

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 492**

51 Int. Cl.:

A61K 38/47 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2008** **E 08017979 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2177227**

54 Título: **Uso de hialuronidasa para la prevención o el tratamiento de la hipertensión arterial**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2013

73 Titular/es:

BURGARD, GUNTHER, DR. (100.0%)
Fasanenweg 7
66424 Homberg, DE

72 Inventor/es:

BURGARD, GUNTER, DR. MED.

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 413 492 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

Uso de hialuronidasa para la prevención o el tratamiento de la hipertensión arterial

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de hialuronidasa para la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión arterial. Además, la presente invención se refiere a una composición y a una preparación combinada, cada una de las cuales comprende hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional, y a su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión arterial en un paciente que lo necesite, en el que al paciente se le va a administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de hialuronidasa.

La hipertensión arterial asociada a una presión arterial elevada es uno de los problemas de salud pública más importantes en los países desarrollados. Aproximadamente uno de cada cuatro adultos en el mundo occidental padece hipertensión. Es común, fácilmente detectable y a menudo conduce a serias consecuencias, que incluyen enfermedad renal, infarto de miocardio (IM) y accidentes cerebrovasculares, o incluso complicaciones letales si se deja sin tratar. El conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión se ha incrementado durante la última década, pero en muchos casos la etiología es aún en gran parte desconocida. Así, la hipertensión se trata a menudo de manera no específica, lo que conlleva un gran número de efectos secundarios y una tasa relativamente alta de incumplimiento.

Se conocen unos cuantos antihipertensivos en la técnica que se usan para tratar la hipertensión arterial, tales como diuréticos, inhibidores de los receptores alfa-adrenérgicos, inhibidores de los receptores beta-adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidores del receptor de la angiotensina, inhibidores de canales de calcio, agentes vasodilatadores y antisimpatotónicos. Sin embargo, la mayoría de estos medicamentos se asocia a efectos secundarios, o no son aplicables a todos los tipos de hipertensiones arteriales. Por ejemplo, en el caso de los inhibidores de los receptores beta-adrenérgicos, el asma se considera normalmente una contraindicación. Además, la enfermedad vascular periférica y la bradicardia son contraindicaciones relativas para los inhibidores de los receptores beta-adrenérgicos, y en pacientes susceptibles, se podría iniciar un bloqueo cardíaco y una insuficiencia cardíaca. Los diuréticos tipo tiazida muestran efectos secundarios tales como hipocalcemia, dislipemia y gota. Los antagonistas de los canales de calcio, tales como las dihidropiridinas de acción rápida, se asocian, a altas dosis, a un incremento del riesgo de infarto de miocardio, y los antagonistas de los canales de calcio de acción prolongada muestran efectos secundarios entre los que se encuentran el edema de tobillo, cefaleas y sofocos. Los antagonistas del sistema renina-angiotensina, tales como los antagonistas de las ECA y los del receptor de tipo 1 de la angiotensina, podrían desencadenar una estenosis de la arteria renal. Los antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos podrían asociarse a palpitaciones e hipertensión postural ocasional como efectos secundarios. Como consecuencia, existe la necesidad de un antihipertensivo eficaz que sea bien tolerado por los pacientes, como demostrarían sus escasos o inexistentes efectos secundarios. Además, es conveniente que se pueda evitar la administración a largo plazo de antihipertensivos.

Asimismo, un régimen de tratamiento eficaz se tiene que adaptar al tipo de hipertensión arterial que padece un paciente concreto, que a menudo requiere la administración de más de un antihipertensivo. Además, la medicación eficaz de la hipertensión en pacientes que padecen el mismo tipo de hipertensión podría tener que adaptarse al paciente individual. Como consecuencia, existe la necesidad de antihipertensivos adicionales que amplíen el espectro de antihipertensivos entre los que poder elegir.

La hialuronidasa pertenece a las denominadas beta-(1-4)-glicosidasas. Estas enzimas también se designan como hialuronato-glicano hidrolasas, EC 3.2.1.35 a 3.2.1.36. La hialuronidasa hidroliza el ácido hialurónico, un heteroglicano lineal con restos alternos de ácido glucurónico y N-acetil glucosamina (glucosaminoglicano ácido (mucopolisacárido)) y el hialuronato (la forma iónica del ácido hialurónico), pero también ejerce la misma acción sobre el condroitin sulfato. La hialuronidasa se ha implicado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la arteriosclerosis, pero hasta ahora se desconocía que la hialuronidasa pudiera tener un efecto sobre la presión sanguínea. El documento WO 01/91785 describe el uso de hialuronidasa a una dosis de al menos 6.000 unidades al día para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, es decir, la insuficiencia cardíaca izquierda.

Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar un medio para la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión arterial que evite al menos una de las desventajas asociadas a los antihipertensivos conocidos en la técnica y/o que mejore la terapia de la hipertensión arterial. Otro objeto es proporcionar un medio para la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión arterial que pueda combinarse con al menos uno de los antihipertensivos conocidos para mejorar la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión arterial.

Sumario de la Invención

65

Al menos uno de los objetos citados se resuelve mediante el uso de hialuronidasa para la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión arterial. Preferentemente se usa hialuronidasa para la prevención en un paciente de riesgo seleccionado entre un paciente que padece obesidad, un paciente con antecedentes médicos positivos de infarto, un paciente con antecedentes médicos positivos de derrame cerebral y un paciente con antecedentes familiares de hipertensión arterial. Más adelante se describirán las realizaciones beneficiosas y preferidas adicionales de la invención.

A continuación en el presente documento se describe la invención con más detalle.

- 10 La presente invención se basa en el sorprendente resultado de que la administración de hialuronidasa reduce de manera eficaz la presión sanguínea elevada en pacientes que padecen hipertensión arterial. Aunque ya se conocía en el campo que la hialuronidasa elimina las placas arterioscleróticas, este fenómeno no puede explicar el sorprendente efecto reductor de la presión sanguínea ejercido por la hialuronidasa. Esto es coherente con el hecho de que la presencia de placas y vasculatura esclerótica por un lado, y la hipertensión por otro sean acontecimientos
- 15 disociados, como puede, por ejemplo, concluirse de la observación de que, aunque todos los humanos pueden desarrollar placas y vasculatura esclerótica a medida que envejecen, no hay correlación entre la cantidad de placas o vasos esclerotizados y la aparición de la hipertensión. Esto también es coherente con el hallazgo de que, como consecuencia del tratamiento con hialuronidasa, los presentes inventores observaron una reducción sostenida y significativa de la hipertensión arterial en pacientes hipertensos que presentaban placas arterioscleróticas no
- 20 significativas antes y después del inicio del tratamiento con hialuronidasa.

