

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 943**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5585** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 31/401** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**C07D 307/93** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2004 PCT/JP2004/006412**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2017 WO04098611**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2004 E 04731475 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 1627638**

54 Título: **Beraprost y un inhibidor del sistema renina-angiotensina para usar en el tratamiento de enfermedades renales**

30 Prioridad:

**09.05.2003 JP 2003131664**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.10.2017**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)  
2-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**KURUMATANI, HAJIMU y  
TAMURA, MITSUTAKA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 636 943 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

Beraprost y un inhibidor del sistema renina-angiotensina para usar en el tratamiento de enfermedades renales

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a un producto farmacéutico para la terapia o profilaxis de las enfermedades renales. Más particularmente, la presente invención se refiere a un agente para mejorar el efecto terapéutico o profiláctico contra enfermedades renales mediante la administración de un inhibidor del sistema renina-angiotensina.

**Antecedentes de la técnica**

- 10 En los últimos años, el número de pacientes que sufren de nefropatía tiende a aumentar. Las razones para ello son el cambio en el entorno de vida, el envejecimiento y el aumento en el número de pacientes que sufren de nefropatía diabética acompañado del aumento en el número de pacientes que sufren de diabetes mellitus. El número de pacientes cuya función renal disminuye para llegar a la insuficiencia renal por lo que la diálisis es inevitable está aumentando año tras año. El tratamiento de diálisis requiere que el paciente vaya a un hospital dos o tres veces a la semana. Además, el tratamiento de diálisis tiene una serie de problemas, incluyendo el trastorno en la producción y maduración de los eritrocitos; aparición de complicaciones debidas a la acumulación de aluminio o de  $\beta_2$ -microglobulina, que acompañan al tratamiento de diálisis a largo plazo; y el aumento de cambios patológicos en el sistema cardiovascular. Especialmente, en casos donde la enfermedad primaria es la diabetes mellitus, la tasa de supervivencia después de 5 años a partir del inicio del tratamiento de diálisis es tan baja como aproximadamente un 50%. Por lo tanto, un fármaco que suprima el progreso de las enfermedades renales con el fin de ampliar la duración hasta la diálisis está fuertemente en demanda.

- 20 Para suprimir el progreso de las enfermedades renales, se realizan generalmente terapias antihipertensivas, además de las terapias dietéticas tales como las dietas bajas en proteínas. Además, en el caso de la glomerulonefritis, se administran fármacos esteroides o inmunosupresores para suprimir la reacción inflamatoria, y en el caso de la nefritis diabética, se administran insulina o agentes antidiabéticos orales para alcanzar un control estricto de la glucosa en sangre.

- 25 Para los pacientes que han llegado a la insuficiencia renal, se administran fármacos para suprimir el aumento de electrolitos en la sangre, y se prescriben dietas bajas en proteínas, además de los tratamientos antihipertensivos. Además, en casos en los que la anemia renal es complicada, se administra eritropoyetina. Aún más, para ralentizar la progresión o para mejorar la uremia, pueden usarse en algunos casos preparaciones orales adsorbentes.

- 30 Sin embargo, a pesar de estas terapias, la progresión de la insuficiencia renal no puede ser bien prevenida en la actualidad.

- 35 Dado que las enfermedades renales tales como la nefritis, nefropatía diabética e insuficiencia renal a menudo acompañan a la hipertensión, y puesto que se cree que la hipertensión es uno de los factores que agravan las enfermedades renales, se administran fármacos antihipertensivos con el fin de suprimir el progreso de las enfermedades renales. Entre los fármacos antihipertensivos, los inhibidores del sistema renina-angiotensina están especialmente llamando la atención. La angiotensina II que tiene una gran actividad vasopresora se genera a partir de la angiotensina I por la enzima que convierte a la angiotensina (ACE). Por lo tanto, las sustancias que inhiben la ACE tienen actividades antihipertensivas y se utilizan ampliamente como fármacos antihipertensivos. Sin embargo, se sabe que los inhibidores de la ACE comúnmente tienen efectos secundarios tales como la tos seca. Otro tipo de inhibidores del sistema renina-angiotensina incluyen los antagonistas del receptor de la angiotensina II. Se sabe que el receptor de la angiotensina II incluye dos subtipos, AT1 y AT2. Los antagonistas del receptor AT1 han sido ampliamente utilizados como fármacos antihipertensivos que tienen menos efectos secundarios que los de los inhibidores de la ACE.

- 45 Se ha informado de que los inhibidores de la ACE y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II suprimen el progreso de la nefritis glomerular crónica y nefropatía diabética en modelos animales y en seres humanos (Am J Med 1995 Noviembre; 99(5): 497-504, Diabetologia 1996 Mayo; 39(5): 587-93, N Engl J Med 2001 Septiembre 20; 345(12): 861-9, J Hypertens 1993 Septiembre; 11(9): 969-75). Además, se piensa que los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de la angiotensina II también tienen actividades protectoras renales que no están relacionadas con las actividades antihipertensivas. Por ejemplo, el efecto de suprimir el progreso de la nefropatía diabética por el irbesartan fue superior al alcanzado en los casos en que la presión sanguínea se controló mediante un antagonista del calcio (N Engl J Med 2001 Septiembre 20; 345(12): 851-60). Por lo tanto, en particular para los pacientes que sufren de nefropatía diabética, los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de la angiotensina II son ampliamente utilizados incluso si la presión arterial está dentro del rango normal.

- 55 Por lo tanto, la utilidad de los inhibidores del sistema renina-angiotensina, tales como los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de la angiotensina II contra las enfermedades renales está clínicamente bien reconocida.

5 Sin embargo, se ha mostrado que los efectos de la supresión del progreso de enfermedades renales por inhibidores de la ACE y antagonistas del receptor de la angiotensina II son limitados. Por ejemplo, en un ensayo clínico de losartan, que es un antagonista del receptor de la angiotensina II representativo, en pacientes que sufrían de nefropatía diabética, se demostró que el tiempo de duplicación de la creatinina, la tasa de casos en los que se hizo necesaria la diálisis, y el riesgo complicado de la muerte disminuyeron. Sin embargo, la tasa de disminución del riesgo fue sólo de 16,1% (N Engl J Med 2001 Septiembre 20; 345(12): 861-9). El hecho de que el grado de supresión no fuera suficiente es evidente por el hecho de que el número de nuevos pacientes que requieren recibir diálisis es superior a 30.000 en Japón y continua aumentando año tras año, a pesar del hecho de que los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de la angiotensina II son ampliamente utilizados como fármacos antihipertensivos.

