

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 027**

51 Int. Cl.:

A61K 31/255 (2006.01) **A61K 31/567** (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012** **PCT/EP2012/076607**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO2013092984**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012** **E 12812987 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017** **EP 2793878**

54 Título: **Combinación del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) y un segundo agente antihipertensivo**

30 Prioridad:

21.12.2011 EP 11306735

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2017

73 Titular/es:

QUANTUM GENOMICS (25.0%)
Bâtiment L'Odyssée 2-12, chemin des Femmes
91300 Massy, FR;
INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (25.0%);
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (25.0%) y
COLLEGE DE FRANCE (25.0%)

72 Inventor/es:

LLORENS-CORTES, CATHERINE;
MARC, YANNICK;
GAO-DESLIENS, JI;
BALAVOINE, FABRICE y
SEGARD, LIONEL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 619 027 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

Combinación del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) y un segundo agente antihipertensivo

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en al menos un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable, una combinación del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I (EC 3.4.15.1) (IECAs) y antagonistas del receptor tipo I de la angiotensina II (AT1R). Dicha composición es particularmente útil para el tratamiento de la hipertensión arterial y enfermedades y condiciones relacionadas.

Antecedentes de la invención

- 15 La hipertensión es un trastorno arterial cuyas causas generalmente siguen siendo desconocidas. Los factores extrínsecos que pueden participar incluyen la obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol o ingesta de sal excesiva y el estrés. Los factores intrínsecos sugeridos que juegan un papel incluyen la retención de líquidos, actividad del sistema nervioso simpático y constricción de los vasos sanguíneos. La hipertensión arterial puede contribuir directa o indirectamente a las enfermedades del corazón, del sistema vascular periférico y cerebral, del cerebro, del ojo y del riñón. Controlar la glucemia y/o bajar la presión sanguínea (BP) son las estrategias de tratamiento principales para la prevención de las complicaciones de la diabetes, a saber, la nefropatía, retinopatía y neuropatía.

- 20 Los agentes antihipertensivos han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial y otras enfermedades y condiciones relacionadas.

- A pesar de la disponibilidad de más de 75 agentes antihipertensivos, el control de BP y sus factores concomitantes de riesgo en la población general sigue siendo difícil de controlar. De hecho, 65% de los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial no tienen su alta BP controlada (< 140/90 mmHg). Muchos pacientes requerirán más de un fármaco para lograr con éxito su nivel de BP objetivo y en muchos casos se prescriben combinaciones de dos o incluso tres fármacos. Los antihipertensivos actuales también son menos eficaces en pacientes de ascendencia africana o con diabetes melitus o insuficiencia renal en quienes la BP alta está asociada con niveles plasmáticos de renina bajos y niveles plasmáticos de arginina-vasopresina (AVP) altos. Por último, la incidencia global de hipertensión resistente a por lo menos tres fármacos antihipertensivos (incluyendo un diurético) se estima que sucede en un 15% de la población hipertensa. Por consiguiente, existe una necesidad médica de desarrollar nuevas terapias antihipertensivas con diferentes mecanismos de acción, como terapias alternativas o complementarias para mejorar más aún el control de BP y los riesgos cardiovasculares asociados en los pacientes.

- 35 Los fármacos antihipertensivos bajan la presión sanguínea BP, aunque los mecanismos de acción entre este grupo diverso varían mucho. Dentro de esta clase terapéutica, hay varios subgrupos, que comprende un gran número de fármacos, entre ellos los fármacos listados a continuación que son representativos pero no los únicos miembros de sus clases. El tratamiento de la hipertensión arterial incluye el uso de agentes diuréticos de tiazida, bloqueadores beta-adrenérgicos ("bloqueadores beta"), bloqueadores adrenérgicos alfa/beta, bloqueadores adrenérgicos inespecíficos, inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (IECAs), antagonistas de AT1R (o bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 [ARBs]), antagonistas o bloqueadores del canal del calcio (CCBs) y vasodilatadores directos.

- 40 Los diuréticos de tiazida incluyen la clorotiazida, hidroclorotiazida (o HCTZ), clortalidona, indapamida, politiazida e hidroflumetiazida. Los fármacos de esta clase bajan BP a través de varios mecanismos. Al promover la pérdida de sodio, bajan el volumen de la sangre. Al mismo tiempo, disminuye la presión de las paredes de los vasos sanguíneos, la resistencia vascular periférica. Los diuréticos tiazídicos se utilizan comúnmente como primera opción para la reducción de la hipertensión leve y comúnmente se utilizan en combinación con otros fármacos antihipertensivos. En particular, combinaciones de hidroclorotiazida y en un menos grado clortalidona, con IECAs específicos, ARBs, bloqueadores beta y otros diuréticos, son fármacos de combinación disponibles actualmente como antihipertensivos.

Es deseable identificar más combinaciones para tratar la hipertensión arterial.

- 50 Los IECAs actúan inhibiendo la producción de angiotensina II, una sustancia péptidica que actúa sobre los receptores AT1 e induce tanto la constricción de los vasos sanguíneos como la retención de sodio, que conduce a la retención de agua y aumento del volumen de la sangre. Hay muchos IECAs actualmente disponibles en el mercado, incluyendo el captopril, ramipril, quinapril, enalapril, perindopril y benazepril. La principal diferencia entre estos fármacos es su inicio y duración de acción.