Sin ningún deseo de adscribirse a teoría alguna, parece ser que en respuesta a un incremento de la presión sanguínea, se fortalece la matriz extracelular de los vasos sanguíneos. Este fortalecimiento de la matriz extracelular vascular inducido por la presión se efectúa, entre otras cosas, por la mayor presencia de cadenas de condroitín-4-sulfato y/o condroitín-6-sulfato. A la larga, el fortalecimiento de la matriz extracelular de la vasculatura conlleva un endurecimiento de los vasos, que a su vez conduce a un incremento en la presión sanguínea. La hialuronidasa ejerce su efecto reductor de la presión sanguínea contribuyendo a la ruptura de la matriz extracelular vascular excesivamente reforzada y, preferentemente, de las cadenas de condroitín-4-sufato y/o condroitín-6-sulfato, lo que finalmente da como resultado una vasculatura más flexible y una disminución de la presión sanguínea. Además, la

25 hialuronidasa ejerce su efecto preferentemente a través de la hidrólisis del ácido hialurónico que forma parte de la cadena principal de los proteoglicanos.

Aparte de raras reacciones alérgicas frente a la hialuronidasa, las únicas contraindicaciones que se conocen para el tratamiento basado en hialuronidasa son las infecciones bacterianas. Por lo tanto, el tratamiento basado en

35 hialuronidasa evita un gran número de los efectos secundarios y limitaciones que se asocian a los antihipertensivos conocidos en la materia.

La insuficiencia cardíaca podría derivarse de una hipertensión en curso o crónica debido a la carga de presión consecutiva sobre el músculo cardíaco. Por medio de la disminución de la presión sanguínea, la hialuronidasa

40 permite inesperadamente un tratamiento eficaz de la insuficiencia cardíaca.

Tal y como se usa en el presente documento, "hipertensión arterial" preferentemente significa una condición médica en la que la presión sanguínea se encuentra elevada, preferentemente en la que la presión sanguínea está elevada de manera crónica. Una "elevada presión sanguínea", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a una

45 presión sanguínea que, en un paciente humano adulto en reposo, sea de aproximadamente 140-150/aproximadamente 90-100 mmHg [presión sistólica/presión diastólica] o mayor, preferentemente de aproximadamente 150-170/aproximadamente 100-110 mmHg o mayor, más preferentemente de aproximadamente 170/aproximadamente 110 mmHg o mayor. Preferentemente, una "elevada presión sanguínea" es una presión sanguínea sistólica de al menos aproximadamente 140 mmHg y/o una presión sanguínea diastólica de al menos

50 aproximadamente 90 mmHg. La presión sanguínea se encuentra elevada preferentemente de manera crónica, es decir, preferentemente esta condición se prolonga durante más de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3 o aproximadamente 4 semanas, más preferentemente durante más de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5 o aproximadamente 6 meses, más preferentemente más de aproximadamente medio año, aproximadamente 1, aproximadamente 2,

55 aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10 años, preferentemente la condición persiste continuamente a lo largo del periodo de tiempo indicado. Se conoce de manera general cómo determinar si la presión sanguínea se encuentra elevada crónicamente. Por ejemplo, la presión sanguínea podría medirse a intervalos regulares tal como una o más veces cada día, cada dos días, etc., en condiciones comparables, tales

60 como en el mismo momento del día.

La presión sanguínea se puede determinar por métodos comúnmente conocidos, tales como por medición directa (invasiva), tal como a través de una línea arterial, o por medición indirecta, tal como por ecografía Doppler, métodos oscilométricos o por un método de auscultación, especialmente mediante el uso de un esfigmomanómetro. Se

65 prefiere que la presión sanguínea se mida por el método Riva-Rocci.

Estos métodos pueden usarse también para determinar el éxito de la terapia de la presente invención. Preferentemente, se considera que el tratamiento de acuerdo con la presente invención es eficaz si en respuesta al tratamiento con hialuronidasa, la presión sanguínea diastólica se reduce en al menos aproximadamente 5 mmHg, 5 preferentemente en al menos aproximadamente 10 mmHg, preferentemente en al menos aproximadamente 15 mmHg, preferentemente en al menos aproximadamente 20 mmHg, preferentemente en al menos aproximadamente 30 mmHg, más preferentemente en al menos aproximadamente 40 mmHg, y aún más preferentemente en al menos aproximadamente 50 mmHg. Además, el tratamiento de acuerdo con la presente invención se considera eficaz si en respuesta al tratamiento con hialuronidasa, la presión sanguínea sistólica se reduce en al menos aproximadamente 10 5 mmHg, preferentemente en al menos aproximadamente 10 mmHg, preferentemente en al menos aproximadamente 15 mmHg, preferentemente en al menos aproximadamente 20 mmHg, preferentemente en al menos aproximadamente 30 mmHg, más preferentemente en al menos aproximadamente 40 mmHg, y aún más preferentemente en al menos aproximadamente 50 mmHg. Más preferentemente, en respuesta al tratamiento con hialuronidasa, la presión sanguínea diastólica cae a un valor de aproximadamente 80 a aproximadamente 70 mmHg 15 o menor y/o la presión sanguínea sistólica disminuye hasta un valor de menos de aproximadamente 130 mmHg.

De acuerdo con una realización preferida, la hialuronidasa se usa para el tratamiento de una hipertensión arterial seleccionada del grupo que consiste en hipertensión endocrina, hipertensión esencial, hipertensión arteriosclerótica, hipertensión cardiovascular, hipertensión renal, hipertensión lábil, hipertensión neurogénica, hipertensión paroxística, 20 hipertensión portal, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria. También se engloba dentro de la expresión "hipertensión arterial", tal y como se usa en el presente documento, una hipertensión causada por defectos monogénicos tales como el aldosteronismo remediable por glucocorticoides y el síndrome de Liddle, la hipertensión causada por genes de susceptibilidad a la hipertensión, tales como los genes que codifican el angiotensinógeno y la alfa-aducina. La "hipertensión arterial" de acuerdo con la invención podría también ser causada por factores 25 ambientales, tales como la ingesta de sal, preferentemente la ingesta de sodio, la obesidad, el tipo de trabajo y la ingesta de alcohol, considerándose todas estas formas de hipertensión también abarcadas por la presente invención. Además, la hipertensión en el sentido de la presente solicitud también incluye la hipertensión causada por la apnea obstructiva del sueño, por la coartación aórtica, por preeclampsia, por fármacos tales como la píldora anticonceptiva oral combinada, la ciclosporina y los esteroides, y por alteraciones del SNC. 30

La "hipertensión arteriosclerótica" es una forma de hipertensión arterial que se asocia preferentemente a un incremento progresivo del tejido muscular y elástico de las paredes arteriales, consecuencia de la hipertensión; en la hipertensión arteriosclerótica prolongada, el tejido elástico forma numerosas capas concéntricas en la íntima y existe una sustitución del músculo por fibras de colágeno y un engrosamiento hialino de la íntima de las arteriolas; tales 35 cambios se pueden desarrollar con el aumento de la edad en ausencia de hipertensión y podría entonces denominarse arteriosclerosis senil. En la hipertensión arteriosclerótica, la hipertensión deriva generalmente de una función Windkessel reducida y un incremento de la resistencia vascular elástica.