10 Se ha informado de que el iloprost, un derivado de la prostaglandina I, disminuyó la proteína urinaria en un modelo de nefritis inducida por anti-Thy 1, que es un modelo de nefritis glomerular (Am J Pathol 1993 Febrero; 142(2): 441-50). Además, el beraprost sódico, un derivado de la prostaglandina I, disminuye la proteína urinaria en el modelo de nefritis glomerular en ratas (Kidney Int 1998 Mayo; 53 (5): 1314-1320) y en pacientes que sufren de nefropatía diabética (Nephron 2002 Diciembre; 92(4): 788-96). Aún más, se ha informado de que el cicaprost suprimió la nefritis diabética inducida por la estreptozotocina en ratas (J Hypertens Suppl 1993 Diciembre; 11 Suppl 5: S208-9) y la disfunción renal inducida por uninefrectomía y por la carga alta de sodio y de proteína (Am J Hypertens 1997 10: 209-16).

15 El documento de patente internacional WO 00/67748 (documento de patente europea EP1106176 A1) divulga que los derivados de m-fenileno PGI<sub>2</sub> incluyendo el beraprost sódico son eficaces en la terapia de la insuficiencia renal. El documento de patente internacional WO 99/13880 (documento de patente europea EP1016408 A1) describe que los derivados de m-fenileno PGI<sub>2</sub> incluyendo el beraprost sódico son eficaces en la nefritis, nefritis glomerular y nefropatía diabética. El documento de patente internacional WO 02/080929 divulga que los derivados de m-fenileno PGI<sub>2</sub> incluyendo el beraprost sódico son eficaces en la nefritis intersticial.

20 Sin embargo, estas referencias solamente describen el efecto de los derivados de la prostaglandina I contra el progreso de la nefropatía cuando se administran de forma individual, y las referencias están totalmente calladas acerca de la combinación de un derivado de la prostaglandina I y un inhibidor del sistema renina-angiotensina.

25 Se ha descrito una nueva composición que contiene el ácido inter-fenileno-9-tia-11-oxo-12-azaprostanoico que es un compuesto nuevo de tipo ácido prostanoico, con una estructura especial diferente de la forma nativa, y un inhibidor de la enzima que convierte a la angiotensina. Esta referencia divulga que estos compuestos tienen actividades vasodilatadoras muy fuertes para los vasos sanguíneos renales. Sin embargo, el compuesto divulgado en esta bibliografía de patentes es diferente de las prostaglandinas, y la bibliografía de patentes está totalmente callada sobre si el compuesto potencia el efecto supresor de los inhibidores del sistema renina-angiotensina contra las enfermedades renales (Solicitud de Patente Japonesa Abierta (Kokai) N°. 60-23.324).

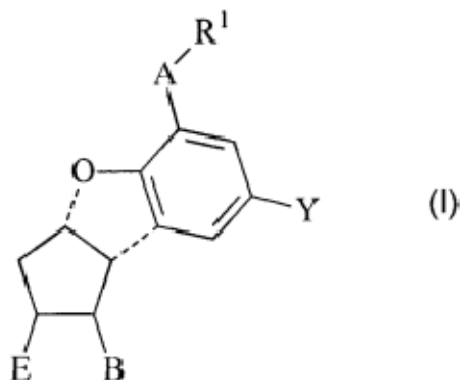
30 Además, el cicaprost, un derivado de la prostaglandina I, y el fosinopril, un inhibidor de la ACE, se administraron en combinación en el modelo de diabetes mellitus en ratas, y se evaluó la progresión de la nefropatía diabética (Am J Hypertens 1997 10: 202-208). En esta referencia, se describe que cuando cada fármaco se administró por separado, los parámetros de la función renal tales como la proteína urinaria fueron menos graves y el daño al tejido renal fue más ligero que en el grupo de control, pero en los casos en que ambos fármacos se administraron en combinación, el efecto no fue más que el alcanzado en los casos en que cada fármaco se administró de forma individual, por lo que no se observó ningún efecto sinérgico.

### Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente para mejorar el efecto terapéutico o profiláctico de la administración de un inhibidor del sistema renina-angiotensina en las enfermedades renales.

45 Los presentes inventores descubrieron que un derivado específico de la prostaglandina I, es decir el beraprost, mejora significativamente y característicamente el efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina de suprimir la progresión de la enfermedad renal, completando así la presente invención.

50 Es decir, la presente invención proporciona un agente para la mejora del efecto terapéutico o profiláctico de la administración de un inhibidor(es) del sistema renina-angiotensina en una(s) enfermedad(es) renal(es), que comprende como ingrediente eficaz un derivado de prostaglandina I que es el beraprost o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la Fórmula (I):



[en donde R<sup>1</sup> es

COOR<sup>2</sup>, en donde R<sup>2</sup> es

hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,

5 A es

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>'',

en donde m es 3,

Y es hidrógeno,

B es -X-C(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup>, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno,

10 X es

-CH=CH,

R<sup>12</sup> es

-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>-C≡C-R<sup>17</sup>, en donde u es 3, C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> es

un alquileo ramificado, y R<sup>17</sup> es metilo

15 E es OH,

la fórmula incluye isómeros d, isómeros l y compuestos racémicos] y en donde dicho inhibidor del sistema renina-angiotensina se selecciona del grupo que consiste en el maleato de enalapril, lisinopril, perindopril erbumina, losartán, candesartán cilexetil, telmisartán, y candesartán.

La presente invención está definida por las reivindicaciones.

20 La presente invención proporciona también un agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad renal, que comprende como ingredientes eficaces el agente potenciador descrito anteriormente según la presente invención y un inhibidor del sistema renina-angiotensina definido anteriormente.