Los ARBs, como el losartán, candesartán, irbesartán, telmisartán, valsartán, olmesartán y eprosartán, bloquean la acción de la angiotensina II en los receptores AT1 en vez de bloquear su producción (como los IECAs).

IECAs y ARBs tienen así como objetivo el sistema de renina-angiotensina sistémico (RAS) y más concretamente la angiotensina II, impidiendo su formación a través de la inhibición de la ACE o previniendo que la angiotensina II se una a los receptores AT1. En ambos casos, la inhibición conduce a la vasodilatación y reducción de BP.

Evidencias recientes apoyan que un RAS funcional, que controla funciones cardiovasculares y la homeostasis de fluidos corporales, también está presente en el cerebro (Llorens-Cortés C. y Mendelsohn FA. Organization and functional role of the brain angiotensin system. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2002 Septiembre; 3 Suplemento 1:S39-S48). La hiperactividad del RAS del cerebro y particularmente de la aminopeptidasa A (APA), una metaloproteasa de zinc ligada a la membrana involucrada *in vivo* en la conversión de la angiotensina II (AngII) del cerebro y a la angiotensina III (AngIII) (Zini et al., PNAS 1996) respectivamente, juega un papel fundamental en la mediación de la hipertensión en varios modelos animales de hipertensión (Marc Y. y Llorens-Cortés C. The role of the brain renin-angiotensin system in hypertension: implication for new treatment. Prog. Neurobiol.; 95(2):89-103, 7 de Julio de 2011). Varios estudios señalaron que en el cerebro, Ang III y no Ang II según lo establecido en la periferia, constituye uno de los principales péptidos efectores del RAS del cerebro en el control de BP y de liberación de AVP (Zini et al PNAS1996, Reaux et al PNAS 1999). Además, la Ang III del cerebro ejerce una acción estimulante tónica en el control de BP en animales hipertensos (Reaux et al PNAS 1999, Fournie-Zaluski et al PNAS 2004). Por lo tanto, el APA del cerebro, la enzima generadora de la Ang III en el RAS del cerebro, constituye un objetivo terapéutico relevante para el tratamiento de la hipertensión arterial y los inhibidores de APA activos centralmente representan una nueva clase de agentes antihipertensivos. Entre estos nuevos agentes antihipertensivos, uno puede citar en particular el ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) que es un profármaco del inhibidor selectivo de la aminopeptidasa A (APA) el ácido 3 amino-4-mercaptobutanossulfónico (también llamado EC33).

En ese contexto, el documento de patente de los Estados Unidos 6.340.708 revela el uso de inhibidores de la aminopeptidasa A para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, tales como EC33 y sugieren combinarlos con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

El documento de patente de los Estados Unidos 2006/135602 revela el uso del ácido 4,4'-disulfanodiilbis(sodio 3-aminobutano 1-sulfónico) para el tratamiento de la hipertensión y enfermedades relacionadas posiblemente en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas del receptor de la angiotensina.

El documento de patente de los Estados Unidos 2006/205695 revela derivados de 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfonatos) como inhibidores selectivos de la aminopeptidasa A y su uso para el tratamiento de la hipertensión arterial, posiblemente en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas del receptor de la angiotensina.

Además de mejorar el control de BP en los pacientes hipertensos tratados con el arsenal disponible de medicamentos, los estudios epidemiológicos apoyan la necesidad de desarrollar nuevas clases de fármacos antihipertensivos como el ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) y nuevas combinaciones de fármacos que pueden interferir con los mecanismos implicados en la génesis y mantenimiento de la BP elevada en pacientes no controlados y/o resistentes, que presenten efectos secundarios reducidos en comparación con los tratamientos existentes y reduzcan los riesgos asociados de enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular o disfunción renal.

Compendio de la invención

Los inventores han identificado una combinación muy prometedora de fármacos que permiten un efecto hipotensor significativo. Más concretamente, este efecto hipotensor significativo ocurre pronto después de la administración oral concomitante de ambos agentes antihipertensivos (en particular, menos de dos horas) y se mantiene de manera satisfactoria.

En una forma de realización, la invención presente se refiere a una composición farmacéutica, que comprende en al menos un vehículo o soporte farmacéuticamente aceptable una combinación del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en IECAs y ARBs específicos como se define en la reivindicación 1.

Dicha composición es particularmente útil para el tratamiento de la hipertensión arterial o enfermedades relacionadas directa o indirectamente con ella.

Según otra forma de realización de la invención presente, se revela un método para el tratamiento de la hipertensión arterial y enfermedades indirectamente o directamente relacionadas con ella. El método y el uso de la invención comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende, en al menos un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable, una combinación de

5 ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en IECAs y ARBs específicos como se define en la reivindicación 1.

Descripción de la invención

Los IECAs específicos se seleccionan del grupo que consiste de enalapril, captopril, ramipril, y quinapril. Más

10 específicamente, el IECA es el enalapril.

Los ARBs se seleccionan del grupo que consiste de losartán, candesartán, valsartán y olmesartán. Más específicamente, el ARB es el valsartán.

El ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) es un dímero del inhibidor selectivo de la aminopeptidasa A (APA) el ácido 3-amino 4-mercaptobutanossulfónico (también llamado EC33), generado mediante

15 la creación de un enlace disulfuro entre los grupos tiol de dos moléculas del ácido 3-amino 4-mercaptobutanossulfónico. La dimerización produce una molécula más dispuesta a cruzar las barreras gastro-intestinal y hematoencefálica como un profármaco. El ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) (también llamado RB150) ha demostrado ser un eficiente agente antihipertensivo, como se describe en Fournie-Zaluski *et al* PNAS 2004 y Bodineau *et al.* en Hypertension 2008 51, 1318-1325.

El ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) y el uso del mismo como agente antihipertensivo ha sido revelado en la solicitud del documento de patente internacional WO2004/007441.

20

Puede utilizarse también una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De hecho, los compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionaron o desde los que fueron precipitados o cristalizados. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con

25 agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) están dentro del alcance de la invención presente. Los compuestos orgánicos pueden existir en más de una forma cristalina. Por ejemplo, la forma cristalina puede variar de solvato a solvato. Por lo tanto, todas las formas cristalinas del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o sus solvatos farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la invención presente.

También se apreciará por la persona experta en la técnica que el ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) también puede ser utilizado en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos así como sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más concretos de sales de ácido adecuadas incluyen con el ácido

30 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteárico, tánico etc. Otros ácidos como el oxálico, mientras que no en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la

35 obtención de los compuestos de la invención presente y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más concretos de sales básicas adecuadas incluyen de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína. Las referencias en adelante al ácido (3S, 3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) incluyen la forma ácida y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

40

En formas de realización preferidas, las enfermedades directa o indirectamente relacionadas con la hipertensión se seleccionan del grupo que consiste de las enfermedades del corazón, sistema vascular periférico y cerebral, el cerebro, el ojo y el riñón. En particular, las enfermedades incluyen la hipertensión arterial primaria y secundaria, ictus, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, proteinuria diabética, síndrome X y glaucoma. También pueden incluir más particularmente la nefropatía,

45 retinopatía y neuropatía en pacientes diabéticos hipertensos.

50

En el contexto de la invención, el término tratamiento denota el tratamiento curativo, sintomático y preventivo. Las composiciones de la invención pueden usarse en seres humanos con hipertensión existente. Las composiciones de la invención no necesariamente curarán al paciente que tiene hipertensión, pero controlarán BP de manera satisfactoria retrasando o frenando de esta forma la progresión, o previniendo de esta forma futuras complicaciones

de la hipertensión tales como las enfermedades directas o indirectas que se mencionaron anteriormente. Esto mejorará, en consecuencia, la condición de los pacientes. Las composiciones de la invención también pueden ser administradas a aquellos que no tienen enfermedades directas o indirectas todavía, pero que normalmente podrían desarrollar o que están en mayor riesgo para desarrollar dichas enfermedades y así no desarrollarán dichas enfermedades. El tratamiento incluye también retrasar el desarrollo de enfermedades directas o indirectas en un individuo que en última instancia desarrollará dichas enfermedades o estaría en riesgo de desarrollar estas enfermedades debido a su edad, historia familiar, anormalidades genéticas o cromosómicas. Con el retraso de la aparición de las enfermedades directas o indirectas, las composiciones de la invención habrán impedido que el individuo adquiera las enfermedades durante el período en que el individuo habría normalmente desarrollado las enfermedades o habrán reducido la tasa de desarrollo de las enfermedades o a algunos de sus efectos, gracias a la administración de las composiciones de la invención hasta el momento en que el individuo en última instancia adquiera las enfermedades.

En el tratamiento de la hipertensión, las composiciones de la invención son administradas en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En un aspecto de la invención, la cantidad de ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) y el segundo agente antihipertensivo son suficientes para producir un efecto sinérgico antihipertensivo.

En una forma de realización más preferida, el segundo agente antihipertensivo es un IECA como se definió anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial o enfermedades directa o indirectamente relacionadas con ella.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen uno o más soportes o vehículos que son farmacéuticamente aceptables. Más preferiblemente, la composición está diseñada para una administración oral y el soporte farmacéuticamente aceptable o vehículo es así adecuado para una administración oral. Como ejemplos, pueden mencionarse soluciones salinas, fisiológicas, isotónicas y tamponadas, etc. compatibles con el uso farmacéutico y conocidas por personas expertas en la técnica.

La composición farmacéutica que comprende la combinación de ambos ingredientes activos, es decir, el ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo formado por IECAs y ARBs, puede ser preparada mezclando ambos ingredientes activos, ya sea todos juntos o independientemente, con un soporte, un excipiente, un aglutinante, o un diluyente fisiológicamente aceptable, etc. La composición farmacéutica de la invención es más específicamente para una administración simultánea, separada o secuencial, preferentemente para la administración simultánea, de dichos ingredientes activos.

La composición farmacéutica es entonces administrada por vía oral o no oral, por ejemplo por vía parenteral, intravenosa, cutánea, nasal, rectal o vía de entrega de aerosol a los pulmones. Si los ingredientes activos están formulados de forma independiente, las formulaciones correspondientes pueden mezclarse juntas extemporáneamente, por ejemplo utilizando un diluyente y luego se administran o se pueden administrar independientemente una de la otra, sucesiva o secuencialmente.

Preferiblemente, la composición de la invención es administrada por vía oral.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formulaciones, tales como gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas de gelatina, jarabes, emulsiones y suspensiones y también formas utilizadas para la administración no oral, por ejemplo inyecciones, aerosoles o supositorios.

Las formas farmacéuticas pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas.

