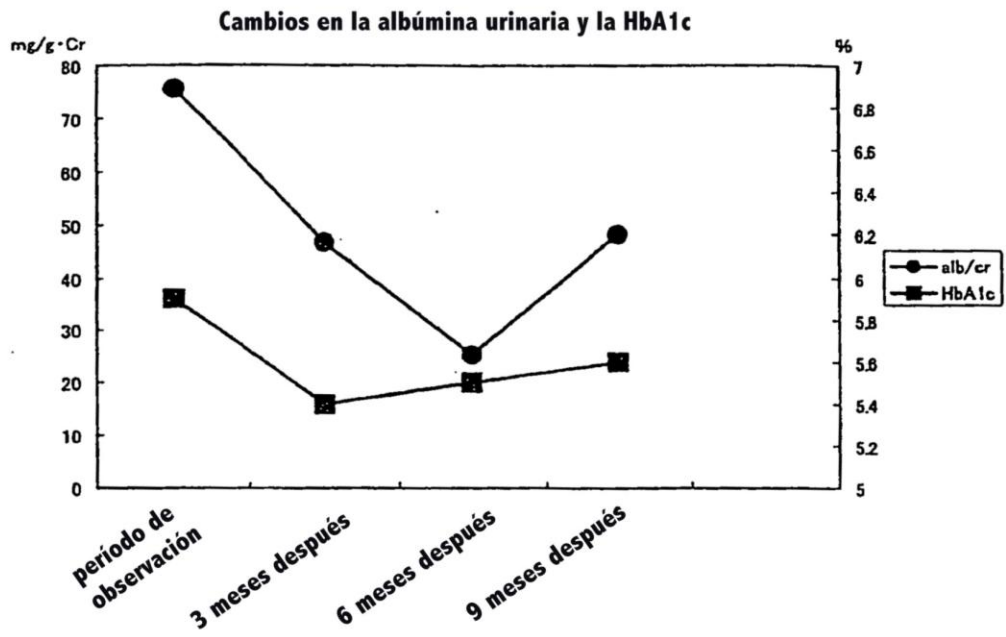


FIG. 8

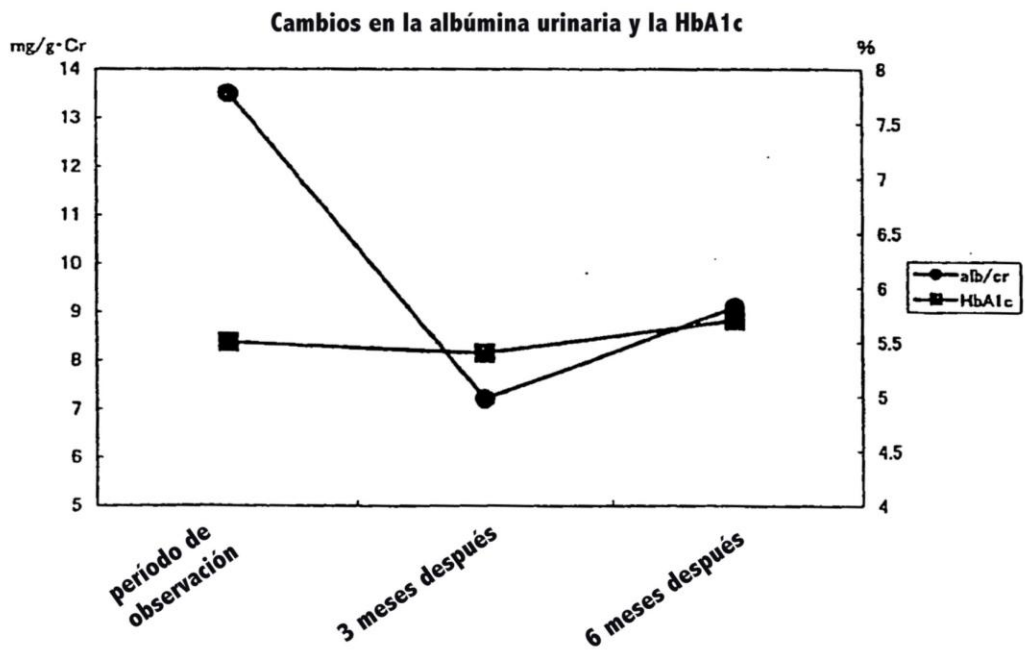


FIG. 9

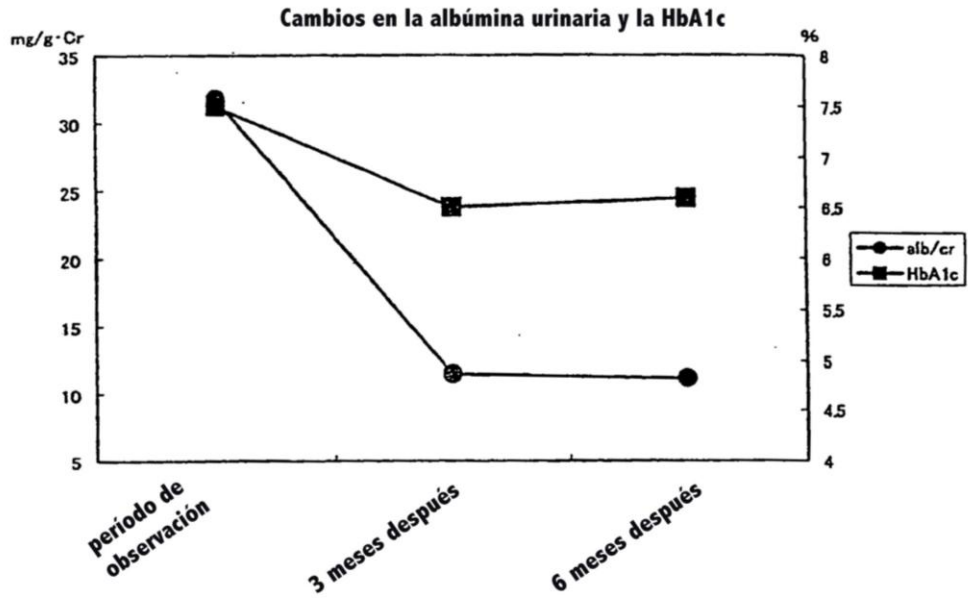