La presente invención proporciona además un kit para la terapia o profilaxis de las enfermedades renales, que comprende por separado el agente potenciador anteriormente descrito según la presente invención, y un fármaco que contiene como ingrediente eficaz un inhibidor del sistema renina-angiotensina, en donde el kit es para la administración del agente potenciador y el inhibidor del sistema renina-angiotensina al mismo tiempo o en momentos diferentes. La presente invención proporciona además un método para mejorar el efecto terapéutico o profiláctico del inhibidor del sistema renina-angiotensina en la enfermedad renal, que comprende administrar el agente potenciador anteriormente descrito según la presente invención, a un paciente al que (un) inhibidor(es) del sistema renina-angiotensina está(n) siendo administrado(s). La presente invención también proporciona el uso de un método para tratar o prevenir una enfermedad renal, que comprende administrar el agente anteriormente descrito terapéutico o profiláctico para enfermedades renales según la presente invención, o los fármacos contenidos en el kit descrito anteriormente de agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades renales según la presente invención. La presente invención proporciona además el uso del derivado de la prostaglandina I representado por la fórmula (I) anteriormente descrita, para la producción de un agente para potenciar el efecto terapéutico o profiláctico de la administración de un inhibidor del sistema renina-angiotensina en las enfermedades renales.

5 Se demostró que el excelente efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina para suprimir la progresión de las enfermedades renales se ve reforzado por la presente invención. Por lo tanto, las dosis de los fármacos necesarios para la obtención de los efectos prescritos pueden disminuirse, de modo que los efectos secundarios de ambos fármacos pueden disminuir y puede mejorarse el cumplimiento en la toma de estos fármacos. Además, las enfermedades renales para las que los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina convencionales no son suficientes pueden ser tratadas con eficacia y seguridad.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 muestra los efectos farmacológicos de la composición de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos de la presente invención en el modelo de insuficiencia renal inducida por la nefritis en las ratas; y

10 La figura 2 muestra los efectos farmacológicos de la composición de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos de la presente invención en el modelo de insuficiencia renal inducida por la nefritis en las ratas.

**Mejor modo de llevar a cabo la invención**

El derivado de prostaglandina I contenido como un ingrediente eficaz en el agente potenciador según la presente invención está representado por la Fórmula (I) descrita anteriormente.

15 Entre los compuestos representados por la fórmula anteriormente descrita (I), se prefiere el beraprost en donde  $R^1$  es  $COOR^2$ , en donde  $R^2$  es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,

A es  $-(CH_2)_m-$ , en donde m es 3,

Y es hidrógeno,

B es  $X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$ , en donde  $R^{11}$  y  $R^{13}$  son hidrógeno,

20 X es  $-CH=CH-$ ,

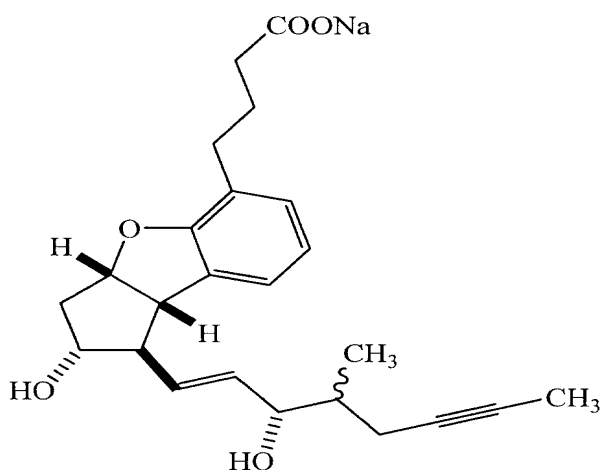
$R^{12}$  es  $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$ , en donde u es 3,  $C_uH_{2u}$  es

un alquileo ramificado, y  $R^{17}$  es metilo,

E es OH,

la fórmula incluye isómeros d, isómeros l y compuestos racémicos.

25 Los ejemplos específicos incluyen, el beraprost de la fórmula a continuación, así como sales del mismo:



30 En la presente invención, los compuestos representados por la fórmula (I) o sales de los mismos, especialmente el beraprost sódico, son estables durante mucho tiempo, y tienen alta biodisponibilidad cuando se administran por vía oral. A este respecto, se prefieren especialmente para los pacientes de enfermedades renales, especialmente en la enfermedad renal crónica, porque esos pacientes están obligados a ser administrados durante un largo periodo de tiempo.

Los derivados de prostaglandina I<sub>2</sub> de 4,8-inter-m-fenileno son conocidos en la técnica, y se pueden producir por métodos conocidos descritos en, por ejemplo, la Publicación de Patente Japonesa (Kokoku) N<sup>o</sup>. 1-53672.

Los derivados de prostaglandina I<sub>2</sub> de 4,8-inter-m-fenileno se pueden utilizar individualmente o dos o más de los derivados se pueden usar en combinación.

5 Además, los siguientes compuestos se pueden utilizar como el derivado de la prostaglandina I: iloprost, epoprostenol sódico, carbacicin, cicaprost, eptaprost, ataprost, ciprosteno, taprosteno, clinprost, nileprost, naxaprosteno, treprostnil, pimilprost, CS-570 (AsunoShinyaku, 24 de Abril, 2003), TY-11223 (AsunoShinyaku 24 de abril de 2003), TTC909 (AsunoShinyaku 24 de abril de 2003), o OP-2507 (AsunoShinyaku, 24 de Abril, 2003).

10 Por otra parte, se pueden utilizar los siguientes derivados de la prostaglandina I: KP-10614, CH-5084, SC-43350, RS-93427, U-68215, RO-23-6416, CH-169, TEI-9063, AFP-07, ciloprost, CS570, M-19791, Hoe892, R-59274, y CG4203.