La preparación de una forma farmacéutica sólida administrada por vía oral se realizará por el siguiente proceso: se añaden un excipiente (por ejemplo lactosa, sacarosa, almidón, manitol, etc.), un desintegrante (por ejemplo el carbonato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, etc.), un aglutinante (por ejemplo almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etc.) y un lubricante (por ejemplo talco, estearato de magnesio, etc.), por ejemplo, al(los) ingrediente(s) activo(s) y la mezcla obtenida entonces se comprime. Si es necesario, el comprimido se puede recubrir mediante las técnicas conocidas, para enmascarar el gusto (por ejemplo con cacao en polvo, menta, etc.) o para permitir la disolución entérica o liberación prolongada de los ingredientes activos. Se pueden añadir colorantes farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas, tales como comprimidos, polvos, sobres y cápsulas de gelatina pueden ser utilizadas para la administración oral.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las soluciones acuosas pueden obtenerse disolviendo el(los) ingrediente(s) activo(s) en el agua, seguido por la adición de saborizantes, colorantes, estabilizadores y espesantes, si es necesario. Para mejorar la solubilidad, es posible añadir etanol, propilenglicol u otros disolventes no acuosos farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden obtenerse por la dispersión del(los) ingrediente(s) activo(s) finamente dividido(s) en agua con un producto viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio.

Las formas farmacéuticas para inyección pueden obtenerse, por ejemplo, por el siguiente proceso. El (los) ingrediente(s) activo(s) es(son) disuelto(s), suspendido(s) o emulsionado(s) en un medio acuoso (agua destilada por ejemplo, solución salina fisiológica, solución de Ringer, etc.) o en un medio oleoso (por ejemplo un aceite vegetal, tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, etc., o propilenglicol), con un dispersante, un agente conservante, agente de isotonicidad y también otros aditivos, tales como, si se desea, un agente solubilizante o un estabilizador.

Una forma farmacéutica para uso externo puede obtenerse a partir de una composición sólida, semisólida o líquida que contiene los ingredientes activos. Por ejemplo, para obtener una forma sólida, se tratan los ingredientes activos, solos o en mezclas, con los excipientes y un espesante para convertirlos en polvo. Las composiciones farmacéuticas líquidas se preparan sustancialmente de la misma forma que las formulaciones para la inyección, como se indicó anteriormente. Las formas farmacéuticas semisólidas están preferiblemente en forma de gel acuosa u oleosa o en forma de pomada. Estas composiciones pueden contener opcionalmente un regulador de pH y también otros aditivos.

Una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, una dosis eficaz) de una composición o de los ingredientes activos de la invención es determinada por un experto en la materia. Más específicamente, una cantidad eficaz es una cantidad que permita disminuir y mantener la BP de manera que se controle la BP, en particular el objetivo de BP de <140/90 mmHg que se recomienda. Más preferiblemente, las cantidades del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) y el segundo agente antihipertensivo son suficientes para producir un efecto sinérgico antihipertensivo. Las composiciones de la invención pueden ser administradas al menos una vez por semana, pero también una vez cada día o cada 2, 3, 4, 5 o 6 días.

Además, se apreciará que la cantidad de los ingredientes activos de la invención presente requerida para su uso en el tratamiento variará según la naturaleza de la afección a tratar y la edad y la condición del sujeto y en última instancia estará a criterio del médico de cabecera o veterinario. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto normalmente estarán en el intervalo de 0,02-5000 mg por día o días alternos, preferiblemente de 1-1500 mg por día o días alternos, del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico). Con respecto al segundo agente antihipertensivo, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto tendrán en cuenta las dosis recomendadas del mismo. La dosis deseada convenientemente se puede presentar como una sola dosis o como una dosis dividida administrada a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub dosis al día o días alternos. Las composiciones según la presente invención pueden contener entre 0,1-99% de cada ingrediente activo, convenientemente de 30-95% para los comprimidos y cápsulas y de 3-50% para las preparaciones líquidas.

Las proporciones relativas de ambos ingredientes activos pueden variar según la condición del sujeto y también según el segundo ingrediente activo seleccionado. Por ejemplo, la relación en peso del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) en relación con enalapril puede variar entre 10/1 y 300/1 y preferiblemente de 25/1 a 200/1. La relación en peso del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) en relación con valsartán puede variar entre 5/1 y 500/1 y preferiblemente 10/1 y 200/1. La frecuencia de la administración de los ingredientes activos de la invención es preferentemente entre una y dos administraciones al día o en días alternos.

Según la invención, un sujeto puede ser un ser humano o un animal.

El objetivo de la invención presente también es proponer un método o una composición como se definió anteriormente donde se administren concomitantemente ambos ingredientes activos. La presente invención se refiere a un método o una composición como se definió anteriormente de tratamiento mediante la administración concomitante de cantidades eficaces del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo formado por IECAs y ARBs y también kits para permitir esta administración concomitante.

La presente invención también se refiere a los kits que son adecuados para el tratamiento de los métodos descritos anteriormente. Estos kits comprenden una composición que contiene el ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda composición

que contiene un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en IECAs y ARBs específicos, como se definió anteriormente, para una administración simultánea, separada o secuencial, preferiblemente para la administración simultánea.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un envase, paquete o dispensador junto con las instrucciones para la administración.

10 El término "administración conjunta" significa la administración simultánea, separada o secuencial de ambos ingredientes activos al mismo sujeto o paciente, en un período que puede ser de hasta 2 horas o incluso de hasta 6 horas. Por ejemplo, el término administración conjunta incluye (1) la administración simultánea de los dos ingredientes activos, (2) la administración del primero seguida 2 horas más adelante por la administración del segundo ingrediente activo, (3) la administración del primero seguida 6 horas más adelante por la administración del segundo ingrediente activo.