La "hipertensión cardiovascular" preferentemente es el resultado de una enfermedad del corazón o de los vasos 40 próximos al corazón, en particular de la aorta, ocasionada normalmente por un incremento del volumen de eyección y del volumen minuto y por una expansibilidad reducida del vaso, en particular de la función Windkessel. Son enfermedades típicas la insuficiencia de la válvula aórtica, la estenosis del istmo aórtico y la ateromatosis aórtica.

La "hipertensión renal" preferentemente incluye la estenosis de la arteria renal, la enfermedad renal poliquística, la 45 nefropatía crónica por reflujo, la glomerulonefritis crónica, la poliarteritis nodosa y la esclerosis sistémica.

La "hipertensión endocrina", tal y como se usa en el presente documento, se refiere preferentemente a una hipertensión arterial causada por un exceso de producción de hormonas, tal como en el caso del hiperaldosteronismo primario, los síndromes adrenogenitales congénitos o hereditarios, el feocromocitoma, la 50 mixedema, la acromegalia, el síndrome de Conn, el síndrome de Cushing, la toxemia del embarazo, el hiperparatiroidismo, el síndrome del ovario poliquístico y síndromes metabólicos tales como la diabetes mellitus, la dislipemia y la obesidad.

La "hipertensión esencial", tal y como se usa en el presente documento, se refiere preferentemente a la hipertensión 55 arterial en pacientes sin una causa médica a la que se pueda atribuir la hipertensión. Se asocia generalmente a un incremento de la resistencia al flujo debido a una constricción funcional y/u orgánica de los vasos arteriales y las arteriolas. La hipertensión esencial se promueve por una disposición hereditaria, la constitución física (p. ej., la obesidad), la aquinesia y la presión psicológica. Tal y como se usa en el presente documento, en caso de que haya una causa conocida para la hipertensión arterial, como una enfermedad, un daño o la insuficiencia de un órgano, la 60 hipertensión se denomina preferentemente "hipertensión secundaria".

La "hipertensión lábil", tal y como se usa en el presente documento, preferentemente se refiere a la hipertensión arterial con periodos transitorios de presión sanguínea normal.

65 La "hipertensión neurogénica", tal y como se usa en el presente documento, se refiere preferentemente a una

hipertensión arterial como consecuencia de una insuficiencia o daño en las estructuras neuronales periféricas y/o centrales implicadas en la regulación de la regulación circulatoria. La hipertensión neurogénica incluye el síndrome del arco aórtico, la hipertensión después de o asociada a (i) una lesión en el cráneo, preferentemente una lesión en el cráneo y en los nervios craneales IX o X, (ii) un tumor cerebral, (iii) polineuropatía, (iv) meningitis, (v) poliomielitis, 5 (vi) intoxicaciones, (vii) lesión o daño de la médula oblonga, (viii) síndrome diencefálico, (ix) sección de la médula espinal y (x) aumento de la presión intracraneal.

La "hipertensión portal", tal y como se usa en el presente documento, preferentemente es una hipertensión arterial en la vena porta y sus ramas. Se define generalmente como un gradiente de la presión portal (la diferencia de 10 presión entre la vena porta y las venas hepáticas) de 5 mmHg o mayor. Existen muchas enfermedades que pueden dar como resultado hipertensión portal. En Norteamérica y Europa, normalmente es la consecuencia de una cirrosis hepática. Sin embargo, en zonas menos industrializadas del planeta, la principal causa de la hipertensión portal es la esquistosomiasis.

15 La "hipertensión pulmonar", tal y como se usa en el presente documento, es preferentemente un incremento de la presión sanguínea en la arteria pulmonar, la vena pulmonar o los capilares pulmonares, cuyo conjunto se conoce como la vasculatura pulmonar, que conlleva falta de aire, mareo, desvanecimiento y otros síntomas, todos ellos exacerbados por el esfuerzo. La causa más común de hipertensión pulmonar es el fallo cardiaco izquierdo, que conduce a una hipertensión venosa pulmonar. Otras causas comunes de hipertensión arterial pulmonar incluyen el 20 VIH, la esclerodermia, trastornos autoinmunes, cirrosis e hipertensión portal, la anemia falciforme y enfermedades congénitas cardiacas.

"Un paciente con antecedentes familiares de hipertensión arterial", tal y como se usa en el presente documento, se refiere preferentemente a un paciente en el que al menos un, preferentemente al menos 2, preferentemente al 25 menos 3, preferentemente al menos 4, más preferentemente al menos 5, más preferentemente al menos 6 miembros de la familia del paciente de la misma generación y/o de una generación previa padecen hipertensión arterial.

"Un paciente con antecedentes médicos positivos de infarto", tal y como se usa en el presente documento, 30 preferentemente es un paciente al que se ha diagnosticado un infarto, preferentemente un infarto de miocardio.

"Un paciente con antecedentes médicos positivos de derrame cerebral", tal y como se usa en el presente documento, preferentemente es un paciente al que se ha diagnosticado un derrame cerebral y/o isquemia.

35 La hialuronidasa puede usarse, por supuesto, no sólo para tratar una hipertensión arterial ya existente, sino también como tratamiento preventivo, es decir, profilácticamente, para las indicaciones citadas anteriormente con el fin de evitar o retrasar la aparición de dichos trastornos.

La "hialuronidasa" de la presente invención puede provenir de cualquier fuente, sea cual sea. Por ejemplo, la 40 hialuronidasa podría provenir de un mamífero, tal como un ser humano, ratón, rata, cerdo, oveja o vaca. Por ejemplo, la hialuronidasa podría recuperarse a partir de una proteína bovina (de tipo bovino) o, como alternativa, a partir de sanguijuelas o bacterias (p. ej., en forma de hialuronato liasa). La hialuronidasa también puede ser de origen vegetal. La hialuronidasa se puede aislar, por ejemplo, de patatas, tabaco y guisantes. Asimismo, pueden usarse para producir hialuronidasa técnicas de purificación, síntesis química e ingeniería genética, entre las que se 45 encuentra su producción en un hospedador transgénico conocido de forma general en la técnica. Se prefiere particularmente cualquier hialuronidasa que corte y por lo tanto despolimerice el ácido hialurónico, el condroitín-4-sulfato, el condroitín-6-sulfato y el mucoítín sulfato, siendo la hialuronidasa más preferida una enzima disponible comercialmente tal como, a modo de ejemplo, la hialuronidasa comercializada bajo el nombre comercial de "Hylase Dessau", por RIEMSER Arzneimittel AG, preferentemente Hylase Dessau 1500 UI de RIEMSER Arzneimittel AG, 50 que contiene 1500 UI de hialuronidasa bovina. Para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de la presente invención, se puede usar también una mezcla de hialuronidasas de diferentes orígenes. Cuando se usen otras hialuronidasas que no sean Hylase Dessau, se pueden necesitar otras dosis que los expertos en la materia pueden determinar fácilmente de acuerdo con las circunstancias prácticas del caso.