15 Además, también se pueden usar el (16S)-15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-9(O)-metano-Δ6(9α)-prostaglandina I<sub>1</sub>, éster metílico de 9(O)-metano-Δ6(9α)-prostaglandina I<sub>1</sub>, éster metílico de 17(S),20-dimetil-9(O)-metano-Δ6(9α)-prostaglandina I<sub>1</sub>, derivados de 15R-isocarbaciclina descritos en la solicitud de patente japonesa abierta (Kokai) N<sup>o</sup>. 8-245498, y 15R-16-m-tolil-17,18,19,20-tetranorisocarbaciclina y el éster metílico de la misma descrito en la Solicitud de Patente japonesa N<sup>o</sup> 9-160320.

20 Además, también se pueden usar samixogrel (AsunoShinyaku 24 de abril de 2.003), BMY-42239 (AsunoShinyaku, 24 de Abril, 2003), BMY-45778 (AsunoShinyaku 24 de abril de 2003), y ONO-1301 (AsunoShinyaku, 24 de Abril, 2003), que se ha informado tienen actividades similares a la prostaglandina I<sub>2</sub>, por ejemplo, la actividad trombocítica y la actividad de vasodilatación, así como los compuestos descritos en los documentos de patente europea EP0542203, EP0548959, EP0578847, EP0558062, EP0581187, el documento de patente internacional WO9813356, la solicitud de patente japonesa abierta a inspección (Kokai) N<sup>o</sup>. 2000-191523, el documento de patente internacional WO02/088084, y el documento de patente japonesa N<sup>o</sup>. 3245864.

25 Los inhibidores del sistema renina-angiotensina que se pueden emplear en la presente invención incluyen los inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la quimasa e inhibidores de la renina. Entre estos, los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de la angiotensina II son especialmente preferidos.

Los fármacos que se aplican ampliamente para el uso clínico y en los que se ha demostrado la seguridad y eficacia en las enfermedades renales son especialmente preferidos.

30 Ejemplos concretos de los inhibidores de la ACE que pueden usarse en la presente divulgación son, pero no están restringidos a, diversos compuestos de bajo peso molecular según se indica: el maleato de enalapril, alacepril, delapril, ramipril, captopril, lisinopril, hidrocloreuro de benazepril, libenzapril, quinaprilat, hidrocloreuro de imidapril, zofenopril cálcico, fosinopril sódico, cilazapril, hidrocloreuro de temocapril, hidrocloreuro de espirapril, perindopril erbumina, hidrocloreuro de moexipril, trandolapril, omapatrilat, ceronapril hidrato, idrapril, mixanpril, moveltipril cálcico, rentiapril, utibapril, sinecor, espiraprilat, hidrocloreuro de zabicipril, E-4030 (Drug Data Report, vol. 22, p510, 2000), ceranopril, delapril, prentil, ramapril, zofenopril, sampatrilat, pentopril, libenzapril, perindoprilat, espiraprilat, BRL-36378 (N-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(etoxicarbonil)butil]-L-alanil-L-prolina), zofenoprilat arginina, fasidotril, MDL-100240 ácido (4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(acetilsulfanil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-  
35 octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico, S-21402 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina), gemopatrilat, AVE-7688 (CAS N<sup>o</sup> 473289-62-2: ácido (4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(acetilsulfanil)-3-metilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico).

45 Entre estos, se prefieren el maleato de enalapril, alacepril, delapril, ramipril, captopril, lisinopril, hidrocloreuro de benazepril, libenzapril, utibapril, sinecor, espiraprilat, hidrocloreuro de zabicipril, quinaprilat, hidrocloreuro de imidapril, zofenopril cálcico, fosinopril sódico, cilazapril, hidrocloreuro de temocapril, hidrocloreuro de espirapril, perindopril erbumina, ceronapril hidrato, hidrocloreuro de moexipril, trandolapril, idrapril, omapatrilat, pentopril, libenzapril, perindoprilat, espiraprilat, BRL-36378 (N-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-1-(etoxicarbonil)butil]-L-alanil-L-prolina), sampatrilat, zofenoprilato arginina, fasidotril, MDL-100240: ácido (4S, 7S,12bR)-7-[2(S)-(acetilsulfanil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico, S-21402 ácido (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina), gemopatrilat, AVE-7688 ácido ((4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(acetilsulfanil)-3-metilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico).

50 Especialmente, se prefieren el maleato de enalapril, alacepril, delapril, ramipril, captopril, lisinopril, hidrocloreuro de benazepril, libenzapril, quinaprilat, hidrocloreuro de imidapril, zofenopril cálcico, fosinopril sódico, cilazapril, hidrocloreuro de temocapril, hidrocloreuro de espirapril, perindopril erbumina, hidrocloreuro de moexipril, trandolapril, omapatrilat, ceronapril hidrato, utibapril, y sampatrilat.

55 Como una cuestión de rutina, las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos también pueden ser utilizadas.

Estos inhibidores de ACE son conocidos en la técnica y pueden ser producidos utilizando métodos conocidos.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II que pueden ser usados en la presente divulgación son los agentes que tienen actividad para inhibir la unión de la angiotensina II al receptor de la angiotensina II, especialmente su subtipo de receptor AT1, en la membrana celular de forma competitiva o no competitiva, a fin de atenuar la acción de la vasoconstricción y/o la acción de proliferación del músculo liso vascular, para aliviar la hipertensión.