Según una forma de realización preferida, ambos ingredientes activos son simultáneamente administrados conjuntamente.

Descripción de las figuras

15 Figura 1: Efectos de RB150 y enalapril administrados solos o en combinación por vía oral sobre la BP en ratas espontáneamente hipertensas conscientes (SHRs) (tratamiento agudo) - $p < 0,05$ vs RB150; * $p < 0,05$ vs enalapril; $n = 4$ para enalapril y enalapril + RB150, $n > 7$ para RB150

20 Figura 2: Cambios en el promedio de la tensión arterial (MABP) en SHR conscientes después de la administración oral de RB150 o enalapril. Cambios del pico en el promedio de la tensión arterial BP (Δ MABP en mmHg, promedio $\pm$ SEM) después de la administración oral aguda de RB150 (15-150 mg/kg) o enalapril (3 mg/kg) en SHRs conscientes ($n = 5$ a 9 para cada dosis) a diferentes tiempos después de la administración de los fármacos (B). Prueba de t de Student no pareado, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs la variación en los valores correspondientes de MABP obtenidos en SHRs tras la administración oral de solución salina.

25 Figura 3: Cambios en el promedio de la tensión arterial (MABP) en SHRs conscientes después de la administración oral de RB150 (100 mg/kg) o valsartán (1 mg/kg) administrados solos o en combinación. Cambios del pico en MABP (Δ MABP en mmHg, $\pm$ SEM) a diferentes tiempos después de la administración de los fármacos ($n = 3$ a 5 para cada dosis).

30 Figura 4: cambios en el promedio de la tensión arterial (MABP) en SHRs conscientes después de la administración oral de RB150 (100 mg/kg) o valsartán (0,3 mg/kg) administrados solos o en combinación. Cambios del pico en MABP (Δ MABP en mmHg, $\pm$ SEM) a diferentes tiempos después de la administración de los fármacos ($n = 3$ para cada dosis)

Los ejemplos a continuación de las composiciones según la invención se dan como ilustraciones no limitantes.

Ejemplos

Las cantidades se expresan en base al peso, a menos que se indique lo contrario.

35 Materiales y métodos

Ingredientes activos

RB150, el IECA, enalapril (suministrado por Merck Sharp and Dohme research Lab) y el ARB valsartán (Sigma-Aldrich), fueron disueltos en solución salina estéril y se ajustó el pH a 7,4 para la administración *in vivo*.

Animales

40 Se obtuvieron ratas macho espontáneamente hipertensas (SHRs), de 250 a 350 g de peso, de Charles River Laboratories (L'Arbresle, Francia) y los animales se mantuvieron bajo luz artificial (ciclo de 12-horas de luz/12 horas de oscuridad) con una dieta estándar normal y agua dada *ad libitum*. Los experimentos se llevaron a cabo según la normativa del cuidado y uso de animales de laboratorio del National Institute of Health.

Métodos quirúrgicos y grabación de la tensión arterial.

45 SHR machos de doce semanas fueron anestesiados con pentobarbital sódico (60 mg/kg, i.p., Centravet). Se implantaron catéteres en la arteria femoral. El catéter de la arteria femoral se pasó por debajo de la piel y se sacó por la nuca del cuello. Después de la cirugía, cada rata recibió una inyección intraperitoneal de 0,1 ml de penicilina-estreptomicina (50.000 unidades/ml; Sigma) y se dejó que se recuperaran durante al menos 24 horas antes del

experimento. Por lo general, se administraron solución salina, RB150 (100 mg/kg) o enalapril (1 mg/kg) o valsartán (0,3 mg/kg) por vía oral (300 µl) a las ratas conscientes, sin restricciones. Por ejemplo, para preparar la solución por vía oral de RB150 más enalapril, primero se diluyeron RB150 y enalapril a 15 mg/ml y 6 mg/ml respectivamente en solución salina estéril. A continuación, para una rata que pesara 300 g, se mezclaron 0,05 ml de enalapril (6 mg/ml) con 2 ml de RB150 (15 mg/ml) y se administró 2 ml de la solución final por vía oral por sonda nasogástrica a la SHR. Después del tratamiento, se monitorizaron continuamente durante 6 horas la media de la tensión arterial (MABP) y la frecuencia cardíaca (FC) el primer día del experimento. Otra grabación de 1 hora se realizó 24 horas después de la administración de los fármacos. Cada experimento fue monitorizado mediante el uso de un transductor de tensión COBE CDX III (Phymep, París, Francia) conectado al sistema de MacLab (Phymep) que consiste en una unidad de hardware de MacLab y software de gráfico ejecutando en un ordenador Macintosh. MABP y HR se calcularon por la señal de BP.

Estadísticas y análisis de datos

Después de la administración oral de RB150 MABP y HR se analizaron con el *t* test de Student pareado o no pareado. Se realizó un análisis bidireccional factorial de varianza (ANOVA) para probar la interacción del tiempo y el tratamiento en las diferentes variables de Δ MABP. Los grupos tratados y el grupo de solución salina dentro de cada tratamiento fueron comparados en cada momento por una prueba factorial de ANOVA de 1 vía y prueba PLSD de Fisher. Las diferencias se consideraron significativas si el valor de *p* fue < 0,05.