55 De acuerdo con una realización preferida, la hialuronidasa se usa como prevención o tratamiento de la hipertensión arterial anteriormente definida en un paciente humano o animal. Preferentemente, el paciente animal es un mamífero, preferentemente un animal de granja tal como una vaca, oveja, cabra, cerdo o ciervo, o una mascota, preferentemente seleccionada entre un gato, perro o hámster.

60 De acuerdo con otra realización preferida más, la hialuronidasa se prepara para su administración a través del tracto digestivo o por vía parenteral. Cuando se administra a través de tracto digestivo, la hialuronidasa se administra preferentemente por vía nasal, sublingual u oral, tal como por medio de un comprimido, solución o cápsula. Como alternativa, la hialuronidasa se va a administrar por vía parenteral, preferentemente por medio de una inyección por vía intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimática), intracerebroventricular, intramuscular, 65 subcutánea, intraocular, intraarterial, intraportal o intralesional; por sistemas de liberación sostenida o por

dispositivos de implantación. Cuando sea deseable, las composiciones pueden administrarse por inyección en embolada o continuamente por infusión, o por dispositivos de implantación. Preferentemente, la hialuronidasa se va a administrar por vía intravenosa.

5 Cuando se tiene en cuenta la administración parenteral, las composiciones terapéuticas para su uso en la presente invención pueden estar en forma de una solución acuosa libre de pirógenos y parenteralmente aceptable, que comprende la hialuronidasa deseada en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo particularmente adecuado para su inyección parenteral es el agua destilada estéril, en la que una hialuronidasa se formula como una solución isotónica estéril, adecuadamente conservada, preferentemente como solución isotónica (solución salina, NaCl 0,9%). Otra preparación más puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente tal como

10 microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos poliméricos (tales como el ácido poliláctico o el ácido poliglicólico), bolitas o liposomas, que proporcionan la liberación controlada o sostenida del producto que podría entonces distribuirse por medio de una inyección de depósito. Otros medios adecuados para la introducción de la hialuronidasa incluyen los dispositivos implantables de suministro de fármacos.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende hialuronidasa, una composición de la presente invención que comprende hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional, o la preparación combinada de la presente invención que comprende hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional como se define a continuación. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hialuronidasa y preferentemente también una cantidad

20 terapéuticamente eficaz de dicho al menos un antihipertensivo adicional, mezclados con al menos un agente de formulación farmacéutica y/o fisiológicamente aceptable, al menos un vehículo y/o al menos un excipiente, seleccionándose el agente de formulación, el vehículo y el excipiente por su idoneidad para el modo de administración. Tales agentes de formulación aceptables son conocidos de modo general en la técnica y, entre otras cosas, comprenden agentes para la modificación, el mantenimiento o la conservación, por ejemplo, del pH, la

25 osmolaridad, la viscosidad, la claridad, el color, la isotonicidad, el olor, la esterilidad, la estabilidad, la tasa de disolución o liberación, la adsorción o la penetración de la composición. Los agentes de formulación apropiados incluyen, pero no sólo, aminoácidos (tales como la glicina, la glutamina, la asparagina, la arginina o la lisina), antimicrobianos, antioxidantes (tales como el ácido ascórbico, el sulfito sódico o el hidrógeno-sulfito sódico),

30 tampones (tales como el borato, el bicarbonato, el Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos), agentes para proporcionar volumen (tales como el manitol o la glicina), agentes quelantes (tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)), agentes complejantes (como la cafeína, la polivinilpirrolidona, la beta-ciclodextrina o la hidroxipropil-beta-ciclodextrina), cargas, monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos (tales como la glucosa, la manosa o dextrinas), proteínas (tales como la seroalbúmina, la gelatina o inmunoglobulinas), agentes colorantes, saporíferos y diluyentes, agentes emulsionantes, polímeros hidrófilos (tales como la polivinilpirrolidona),

35 polipéptidos de bajo peso molecular, contraiones formadores de sales (tales como el sodio), conservantes (tales como el cloruro de benzalconio, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el timerosal, el alcohol fenético, el metilparabeno, el propilparabeno, la clorhexidina, el ácido sórbico o el peróxido de hidrógeno), disolventes (tales como la glicerina, el propilenglicol o el polietilenglicol), alcoholes derivados de azúcares (tales como el manitol o el sorbitol), agentes suspensores, tensioactivos o agentes humectantes (tales como plurónicos; PEG; ésteres de sorbitán; polisorbatos tales como el polisorbato 20 o el polisorbato 80; tritón; trometamina; lecitina; colesterol o tiloxapal), agentes potenciadores de la estabilidad (tales como la sacarosa o el sorbitol), agentes potenciadores de la

40 tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos - preferentemente cloruro sódico o potásico - o manitol sorbitol), vehículos de distribución, diluyentes, excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. Véase Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª edición, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990).

45 Los componentes de la formulación están presentes en concentraciones que son aceptables para el sitio de administración. Por ejemplo, los tampones se usan para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente inferior, típicamente dentro de un intervalo de pH que va desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8. La composición farmacéutica óptima de acuerdo con la invención se determinará por un

50 experto en la materia dependiendo de, por ejemplo, la vía de administración prevista, el formato de distribución y la dosis deseada. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, supra. Tales composiciones podrían influir en el estado físico, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de eliminación *in vivo* de la hialuronidasa.

El principal vehículo o excipiente en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser tanto

55 acuoso como no acuoso en la naturaleza. Por ejemplo, un vehículo o excipiente apropiado para inyección podría ser agua, solución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente suplementado con otros materiales comunes en las composiciones para la administración parenteral. Otros ejemplos de vehículos son la solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con seroalbúmina. Otros ejemplos de composiciones farmacéuticas comprenden el tampón Tris de un pH de aproximadamente 7,0 - 8,5 o el tampón acetato de un pH de

60 aproximadamente 4,0 - 5,5, que podrían además incluir sorbitol o un sustituto adecuado. En una realización de la presente invención, las composiciones de hialuronidasa podrían prepararse para su almacenamiento mezclando la composición seleccionada que presenta el grado de pureza deseado con agentes de formulación opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences, supra) en forma de una torta liofilizada o de una de solución acuosa. Además, la composición farmacéutica podría formularse como un liofilizado usando excipientes apropiados tales

65 como la sacarosa.

De acuerdo con una realización preferida, se administran al día al menos aproximadamente 3.000 UI, aproximadamente 4.500 UI, preferentemente al menos aproximadamente 6.000 UI, más preferentemente al menos aproximadamente 8.000 UI, incluso más preferentemente al menos aproximadamente 10.000 UI, más
5 preferentemente al menos aproximadamente 15.000 UI, más preferentemente al menos aproximadamente 20.000 UI, más preferentemente al menos aproximadamente 25.000 UI, y aún más preferentemente al menos aproximadamente 30.000 UI de hialuronidasa.