Los compuestos que tienen acción antagonista contra el receptor de la angiotensina II utilizados en la presente divulgación pueden ser peptídicos o no peptídicos pero son preferiblemente no peptídicos. Ejemplos de los compuestos que tienen una acción antagonista contra el receptor de la angiotensina II incluyen, pero no se limitan a, los compuestos como sigue: losartán, eprosartán, candesartán cilexetilo, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán medoxomilo, EXP-3174 (Drug Data Report, vol.14, p396, 1992), zolasartán, saprisartán, elisartán potásico, ripisartán, milfasartán, forasartán, embusartán, BMS-184698 (Drug Data Report, vol.16, p449, 1994), 3-(2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il)metil-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b] piridina, BAY106734 (Drug Data Report, vol.18, p518, 1996), BIBR363 (Drug Data Report, vol.18, p139, 1996), CL329167 (2-butil-6-(1-metoxi-1-metiletil)-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]quinazolin-4(3H)-ona: Drug Data Report, vol.16, p728, 1994), E4177 ácido (3-(2'-carboxibifenil-4-ilmetil)-2-ciclopropil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina o ácido 4'-(2-ciclopropil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)bifenil-2-carboxílico: Drug Data Report, vol.14, p981, 1992), EMD73495, HN65021 (Drug Data Report, vol.16, p914, 1994), HR720 (Drug Data Report, vol.17, p147, 1995), HOE720, LRB081 (Drug Data Report, vol.16, p1002, 1994), SC52458 (Drug Data Report, vol.15, p632, 1993), SL910102, UP2696 (Drug Data Report, vol.16, p1004, 1994), YM358 monohidrato de la sal de potasio de (2,7-dietil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-5H-pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazol: Drug Data Report, vol. 15, p533, 1993), EMD66397, ME3221 (3-metoxi-2,6-dimetil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetoxi]piridina: Drug Data Report, vol. 16, p636, 1994), TAK536 ácido (2-etoxi-1-[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-ilmetil]bencimidazol-7-carboxílico: Drug Data Report, vol. 17, p435, 1995), CGP42112A (Drug Data Report, vol. 12, p794, 1990), CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579 (Drug Data Report, vol. 15, p631, 1993), LF70156, LRB057 (Drug Data Report, vol. 15, p922, 1993), LY266099, LY301875 (Drug Data Report, vol. 16, p538, 1994), PD123177 (Drug Data Report, vol. 13, p123, 1994), PD126055 (Drug Data Report, vol. 16, p543, 1994), SC51757 (Drug Data Report, vol. 16, p453, 1994), SC54629 (Drug Data Report, vol. 16, p542, 1994), U96849, UK77778, WAY126227 (Drug Data Report, vol. 15, p1024, 1993), WK1260 (Drug Data Report, vol. 15, p635, 1993), WK1492, YH1498, y YM31472 (Drug Data Report, vol. 15, p1024,1993), así como el pomisartán, olmesartán hidrato, KRH-594 sal dipotásica del ácido carboxílico (2-[[5-etil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-iliden]aminocarbonil]-1-ciclopenteno), UR-7247 ácido (3-isopropil-1-propil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-pirazol-4-carboxílico), EXP-3174 ácido (2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxílico), L-159282 (N-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)bifenil-2-sulfonil]benzamida), CL-329167, DuP-532 ácido (4-pentafluoroetil-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxílico), ICI-D8731 hidrocloreto de (2-etil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetoxi]quinolina), ICI-D6888 hidrocloreto de (2-etil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetoxi]-5,6,7,8-tetrahydroquinolina), CI-996 ácido (2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-4-[2-(trifluoroacetil)pirrol-1-il]imidazol-5-carboxílico), y, en algunos casos, sus metabolitos (tales como el candesartán). Como una cuestión de rutina, las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos también pueden ser utilizadas.

Entre estos, son preferidos el losartán, eprosartán, candesartán cilexetilo, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán medoxomilo, EXP-3174, zolasartán, saprisartán potásico, elisartán potásico, ripisartán, milfasartán, forasartán, embusartán, CL329167, E4177, ME3221, TAK536, pomisartán, olmesartán hidrato, KRH-594, UR-7247, EXP-3174, L-159282, CL-329167, DuP-532, ICI-D8731, ICI-D6888, CI-996, y en algunos casos sus metabolitos (tales como candesartán). Como una cuestión de rutina, las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos también pueden ser utilizadas.

Por otra parte, son especialmente preferidos el losartán, eprosartán, candesartán cilexetilo, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán medoxomilo, zolasartán, milfasartán, forasartán, y, en algunos casos, sus metabolitos (tales como candesartán), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no peptídicos son aproximadamente clasificados según sus estructuras en tetrazoles de bifenilo y tetrazoles no de bifenilo. Los primeros incluyen el losartán, candesartán cilexetilo y valsartán. Por otro lado, los segundos incluye eprosartán, zolasartán y telmisartán. Ambos tipos de fármacos pueden usarse preferiblemente en la presente invención como se describe en los Ejemplos.

Estos antagonistas del receptor de angiotensina II son conocidos en la técnica y pueden ser producidos utilizando métodos conocidos.

Además, los inhibidores del sistema renina-angiotensina incluyen los inhibidores de la quimasa. La quimasa es un tipo de serina proteasa. Se ha informado de que la quimasa así como la ACE tiene actividad para convertir la angiotensina I en angiotensina II que tiene actividad vasopresora, y que por lo tanto existe una posibilidad de poder utilizar los inhibidores selectivos de la quimasa como fármacos antihipertensivos. Ejemplos de inhibidores de quimasa de bajo peso molecular incluyen 3-(2-naftilcarbonilo)-5-[2-[5-[[1-fenil-1,2,3,4-tetrazolil]-5-

5 tio[metil]]furilmetiliden]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, 3-(4-clorobencenosulfonil)-1-(4-clorofenil)imidazolidina-2,4-diona, 3-(3-aliloxicarbonilmetilbencenosulfonil)-1-fenil-imidazolidina-2,4-diona y 7-[6-(6-biotinilaminocaproil)aminocaproil]amino-4-cloro-3-(2-feniletoksi)isocumarina. Se describen en la solicitud de patente japonesa abierta al público (Kokai) N° 2000-95770, los documentos de patente internacional WO98/09949, WO93-25574, documento de patente de Estados Unidos USP 5306824, y documento de patente internacional WO96-4248.

10 Como inhibidores del sistema renina-angiotensina, se prefiere usar compuestos que tengan también actividad inhibidora de la renina. La renina es una enzima proteolítica secretada a partir de células yuxtglomerulares del riñón, y convierte el angiotensinógeno en angiotensina I en el sistema renina-angiotensina. Puesto que la angiotensina I se convierte en angiotensina II, una sustancia presora fuerte, en el cuerpo se pueden utilizar sustancias inhibidoras de la renina para el tratamiento de la hipertensión. Por lo tanto, se ha indicado que existe la posibilidad de usar compuestos de bajo peso molecular que tienen actividad inhibidora de la renina como fármacos antihipertensivos. Ejemplos concretos de los compuestos de bajo peso molecular que tienen actividad inhibidora de la renina incluyen el aliskiren, remikiren, y compuestos descritos en la solicitud de patente japonesa abierta al público (Kokai) N° 5-32602, tales como (2S,3R,4S)-2-((2R)-2-(1-(4-morfolinilcarbonil)metil-N-(1-naftilmetilo)amino)carbonilmetil-4-metilpentionil)amino-1-ciclohexil-3,4-dihidroxi-6-metilheptano.