Resultados

Efectos de la administración oral aguda concomitante de RB150 y enalapril en BP y HR en SHRs en movimiento libre.

La administración oral concomitante de RB150 (100 mg/kg) y enalapril (1 mg/kg) disminuyó significativamente y marcadamente MABP (Figura 1) sin alterar significativamente HR (no mostrado) en la SHR consciente. La disminución de la BP (-24±2,9 mmHg) ya es significativa una hora después de la administración (Figura 1). Se observó una disminución máxima en la MABP (-42±3,6 mmHg) 6 horas después de la administración. Para cada tiempo, el efecto antihipertensivo inducido por la combinación de RB150 (100 mg/kg, po) y enalapril (1 mg/kg, po) fue significativamente diferente de los efectos antihipertensivos de cada compuesto administrado solo. Esto fue particularmente ilustrado una hora después de la administración. De hecho, incluso dosis más altas de RB150 (por ejemplo, de 150 mg/kg po) o enalapril (de 3 mg/kg, po) solos no indujeron ninguna reducción significativa de la BP en SHR, 1 hora después de la administración del fármaco (Figura 2).

Efectos de la administración oral aguda concomitante de RB150 y valsartán en BP y HR en SHRs en movimiento libre.

La administración oral concomitante de RB150 (100 mg/kg) y valsartán (1 mg/kg) disminuyó marcadamente la MABP en la SHR consciente (Figura 3). Sin embargo a esta dosis de valsartán, la disminución de la BP inducida por la combinación no es significativamente diferente de la disminución de la BP inducida por cada compuesto administrado solo. Curiosamente, la administración oral concomitante de RB150 (100 mg/kg) con una dosis más baja de valsartán (por ejemplo, 0,3 mg/kg) disminuyó también marcadamente MABP en la SHR consciente (Figura 4). La disminución máxima de la BP (entre -40 y -45 mmHg) se observó entre 4 y 6 horas después de la administración. Entre 4 y 6 horas después de la administración, el efecto antihipertensivo inducido por la combinación de RB150 (100 mg/kg, po) y valsartán (0,3 mg/kg) fue diferente de los efectos antihipertensivos de cada compuesto administrado solo. Esto fue particularmente ilustrado 4 horas después de la administración. Esto sugiere que la combinación de RB150 con valsartán podría mejorar el control de la BP mientras que se disminuyen las dosis de valsartán.

Ejemplos de formulación:

La siguiente composición farmacéutica que combina el ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) y enalapril en una proporción de 50/1 en peso se puede preparar para la preparación de las unidades terapéuticas. La composición farmacéutica puede ser acondicionada en frascos de vidrio. El polvo se reconstituye extemporáneamente antes de su uso oral con 100 ml de agua.

Componentes	Proporción 50: 1
RB150	125,00 mg
Enalapril	2,50 mg

Componentes	Proporción 50: 1
Lactosa anhidra	202,70 mg
Estearato de magnesio	3,38 mg
Sílice, tipo dental	6,76 mg
Total por frasco	340,34 mg

5 La composición farmacéutica se puede preparar como sigue: RB150 y sílice se tamizan con una criba de 800 µm y después se mezclan usando una bolsa X (o de material equivalente) durante 5 minutos a 3 rpm. Después se añaden el maleato de enalapril y la lactosa anhidra, y la mezcla se continúa durante 10 minutos a 3 rpm con inversión de la rotación después de 5 minutos. Se añade el estearato de magnesio y la mezcla se lleva a cabo durante 2 minutos a 3 rpm. Los frascos se llenan con una cantidad calculada de mezcla final para obtener frascos de 125 mg de RB150 y 2,5 mg de enalapril.

Pueden prepararse el mismo tipo de composiciones farmacéuticas que comprendan RB150 y valsartán.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, en al menos un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable, una combinación del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en los inhibidores de la enzima que convierte a la angiotensina seleccionados del enalapril, captopril, ramipril y quinapril y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II seleccionados del losartán, candesartan, valsartan y olmesartán.
5
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la enzima que convierte a la angiotensina es el enalapril.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor tipo 1 de la angiotensina II es el valsartán.
10
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor tipo 1 de la angiotensina II es el losartán.
5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable es conveniente para una administración oral.
15
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde la relación de peso del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) en relación al enalapril oscila entre 25/1 y 300/1 y preferiblemente es de 50/1 a 200/1.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde la relación de peso del ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) en relación al valsartán oscila entre 5/1 y 500/1 y preferiblemente es de 10/1 a 200/1.
20
8. La composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en el tratamiento de la hipertensión arterial o enfermedades directamente o indirectamente relacionadas, especialmente la insuficiencia cardíaca.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 6 o 7, en donde se administran conjuntamente ambos ingredientes activos, preferiblemente se administran conjuntamente simultáneamente.
25
10. Un kit que comprende una composición que contiene el ácido (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(3-aminobutano 1-sulfónico) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda composición que contiene un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en los inhibidores de la enzima que convierte a la angiotensina seleccionados del enalapril, captopril, ramipril y quinapril y antagonistas del receptor tipo I de la angiotensina II seleccionados del losartán, candesartan, valsartan y olmesartán, para una administración simultánea, separada o secuencial, preferiblemente para la administración simultánea.
30