Preferentemente, la dosis de hialuronidasa se incrementa con el tiempo hasta que se alcanza preferentemente una
10 dosis de mantenimiento, particularmente en el periodo inicial de la terapia con hialuronidasa. Preferentemente, la dosis de hialuronidasa se incrementa en un intervalo que oscila de aproximadamente 1 día a aproximadamente 6 días, preferentemente de aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 días; oscilando cada incremento de la dosis de aproximadamente 500 UI a aproximadamente 2.500 UI, más preferentemente, cada incremento de la dosis es aproximadamente de 1.500 UI, como se ejemplifica en los regímenes de dosificación de los Ejemplos.
15 Preferentemente, la dosis de hialuronidasa comienza desde aproximadamente 3.000 UI hasta aproximadamente 4.500 UI, preferentemente desde aproximadamente 4.500 UI y se incrementa después con el tiempo hasta una dosis de aproximadamente 10.000 UI a aproximadamente 15.000 UI, preferentemente hasta una dosis de aproximadamente 12.500 UI, preferentemente los incrementos de la dosis se realizan como se describe con anterioridad. Por supuesto, el incremento de la dosis podría diferir de un día a otro. De acuerdo con una realización
20 preferida, la dosis también podría disminuir con el tiempo, tal como antes de suspenderse la administración de hialuronidasa.

Preferentemente, la dosis podría administrarse en una única administración o en más de una administración repartidas en 24 horas. Preferentemente, la expresión "al día" pretende abarcar la administración de la dosis
25 indicada todos y cada uno de los días. Más preferentemente, el término "al día" también abarca el caso en el que la dosis indicada se va a administrar en promedio al día, es decir, la dosis podría variar de un día a otro, pero la dosis media queda definida por la dosis "al día" indicada.

La expresión "UI", tal y como se usa en el presente documento, preferentemente se refiere al término generalmente
30 conocido de unidad internacional (UI). De acuerdo con una realización preferida, la hialuronidasa se va a administrar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 7 días a la semana, preferentemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7 días a la semana, más preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7 días a la semana, más preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 días a la semana, más preferentemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5 días a la semana.
35

De acuerdo con una realización preferida, la hialuronidasa se va a administrar durante al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 5 semanas, al menos aproximadamente 6 semanas, al menos aproximadamente 7 semanas, al menos aproximadamente 8 semanas, preferentemente al menos
40 aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses o al menos aproximadamente 6 meses. Preferentemente, la administración se lleva a cabo de manera continua durante el periodo de tiempo indicado.

Preferentemente, dichos al menos 3.000 UI de hialuronidasa se van a administrar al día durante aproximadamente 3
45 a aproximadamente 7 días a la semana, durante al menos aproximadamente 2 semanas, preferentemente durante al menos aproximadamente 4 semanas. Preferentemente, la administración se lleva a cabo de manera continua durante el periodo de tiempo indicado.

Por supuesto, la duración concreta de una dosificación puede cambiarse en cada caso individual y un régimen de
50 tratamiento eficaz tiene que adaptarse al tipo de hipertensión arterial que padezca el paciente concreto. Además, la medicación eficaz de hialuronidasa para pacientes que padecen el mismo tipo de hipertensión podría tener que adaptarse al paciente concreto.

De acuerdo con otro aspecto más de la invención se proporciona una composición que comprende hialuronidasa y al
55 menos un antihipertensivo adicional, tal y como se define más adelante. Es conocido de modo general cómo formular la hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional. La dosis de dicho al menos un antihipertensivo adicional puede determinarse fácilmente por parte del médico experto.

Se ha demostrado inesperadamente que la administración de hialuronidasa permite reducir la dosis o incluso omitir
60 el uso de algunos o todos los antihipertensivos (en el sentido de dicho al menos un antihipertensivo adicional definido en el presente documento) administrados a un paciente que padece hipertensión arterial antes del inicio de la administración de hialuronidasa (véanse los Ejemplos). Por lo tanto, la hialuronidasa no sólo reduce la presión sanguínea por sí misma, sino que preferentemente muestra un efecto aditivo o incluso sinérgico sobre la actividad antihipertensiva mostrada por los antihipertensivos mencionados anteriormente.

65

Se entiende que dicho "al menos un antihipertensivo adicional", tal y como se usa en el presente documento, abarca cualquier agente antihipertensivo, medicina o agente activo conocido de forma general, contenido en la medicina anteriormente mencionada, que pueda usarse para tratar la hipertensión arterial. Preferentemente, el antihipertensivo se selecciona entre un agente diurético, un inhibidor de los receptores alfa-adrenérgicos, un inhibidor de los receptores beta-adrenérgicos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor del receptor de angiotensina, un inhibidor de la renina, un inhibidor de los canales de calcio, un agente vasodilatador, un agente antisimpatotónico y un agonista del receptor de tipo 1 de la imidazolina. Preferentemente, los diuréticos son diuréticos tipo tiazida, p. ej., la bendrofluazida. Éstos actúan inhibiendo la reabsorción de NaCl en el túbulo distal. Esto conduce inicialmente a un incremento en la pérdida de Na⁺ y a la reducción del volumen plasmático. Los diuréticos preferidos incluyen derivados de la benzotiadiazina, inhibidores de la anhidrasa carbónica y derivados de la xantina. Un inhibidor preferido de los receptores alfa-adrenérgicos es un inhibidor del receptor alfa1-adrenérgico, preferentemente la Doxazosina o la Prazosina. Éstos actúan reduciendo la resistencia periférica total bloqueando la activación simpática de los receptores α_1 en los vasos de resistencia. Algunos inhibidores preferidos del receptor beta(1)-adrenérgico son Atenolol, Nebilet y Metoprolol. Son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) preferidos Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril y Perindopril. Son inhibidores preferidos del receptor de angiotensina Atacand, Losartán, Valsartán, Eprosartán, Irbesartán y Candesartán. Los inhibidores preferidos de los canales de Ca⁺⁺ incluyen Atacand, Nitrendipino, Nimodipino, Amlodipino, Flodipino, los de tipo Verapamilo y los de tipo Diltiazem. Los agentes vasodilatadores preferidos engloban hidralazina, Minoxidil, Nitroprusiato sódico, Diazóxido e Hidralazina. Los antisimpatotónicos preferidos incluyen Reserpina, Guanetidina, Clonidina y Metildopa. Un inhibidor de la renina preferido es Rasilez (Aliskiren).