15 Los inhibidores del sistema renina-angiotensina mencionados anteriormente pueden utilizarse individualmente o dos o más inhibidores se pueden usar en combinación. Dos o más inhibidores del sistema renina-angiotensina que pertenecen a diferentes categorías también pueden ser utilizados en combinación.

20 En particular, se informó recientemente de que el progreso de las enfermedades renales se retrasó aún más cuando el inhibidor de la ACE y el antagonista del receptor de angiotensina II se administraron simultáneamente (documento de patente internacional WO97/02032). Se ha informado del uso del inhibidor del sistema renina-angiotensina para el tratamiento de las enfermedades renales (Wilkinson A, Transplantation Reviews, Grune & Stratton, Orlando, Florida, Estados Unidos, volumen 14, n°3, 1 Julio 2000, páginas 138-144). Por lo tanto, la administración del derivado de prostaglandina I según la presente invención en adición a la combinación de ambos el inhibidor de ACE y el antagonista del receptor de angiotensina II puede retrasar el progreso de las enfermedades renales con más certeza.

25 A la inversa, el administrar un inhibidor del sistema renina-angiotensina a los pacientes de enfermedades renales a los que un derivado de prostaglandina I ya se administra también es muy útil.

30 Las enfermedades renales que pueden ser prevenidas o tratadas según la presente invención incluyen la nefropatía diabética, glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, síndrome nefrótico, nefritis por lupus, nefritis intersticial, nefritis tubulointersticial aguda, nefritis tubulointersticial crónica, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica. Además, la glomerulonefritis de cambio mínimo, glomerulonefritis focal/segmentaria, glomerulonefritis difusa, glomerulonefritis proliferativa mesangial, glomerulonefritis proliferativa difusa endocapilar, glomerulonefritis semilunar, glomerulonefritis esclerosante difusa, y la nefritis IgA, que se clasifican como glomerulonefritis crónica, también pueden prevenirse o tratarse según la presente invención

35 Por otra parte, al comienzo de la administración del derivado de prostaglandina I, se muestra una actividad de supresión de la disminución de la función renal incluso cuando la enfermedad renal han alcanzado una etapa más avanzada, tal como la nefropatía diabética con proteinuria franca e insuficiencia renal en la etapa conservadora, que muestra la elevación del nivel de creatinina en suero, sobre lo que los inhibidores de renina-angiotensina no muestran suficiente efecto.

40 El efecto de la presente invención puede ser confirmado más claramente cuando se utiliza la TFG (tasa de filtración glomerular) como índice, el cual es el índice más importante de la función de filtración del riñón. La TFG puede ser evaluada mediante la medición del aclaramiento de la creatinina o de la inulina. Alternativamente, simplemente se puede estimar a partir del nivel de creatinina en la sangre mediante el uso de una fórmula de conversión.

45 La creatinina en sangre y el BUN (nitrógeno de urea en sangre) aumentan según disminuye la función renal de filtración de sustancias de bajo peso molecular, y por lo tanto el efecto de la presente invención de suprimir el daño renal también puede confirmarse claramente por el nivel de creatinina o el nivel de BUN séricos. En particular, el inverso del nivel de creatinina sérica disminuye casi linealmente con el tiempo. Por lo tanto, sobre la base de su pendiente, se puede estimar la tasa de depresión de la función renal y la estimación se practica clínicamente, por ejemplo, para evaluar el efecto de la preparación de adsorbente en la etapa de insuficiencia renal (Biomater Artif Cells Inmobilization Biotechnol. 1991;19 (1):147-66, Am J Kidney Dis. 2003 Marzo; 41(3 Suplemento 1): S35-7).

50 Estos métodos para la evaluación basados en la creatinina son apropiados para la evaluación en la etapa avanzada de las enfermedades renales en donde sucede la elevación de la creatinina, es decir, en la fase de insuficiencia renal, especialmente en la etapa conservadora.

55 En el caso de pacientes con nefropatía en una etapa anterior en la que no sucede la elevación de la creatinina o BUN en la sangre, el efecto farmacológico por lo general se puede evaluar sobre la base de la cantidad de proteína urinaria. Especialmente, en el caso de la evaluación de la nefropatía diabética, el efecto de la presente invención se



puede medir sobre la base de la microalbúmina en orina, con la que se puede detectar patosis temprana de la enfermedad.

5 La dosificación de los inhibidores del sistema renina-angiotensina en la presente invención se ajusta preferiblemente a una dosis suficiente para obtener el efecto antihipertensivo en cada paciente. Por otro lado, la dosis de los derivados de prostaglandina I es preferiblemente lo más alta posible en una medida tal que los efectos secundarios estén en niveles aceptables. Como se muestra en la presente invención, la combinación del derivado de prostaglandina I y el inhibidor del sistema renina-angiotensina muestra un efecto sinérgico para suprimir la progresión de las enfermedades renales, y por lo tanto la combinación de ellos permite el uso de dosis más pequeñas de estos fármacos para suprimir la progresión de las enfermedades renales.

10 En particular, los efectos secundarios asociados con la vasodilatación, tales como el enrojecimiento repentino de la cara, brillo, dolor de cabeza sordo, y palpitaciones, así como los efectos secundarios tales como los síntomas digestivos, incluyendo vómitos y diarrea, y dolor de mandíbula son causados cuando la dosis del derivado de la prostaglandina I se eleva. Por lo tanto, en el caso en el que esté restringido el uso de dosis altas, la dosis de los derivados de prostaglandina I se puede reducir en virtud del efecto de la presente invención.

15 Los inhibidores del sistema renina-angiotensina se administran preferiblemente a una dosis suficiente para exhibir actividad antihipertensiva. Sin embargo, el efecto sinérgico de la presente invención permite el uso de una dosis menor.