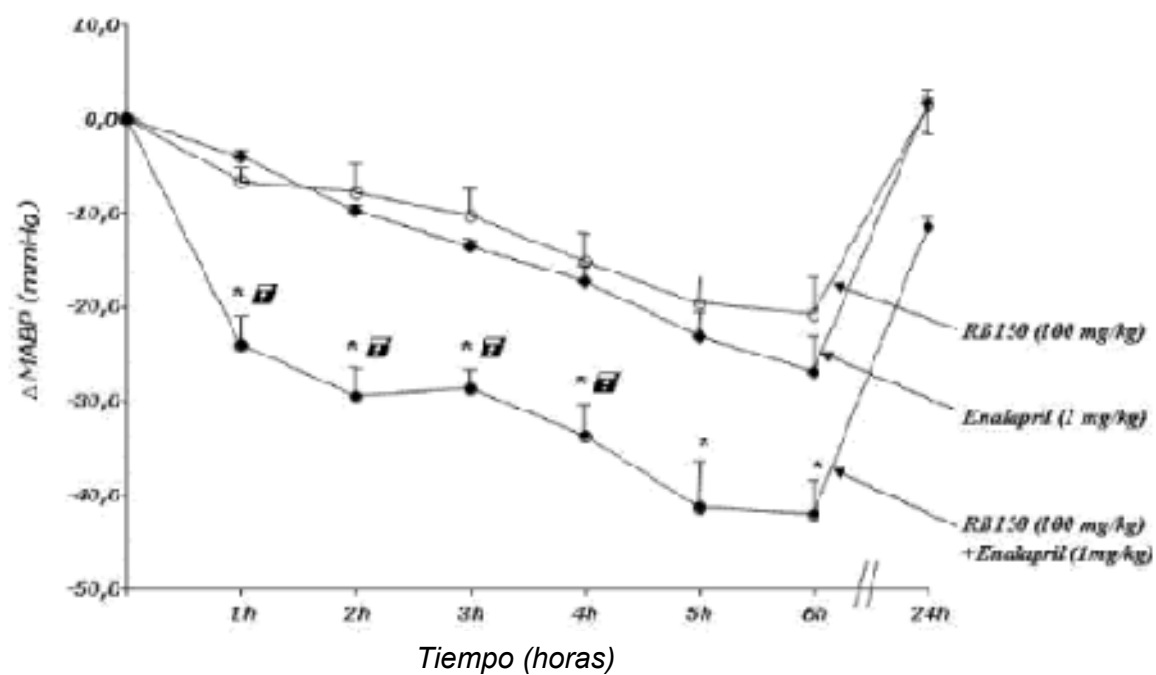


FIGURA 1

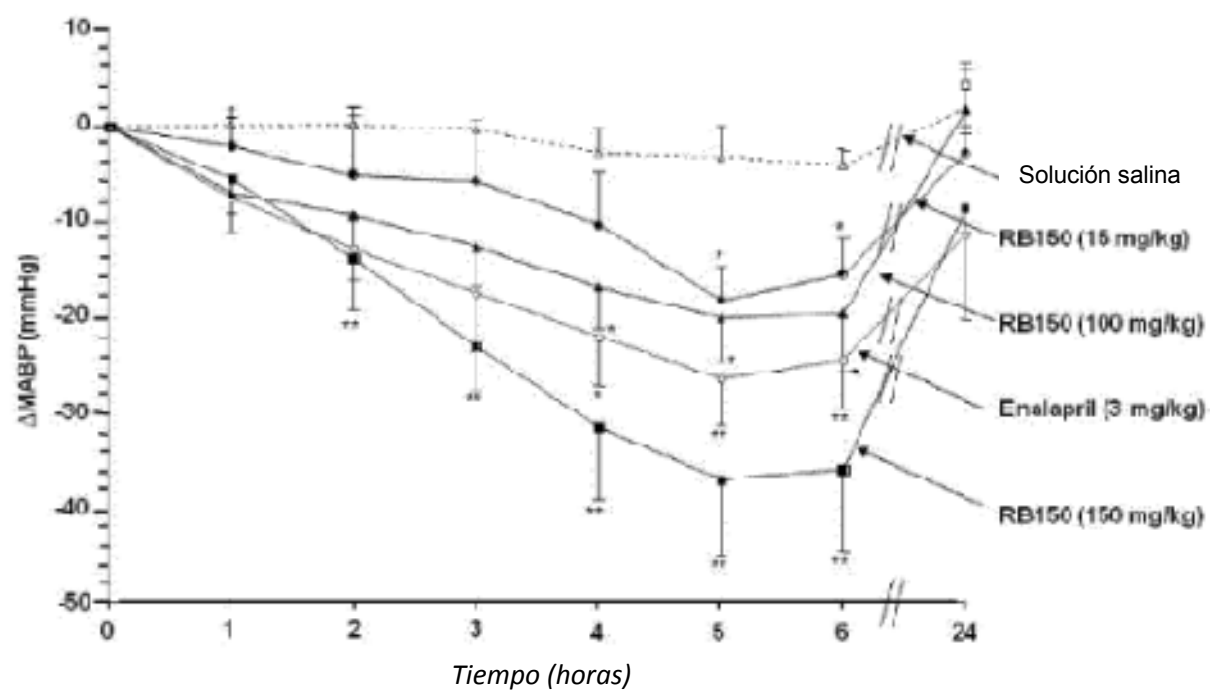


FIGURA 2