De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona una preparación combinada que comprende hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional. La preparación combinada se puede usar para la prevención o el tratamiento de la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca; en la que la hialuronidasa y dicho al menos un antihipertensivo adicional se usan preferentemente para su administración simultánea o temporalmente separada. Preferentemente, la preparación combinada se usa para la prevención en un paciente de riesgo seleccionado entre un paciente que padece obesidad, un paciente con antecedentes médicos positivos de infarto, un paciente con antecedentes médicos positivos de derrame cerebral y un paciente con antecedentes familiares de hipertensión arterial. En la preparación combinada, la hialuronidasa y dicho al menos un antihipertensivo adicional no están presentes como una única composición, sino que más bien se mantienen como entidades separadas. En caso de que se usen al menos dos antihipertensivos adicionales, cada uno de los antihipertensivos se almacena preferentemente a parte del o de los otros antihipertensivos. Preferentemente, la hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional se almacenan en recipientes separados o en espacios separados de un mismo recipiente, preferentemente, cada uno de dichos al menos un antihipertensivo adicional se almacena en un espacio aparte del mismo recipiente. Más preferentemente, dichos al menos dos antihipertensivos adicionales se combinan en una única composición. Preferentemente, la hialuronidasa, y preferentemente también dicho al menos un antihipertensivo adicional, se almacenan en el o los recipientes en forma de dosis unitaria. Preferentemente, la hialuronidasa y dicho al menos un antihipertensivo adicional se combinan en una única composición antes de que dicha composición se vaya a administrar al paciente.

La hialuronidasa, la composición de la invención, la preparación combinada de la invención y la composición farmacéutica de la invención podrían usarse para el tratamiento de la hipertensión arterial tal y como se define anteriormente. De acuerdo con una realización preferida de la invención, la composición que comprende hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional de la invención, la preparación combinada de la invención y la composición farmacéutica de la invención comprenden un sartán; un sartán y una hidroclortiazida; o un inhibidor de la renina, preferentemente aliskiren, y una estatina tal como Crestor (Rosuvastatina Cálcica); como dicho al menos un antihipertensivo adicional para el tratamiento de la hipertensión arterial.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de prevención y/o tratamiento de la hipertensión arterial, como se define anteriormente; comprendiendo dicho método la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de hialuronidasa, de la composición farmacéutica de la invención, de la composición de la invención o de la preparación combinada de la invención, con lo que se trata y/o previene la hipertensión arterial en el paciente. Preferentemente, el método se usa para la prevención en un paciente de riesgo seleccionado entre un paciente que padece obesidad, un paciente con antecedentes médicos positivos de infarto, un paciente con antecedente médicos positivos de derrame cerebral y un paciente con antecedentes familiares de hipertensión arterial.

Preferentemente, la hialuronidasa, la composición de la invención, la composición farmacéutica de la invención o la preparación combinada de la invención se va a administrar por las vías y los regímenes de dosificación y tratamiento definidos anteriormente.

El médico experto conoce de forma sencilla cómo determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de la hialuronidasa y de dicho al menos un antihipertensivo adicional, que dependerá de la gravedad de los síntomas y del tipo de hipertensión arterial que se ha de prevenir o tratar. La cantidad terapéuticamente eficaz también dependerá de la vía de administración, de la farmacología idiosincrática, del historial médico del paciente concreto y de otros

medicamentos administrados a los pacientes, tales como dicho al menos un antihipertensivo adicional mencionado anteriormente. Asimismo, para el experto es una rutina determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de dicho al menos un antihipertensivo adicional mencionado anteriormente. El éxito de la terapia puede determinarse fácilmente midiendo la presión sanguínea y preferentemente supervisando el desarrollo (regresión) de los otros síntomas
5 relevantes de la hipertensión arterial que se ha de tratar.

Los siguientes Ejemplos se destinan a ilustrar la invención.

Ejemplos

10

Se trataron satisfactoriamente con hialuronidasa varios pacientes con hipertensión arterial. Los datos mostrados a continuación se han obtenido a partir de cinco pacientes.

Ejemplo 1: Paciente 1 (A.C.)

15

El paciente 1 padecía una enfermedad cardíaca coronaria y presentaba síntomas de angina de pecho. En aquel momento, el paciente también padecía hipertensión arterial y presentaba unos valores de presión sanguínea sistólica de 180-160 mmHg y unos valores de presión sanguínea diastólica que oscilaban entre 120-105 mmHg.

20 Antes de que se iniciara el tratamiento con hialuronidasa, el paciente 1 había sido tratado de hipertensión arterial con los siguiente medicamentos:

- 1 comprimido al día de Beloc Zok 100 mg (100 mg de Metoprolol), un antagonista del receptor β 1-adrenérgico;

25 - 1 comprimido al día de Atacand 16 mg Plus (16 mg de Candesartán +12,5 mg de hidroclortiazida), un inhibidor del receptor de angiotensina II;

- 1 comprimido al día de Unimax 5/5 (5 mg de Felodipina, un antagonista de canales de Ca^{++}); y

30 - 1 comprimido al día de Ramipril 5 mg (un antagonista de ECA).

De acuerdo con este régimen, la presión sanguínea se pudo mantener en un nivel normal. El tratamiento con hialuronidasa se inició el 3/11/1995 combinando el régimen de tratamiento anteriormente descrito (Beloc Zok 100 mg + Atacand 16 mg Plus + Unimax 5/5) con el siguiente régimen de dosificación de hialuronidasa:

35

Tabla 1: Régimen de dosificación de Hylase

Fecha	Dosis de Hylase (Producto Hylase Dessau 1.500 UI, de RIEMSER Arzneimittel AG), Inyección intravenosa
3/11/1995	4.500 UI
4/11/1995	6.000 UI
5/11/1995	7.500 UI

Después, el anterior régimen de cotratamiento con (administración diaria de cada uno de Beloc Zok + Atacand 16 mg Plus + Unimax 5/5 a las dosis indicadas anteriormente) e hialuronidasa (7.500 UI al día) administrado 5 veces a
40 la semana durante 6 semanas se prolongó hasta finales de diciembre de 1995.

Desde enero de 1996, el anterior régimen de tratamiento se pudo reducir inesperadamente como sigue, mientras que al mismo tiempo se mantenían los valores de presión sanguínea en un nivel normal (véase la tabla 2 mostrada a continuación):

45

- 0,25 comprimidos al día de Beloc Zok 100mg (100 mg de Metoprolol), un antagonista del receptor β 1-adrenérgico;

50 - 0,5 comprimidos al día de Atacand 16 mg Plus (16 mg de Candesartán + 12,5 mg de hidroclortiazida), un inhibidor del receptor de angiotensina II; y

- 5 veces a la semana Hylase Dessau 7.500 UI mediante inyección intravenosa.

Este régimen se aplicó desde enero hasta mayo de 1996.

55

Desde junio de 1996 se suspendió la terapia con Hylase y el paciente mantuvo unos niveles normales de presión sanguínea con la siguiente medicación:

- 0,25 comprimidos al día de Atacand 16 mg (16 mg de Candesartán), un inhibidor del receptor de angiotensina II.