20 Por lo tanto, se espera que los efectos secundarios de los inhibidores de la ACE como la tos seca, descenso excesivo de la presión, vértigo fuerte o vértigo postural, hiperpotasemia, angioedema, hinchazón de la cara, boca o garganta, y hepatopatía puedan ser reducidos.

25 La depresión temporal de la función renal, especialmente la hiperpotasemia, observada en el comienzo de la administración de los fármacos a los pacientes con insuficiencia renal, también puede ser reducida de manera eficiente por la presente invención. Además, por la presente invención, el mareo al ponerse de pie, debido a la disminución excesiva de la presión, la hiperpotasemia, angioedema, hinchazón de la cara, boca o garganta, hepatopatía, y la depresión temporal de la función renal, conocido como los efectos secundarios de los antagonistas del receptor de angiotensina II puedan ser también reducidos eficientemente.

30 Cuando se administra oralmente a un adulto (50 kg de peso corporal), la dosis del inhibidor del sistema renina-angiotensina es de 0,01 a 1000 mg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg en términos de compuesto activo, o profármaco o sal del mismo como una sola dosis (1 unidad de composición). Es deseable administrar la dosis de una a tres veces por día.

35 La dosis del derivado de prostaglandina I, especialmente el derivado 4,8-inter-m-fenileno de prostaglandina I<sub>2</sub>, puede ser habitualmente de aproximadamente 0,01 a 5000 µg, preferiblemente de 0,1 a 500 µg, en una sola dosis (1 unidad de composición) cuando se administra a un adulto, y esta dosis se administra preferiblemente alrededor de una vez a tres veces por día. En particular, en el caso del beraprost sódico, la dosis a pacientes humanos de insuficiencia renal es preferiblemente de 0,02 a 500 µg y esta dosis se administra preferiblemente dos veces a cuatro veces por día.

40 La formulación del derivado de prostaglandina I en la presente invención se puede preparar mediante la adición de excipientes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, carbonato de calcio y sulfato de calcio; aglutinantes tales como almidones, dextrina, goma arábica, goma tragacanto, metil celulosa, gelatina, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico; agentes desintegrantes tales como almidones, polivinilpirrolidona y celulosa cristalina; lubricantes tales como estearato de magnesio y talco; agentes colorantes, agentes aromatizantes y así sucesivamente.

45 En la presente invención, el derivado de la prostaglandina I y el inhibidor del sistema de la angiotensina en la forma de formulaciones separadas se pueden administrar simultáneamente o por separado en momentos diferentes. Por conveniencia, se pueden utilizar como un kit que contiene tanto las formulaciones como un kit de preparación que contiene ambas formulaciones en combinación con un solo fármaco. En particular, las preparaciones de los derivados de la prostaglandina I y las preparaciones de los inhibidores de la angiotensina a menudo difieren en relación con su uso y por lo tanto la administración de ellos es probable que sea complicado. Por lo tanto, dichos kits pueden ser especialmente preferidos para su uso. Además, el derivado de la prostaglandina I y el inhibidor de la angiotensina se pueden administrar en forma de una cápsula que contenga gránulos de ambos fármacos.

50 Huelga decir que, dependiendo de las características de cada fármaco, la liberación de cada fármaco se puede controlar de forma individual con el fin de lograr una liberación sostenida o retardada. Especialmente, formar derivados de la prostaglandina I como una preparación de liberación sostenida conduce a resultados preferibles, debido a que tal preparación hace que sea posible aumentar la dosis del derivado de prostaglandina I con mayor seguridad.

55 El agente potenciador según la presente invención se puede administrar en varias formas de dosificación. Específicamente, cuando se administra por vía oral, la forma de dosificación puede ser cualquiera convencional,

tales como comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, soluciones, jarabes, cápsulas, píldoras y aerosoles. Preferiblemente, la forma de dosificación puede ser, comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, soluciones, jarabes y cápsulas.

5 El agente potenciador según la presente invención puede administrarse por vía parenteral en la forma de soluciones estériles o semejantes. Cloruro sódico, glucosa y cualquier otro soluto puede ser añadido a la solución, por ejemplo, en la cantidad suficiente para hacer isotónica la solución. Además para la forma de dosificación para la administración oral mencionada con anterioridad, el agente terapéutico y profiláctico de la presente invención puede prepararse en varias formas de dosificación, tales como varios tipos de inyectables y supositorios para la administración parenteral. La formulación para la administración oral y la administración parenteral puede ser llevada a cabo por los métodos convencionales ampliamente usados en el campo médico.

10 El agente potenciador según la presente invención también puede aplicarse no únicamente a seres humanos, sino también a varios animales tales como mamíferos mantenidos como mascotas

La presente invención se describirá a continuación concretamente basada en ejemplos.

### Ejemplos

#### 15 Ejemplo 1

Se administró a ratas de 9 semanas de edad WKY obtenidas de Charles River Japan, Inc., antisuero de membrana basal glomerular anti rata de conejo (NTS, diluido 10 veces, 3 ml/kg) para inducir la nefritis. Dos semanas más tarde, la orina y la sangre se recogieron, los animales se dividieron en los siguientes 6 grupos basados en el nivel de proteína en la orina y el nivel de creatinina en sangre, y se inició la medicación. En este punto de tiempo, el nivel de creatinina en la sangre ya había sido elevado, así que los animales fueron evaluados en la fase de insuficiencia renal. La evaluación de la función renal se basó en el nivel de creatinina en la sangre.