FIG. 10

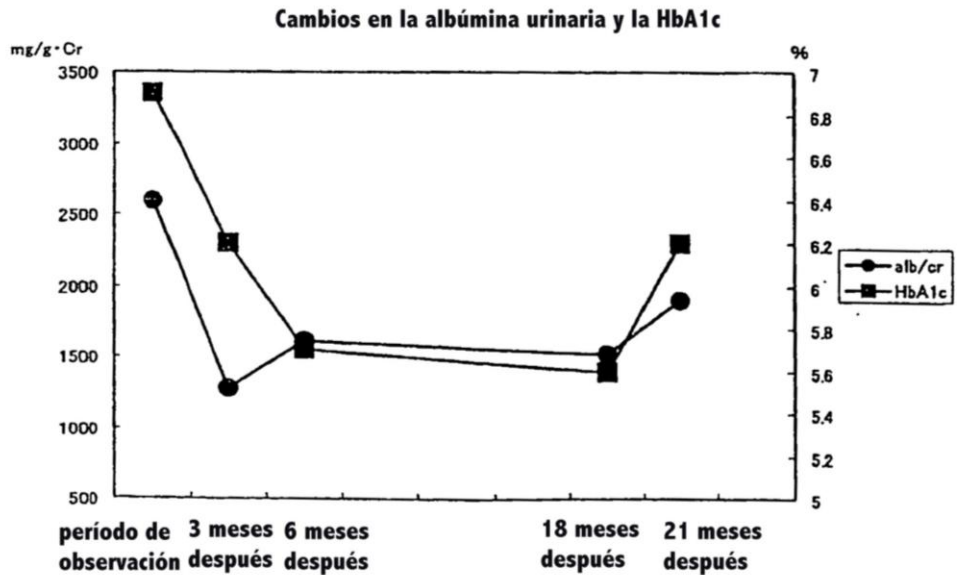


FIG. 11

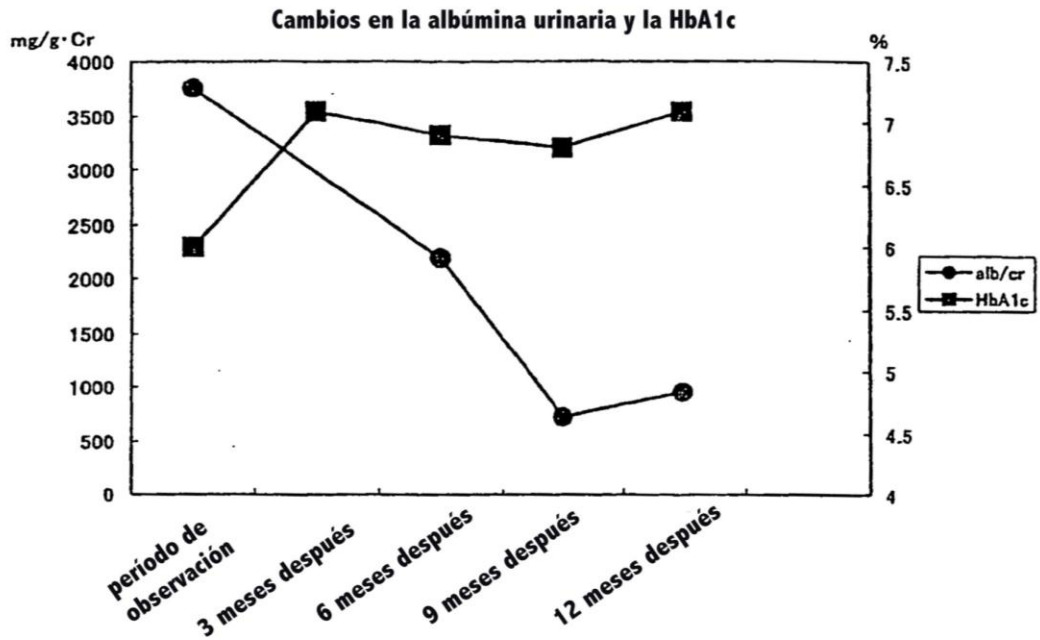


FIG. 12