Por lo tanto, la hialuronidasa ejercía un potente efecto reductor de la presión sanguínea que permitía reducir la administración de los otros antihipertensivos usados antes de que se iniciara el tratamiento con hialuronidasa. Desde el día en el que se inició el tratamiento con hialuronidasa, el paciente 1 mostró unos valores de presión sanguínea estables y normales. Como consecuencia de la coadministración de hialuronidasa, el valor de la presión sanguínea sistólica osciló entre 130 y 120 mmHg y los valores diastólicos entre 80-65 mmHg.

10 **Tabla 2: Valores de Riva-Rocci (determinados en la parte superior del brazo usando el método de Scipione Riva-Rocci) (Valores de RR):**

Fecha	Presión Sanguínea presión sistólica/presión diastólica [mmHg]
2/11/1995	150/110
Final de noviembre de 1995	140/88
Final de diciembre de 1995	142/79
2/1/2008	137/66
11/6/2008	168/75
17/7/2008	172/79

Ejemplo 2: Paciente 2 (H.L.)

15 Inmediatamente antes de que se iniciara la terapia con hialuronidasa, al Paciente 2 se le diagnosticó hipertensión arterial con síntomas de angina de pecho. El Paciente 2 también padecía enfermedad cardíaca coronaria y una exploración cardíaca por cateterismo llevada a cabo el 10 de marzo de 2008 confirmó que los vasos coronarios seguían mostrando estenosis y calcificación. En aquel momento, el paciente 2 presentaba unos valores de presión sanguínea sistólica de 190-170 mmHg y unos valores de presión sanguínea diastólica que oscilaban entre 125-100 mmHg.

20 Antes de que comenzara el tratamiento con hialuronidasa, el paciente 2 había sido tratado de su hipertensión arterial con los siguientes medicamentos:

- 1 comprimido al día de Atacand 16 mg Plus (16 mg de Candesartán + 12,5 mg de hidroclortiazida), un inhibidor del receptor de angiotensina II;
- 1 comprimido al día de Amlolidino 10 mg, un antagonista de los canales de Ca⁺⁺; y
- 1 comprimido al día de Nebilet 5 mg (Nebivolol de 5 mg), un antagonista del receptor β1-adrenérgico.

30 La hialuronidasa se coadministró por medio de una inyección intravenosa junto con el régimen anterior desde el 28/4/2008 hasta el 28/5/2008.

Tabla 3: Régimen de dosificación de Hylase

Fecha	Dosis de Hylase (Producto Hylase Dessau 1.500 UI, de RIEMSER Arzneimittel AG), Inyección intravenosa
28/4/2008	4.500 UI
29/4/2008	6.000 UI
30/4/2008	7.500 UI
2/5/2008	9.000 UI
3/5/2008	9.000 UI
4/5/2008	9.000 UI
5/5/2008	9.000 UI
6/5/2008	9.000 UI
7/5/2008	9.000 UI
8/5/2008	10.500 UI
9/5/2008	10.500 UI
13/5/2008	10.500 UI
27/5/2008	10.500 UI
28/5/2008	10.500 UI

35 Como resultado de la terapia con hialuronidasa, los síntomas de la angina de pecho desaparecieron y la presión sanguínea cayó significativa y persistentemente hasta un valor de presión sanguínea sistólica que oscilaba entre

140-120 mmHg y unos valores diastólicos de entre 80-60 mmHg.

Además, tras la finalización de la terapia con hialuronidasa, el anterior régimen de medicación usado previamente a la terapia de coadministración con hylase se pudo reducir al siguiente tratamiento:

5

- 1 comprimido al día de Nebilet (Nebivolol de 5 mg), 0,5 comprimidos, un antagonista del receptor β 1-adrenérgico.;

10 Utilizando sólo Nebilet como medicación, el paciente presentaba de manera constante unos valores normales de presión sanguínea diastólica de menos de 80 mmHg. El paciente seguía presentando valores normales de presión sanguínea durante los meses que siguieron a la finalización de la administración de antihipertensivos/ hialuronidasa.

Tabla 4: Valores de RR

Fecha	Presión Sanguínea presión sistólica/presión diastólica [mmHg]
6/5/2008	108/73
7/5/2008	120/74
13/5/2008	115/75
20/5/2008	136/79

15 Por lo tanto, la hialuronidasa ejerció un potente efecto reductor de la presión sanguínea de larga duración, lo que permitió reducir drásticamente la administración de los otros antihipertensivos usados antes de que se iniciara el tratamiento con hialuronidasa.

Ejemplo 3: Paciente 3 (Z.M.)

20

Al paciente se le diagnosticó enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad obstructiva, condición patológica después de infarto de miocardio y arteriosclerosis general.

25 Antes de que se iniciara el tratamiento con hialuronidasa, el paciente 3 había sido tratado de hipertensión con los siguientes medicamentos:

- 1 comprimido al día de Beloc Zok mite (11,88 mg);
- 1 comprimido al día de Enalapril (10 mg);
- 30 - 1 comprimido cada 3 días de Plavix (75 mg de Clopidogrel); y
- 1 comprimido al día de Norvasc (5 mg).

35 En aquel momento, el paciente presentaba unos valores de presión sanguínea sistólica de 156-147 mmHg y unos valores de presión sanguínea diastólica que oscilaban entre 80-66 mmHg.

40 La coadministración de hialuronidasa junto con el tratamiento anterior se llevó a cabo desde el 19/06/2008 hasta el 30/06/2008 por medio de una inyección intravenosa, usando el siguiente régimen de dosificación para Hylase:

Tabla 5: Régimen de dosificación de Hylase

Fecha	Dosis de Hylase (Producto Hylase Dessau 1.500 UI, de RIEMSER Arzneimittel AG), Inyección intravenosa
19/06/2008	4.500 UI
20/06/2008	6.000 UI
21/06/2008	7.500 UI
22/06/2008	9.000 UI
23/06/2008	10.500 UI
24/06/2008	12.000 UI
25/06/2008	12.000 UI
26/06/2008	12.000 UI
27/06/2008	15.000 UI
28/06/2008	15.000 UI
29/06/2008	15.000 UI
30/06/2008	15.000 UI

Medicación después de que se suspendiera la terapia con hialuronidasa

- Plavix 75 mg (Clopidogrel), un inhibidor de la agregación plaquetaria, 1x cada 3 días

Por lo tanto, como consecuencia de la terapia con hialuronidasa, pudo suspenderse la administración de los 5 medicamentos reductores de la presión sanguínea, mientras se mantenían los niveles normales de presión sanguínea.