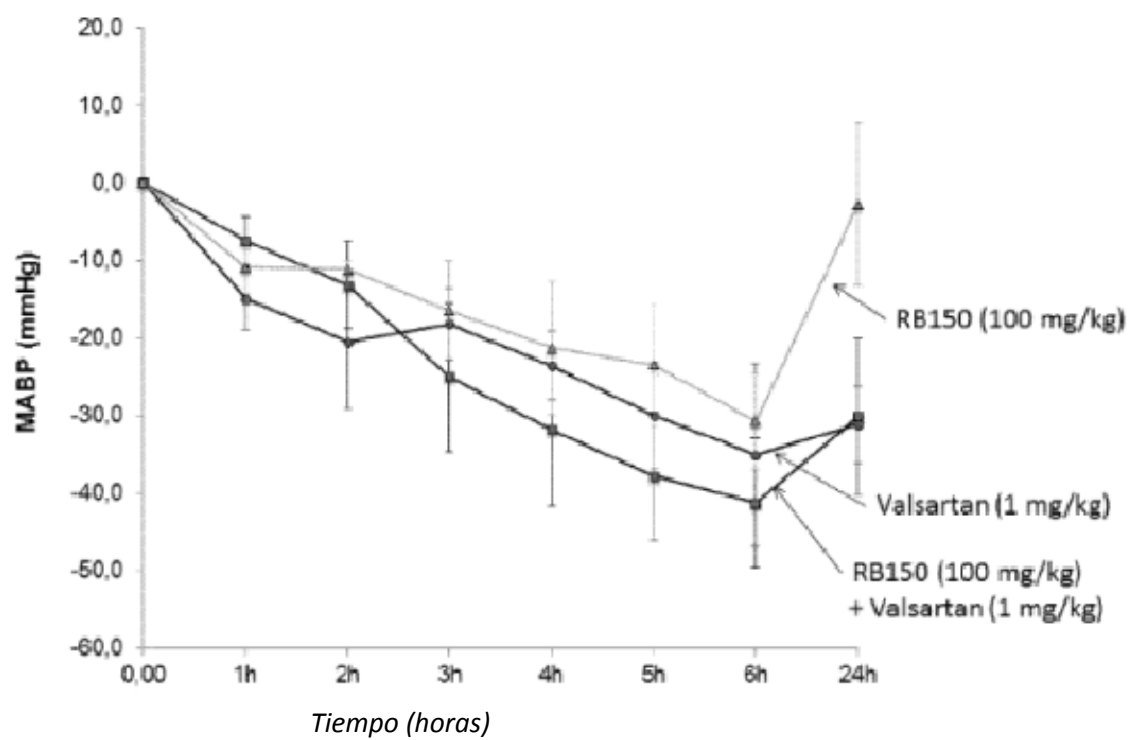


FIGURA 3

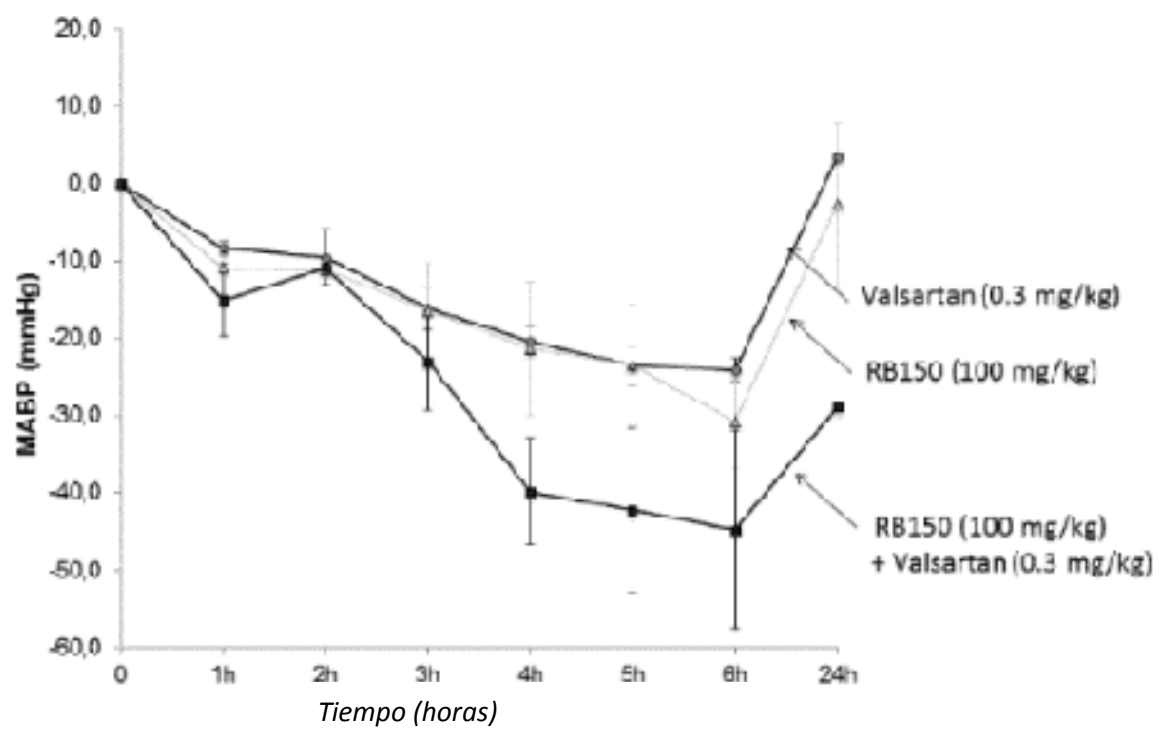


FIGURA 4