Tabla 6: Valores de RR

Fecha	Presión sanguínea presión sistólica/presión diastólica [mmHg]
8/5/2008	156/80
9/5/2008	147/66
19/6/2008	153/64
20/6/2008	134/61
24/6/2008	163/67
25/6/2008	157/70
27/6/2008	135/66
25/7/2008	130/70

10 **Ejemplo 4: Paciente 4 (N.H.)**

Al paciente se le diagnosticó arteriosclerosis, hipertensión arterial y obesidad. En aquel momento, el paciente presentaba unos valores de presión sanguínea sistólica de 160-140 mmHg y unos valores de presión sanguínea diastólica que oscilaban entre 110-100 mmHg.

15

Medicación antes de que se iniciara la terapia con hialuronidasa

- Atacand 16 mg, un inhibidor del receptor de angiotensina II, 1x al día; y

- 20 - Atenolol 25 mg (un inhibidor de los receptores beta-adrenérgicos), 1x al día.

La coadministración con hialuronidasa se llevó a cabo desde el 10/07/2007 al 09/11/2007. Junto con el régimen de tratamiento anterior, se administró hylase de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación:

25 **Tabla 7: Régimen de dosificación de Hylase**

Fecha	Dosis de Hylase (Producto Hylase Dessau 1.500 UI, de RIEMSER Arzneimittel AG), Inyección intravenosa
10/10/2007	6.000
11/10/2007	7.500
14/10/2007	9.000
15/10/2007	10.500
5/11/2007	10.500
6/11/2007	10.500
7/11/2007	12.000
8/11/2007	12.000
9/11/2007	12.000

Medicación después de que finalizara la terapia con hialuronidasa

- Atenolol 25 mg, 1x al día.

30

Como consecuencia de la administración de hialuronidasa, los valores de presión sanguínea sistólica oscilaron entre 130 y 120 mmHg y los valores diastólicos entre 80-70 mmHg y la administración de antihipertensivos se pudo reducir drásticamente.

35 **Tabla 8: Valores de RR:**

Fecha	Presión Sanguínea presión sistólica/presión diastólica [mmHg]
7/8/2007	132/69
8/8/2007	111/58
9/10/2007	126/81
10/10/2007	123/87

Fecha	Presión Sanguínea presión sistólica/presión diastólica [mmHg]
11/10/2007	120/80
6/11/2007	122/74
7/11/2007	147/77
8/11/2007	123/78
9/11/2007	122/80
1/8/2008	110/68

Ejemplo 5: Paciente 5 (T.F.)

Al paciente se le diagnosticó enfermedad cardiaca coronaria, hipertensión arterial, condición patológica después de pericarditis, estenosis de la válvula aórtica, cardiomiopatía hipertrófica, fibrilación arterial y condición patológica después de apoplejía.

Medicación antes de que se iniciara la terapia con hialuronidasa

- 10 - 1 comprimido al día de Atacand 16/12,5 mg;
- 1 comprimido al día de Diblocin PP 4mg; y
- 1 comprimido al día de Beloc Zok Mite 47,5 mg.

15

En aquel momento, el paciente presentaba unos valores de presión sanguínea sistólica de 174-152 mmHg y unos valores de presión sanguínea diastólica que oscilaban entre 107-98 mmHg.

La coadministración de hialuronidasa junto con el régimen anterior se inició el 9/12/2002 y continuó hasta el 17/12/2002.

Tabla 9: Régimen de dosificación de Hylase

Fecha	Dosis de Hylase (Producto Hylase Dessau 1.500 UI, de RIEMSER Arzneimittel AG), Inyección intravenosa
9/12/2002	4.500 UI
10/12/2002	6.000 UI
11/12/2002	7.500 UI
12/12/2002	9.000 UI
13/12/2002	10.500 UI
14/12/2002	12.000 UI
16/12/2002	12.000 UI
17/12/2002	13.500 UI

Medicación después de que se suspendiera el tratamiento con hialuronidasa (desde el 18/12/2002):

25

- 0,5 comprimidos al día de Beloc Zok Mite 47,5 mg.

Como resultado de la administración de hialuronidasa, el valor de presión sanguínea sistólica osciló entre 188-128 mmHg y los valores diastólicos entre 95-69 mmHg.

30

Tabla 10: Valores de RR:

Fecha	Presión Sanguínea presión sistólica/presión diastólica [mmHg]
15/1/2002	174/103
2/12/2002	153/96
3/12/2002	152/107
9/12/2002	170/98
12/12/2002	145/88
30/1/2003	128/83
13/2/2003	143/85
14/4/2003	113/69
2/8/2004	148/80

REIVINDICACIONES

1. Hialuronidasa para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión arterial.
5
2. Hialuronidasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la hipertensión arterial se selecciona del grupo que consiste en hipertensión endocrina, hipertensión esencial, hipertensión arteriosclerótica, hipertensión cardiovascular, hipertensión renal, hipertensión lábil, hipertensión neurogénica, hipertensión paroxística, hipertensión portal, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria.
10
3. Hialuronidasa para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la hialuronidasa es para su uso en un paciente humano o animal.
4. Hialuronidasa para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la hialuronidasa se administra a través del tracto digestivo o por vía parenteral.
15
5. Hialuronidasa para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se administran al menos 3.000 UI de hialuronidasa al día.
6. Hialuronidasa para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la hialuronidasa se administra de 1 a 7 días a la semana.
20
7. Hialuronidasa para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la hialuronidasa se administra al menos 2 semanas.
25
8. Hialuronidasa para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la dosis de hialuronidasa se incrementa con el tiempo hasta que se alcance preferentemente una dosis de mantenimiento.
9. Composición que comprende hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional seleccionado entre un inhibidor del receptor alfa-adrenérgico, un inhibidor del receptor beta-adrenérgico, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un inhibidor del receptor de la angiotensina, un inhibidor de la renina, un inhibidor del canal de calcio, un agente vasodilatador y un agonista del receptor de tipo 1 de la imidazolina.
30
10. Preparación combinada que comprende hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional seleccionado entre un inhibidor del receptor alfa-adrenérgico, un inhibidor del receptor beta-adrenérgico, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un inhibidor del receptor de la angiotensina, un inhibidor de la renina, un inhibidor del canal de calcio, un agente vasodilatador y un agonista del receptor de tipo 1 de la imidazolina.
35
11. Preparación combinada que comprende hialuronidasa y al menos un antihipertensivo adicional para su uso en la prevención o el tratamiento de la hipertensión arterial; en la que la hialuronidasa y dicho al menos un antihipertensivo adicional son preferentemente para su administración simultánea o temporalmente separada.
40
12. Composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 9 o la preparación combinada de la reivindicación 10.
45
13. Composición de la reivindicación 9, la preparación combinada de la reivindicación 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 12, para su uso en la prevención o el tratamiento de la hipertensión arterial.
14. Uso de la hialuronidasa para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión arterial.
50
15. Uso de la hialuronidasa, o de la composición de la reivindicación 9, o de la preparación combinada de la reivindicación 10, o de la composición farmacéutica de la reivindicación 12, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o tratar la hipertensión arterial en un paciente.
55