- 1) Grupo de control: se administró disolvente solo, n = 6
- 2) Grupo de BPS 100 (Ejemplo Comparativo): beraprost sódico 100 µg/kg (BID): esta dosis se administró dos veces al día, n = 6
- 25 3) Grupo de BPS 300 (Ejemplo Comparativo): beraprost sódico 300 µg/kg (BID), n = 6
- 4) Grupo de candesartán 10 (Ejemplo Comparativo): candesartán cilexetil 10 mg/kg (OAD): esta dosis se administró una vez al día, n = 6)
- 5) Grupo de candesartán 30 (Ejemplo Comparativo): candesartán cilexetil 30 mg/kg (OAD), n = 6
- 30 6) BPS 100 + grupo de candesartán 10 (la presente invención): beraprost sódico 100 µg/kg (BID) + candesartán cilexetil 10 mg/kg (OAD), n = 7

Después del inicio de la medicación, se recogió sangre en intervalos de una semana, y se midió el nivel de creatinina en sangre. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

35 Como se muestra en la Fig. 1, en el grupo de BPS 100 y en el grupo de candesartán10, no se observó casi diferencia en el efecto de supresión del progreso de la nefritis, en comparación con el grupo de control. Por otro lado, en el grupo de BPS 100 + candesartán 10 en el que se administraron ambos fármacos, el aumento en el nivel de creatinina en sangre fue casi completamente inhibido después de la administración de los fármacos. Por otro lado, incluso si se aumentó la dosis de cada fármaco (grupo de candesartán 30 y grupo de BPS300), el efecto de supresión del progreso de la nefropatía fue menor que el observada en el grupo de BPS 100 + candesartán10.

40 Por lo tanto, mediante la administración de BPS y candesartán cilexetil en dosis bajas a las que cada fármaco no suprimiría el progreso de la enfermedad renal cuando se administran de forma individual, el efecto de supresión del progreso de la insuficiencia renal fue drásticamente promovido incluso en comparación con los casos en los que cada medicamento fue administrado individualmente en una dosis más alta. Estos resultados sugieren la excelente utilidad del fármaco de combinación que contiene los dos fármacos.

45 Durante los experimentos se confirmó que no hubo ninguna posibilidad de que el aumento de la producción de prostaglandina I<sub>2</sub> endógena contribuyera al fenómeno, ya que el nivel en la orina de PGF<sub>1α</sub>, no fue cambiado por la administración de candesartán. Además, se midió el nivel de fibrinógeno en plasma, pero no se observó ninguna diferencia entre los diferentes grupos.

#### Ejemplo 2

50 Se administró a ratas de 9 semanas de edad WKY, antisuero de membrana basal glomerular anti rata de conejo para inducir la nefritis. A las dos semanas después de administrar el antisuero, los animales se dividieron en los siguientes 4 grupos y se inició la medicación.

- 1) Grupo de control: 0,5% CMC (OAD) + agua destilada (BID), n = 6
- 2) Grupo de telmisartán (Ejemplo Comparativo): telmisartán 40 mg/kg (OAD) + agua destilada (BID), n = 5
- 3) Grupo de BPS (Ejemplo Comparativo): 0,5% CMC (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 5
- 4) Grupo de telmisartán + BPS (la presente invención): telmisartán 40 mg/kg (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 6

Como se muestra en la Tabla 1, en el grupo de BPS, no se observó casi diferencia en el efecto de supresión del progreso de la insuficiencia renal en comparación con el grupo de control. En el grupo de telmisartán y el grupo de telmisartán+ BPS, se suprimió el progreso de la insuficiencia renal, y este efecto supresor fue más fuerte en el grupo de telmisartán + BPS. Por otro lado, cuando se midió de nuevo el nivel de creatinina en sangre una semana después del final de la medicación, la insuficiencia renal había progresado en el grupo de telmisartán, mientras que el nivel de creatinina en sangre de los animales en el grupo de telmisartán + BPS fue reducido a aproximadamente el mismo grado que el de los animales normales. Así, en el grupo de combinación, el nivel de creatinina en sangre se redujo en lugar de aumentar incluso después del final de la medicación. Estos resultados sugieren la excelente utilidad de la medicación combinada.

Tabla 1

Grupo	Nivel de creatinina en sangre a las 7 semanas después de la inducción (mg/dl)	Nivel de creatinina en sangre a las 8 semanas después de la inducción (1 semana después del final de la medicación) (mg/dl)
Control	1,79±0,37	
Telmisertán	0,93±0,43	1,18±0,80
BPS	1,56±0,76	
Telmisertán + BPS	0,61±0,09	0,29±0,01

Promedio ± error estándar

Ejemplo 3

Se administró a ratas de 9 semanas de edad WKY, antisuero de membrana basal glomerular anti rata de conejo para inducir la nefritis. A las dos semanas después de administrar el antisuero, los animales se dividieron en los siguientes 4 grupos y se inició la medicación.

- 1) Grupo de control: 0,5% de CMC (BID) + agua destilada (BID), n = 6
- 2) Grupo de losartán (Ejemplo Comparativo): losartán 30 mg/kg (BID) + agua destilada (BID), n=5
- 3) Grupo de BPS (Ejemplo comparativo): 0,5% CMC (BID) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n=6
- 4) Grupo de losartán + BPS (la presente invención): losartán 30 mg/kg (BID) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 5

A las seis semanas después de la inducción, se midió el nivel de creatinina en sangre para evaluar el progreso de la insuficiencia renal. Se observó como se muestra en la Tabla 2, que entre el grupo de losartán y el grupo de BPS, no hubo diferencia en el efecto de supresión del progreso de la insuficiencia renal en la dosis utilizada en el presente documento, en comparación con el grupo de control. Por otro lado, en el grupo de losartán + BPS en el que se administraron ambos fármacos, el progreso de la insuficiencia renal se suprimió significativamente en comparación con el grupo control (p < 0,05). Así, mediante la administración combinada de BPS y losartán que es un ARB en dosis bajas en las que cada fármaco no muestra el efecto cuando se administra de forma individual, se pudo obtener un efecto notable de supresión del progreso de la insuficiencia renal.

Tabla 2

Grupo	Nivel de creatinina en sangre a las 6 semanas después de la inducción (m/dl)
Control	1,83±0,47

Grupo	Nivel de creatinina en sangre a las 6 semanas después de la inducción (m/dl)
Losartán	1,94±0,61
BPS	0,93±0,18
Losartán + BPS	0,65±0,13*

Promedio ± error estándar

\*: p <0,05, en comparación con el grupo control (prueba t)

Ejemplo 4

5 Se administró a ratas de 9 semanas de edad WKY, antisuero de membrana basal glomerular anti rata de conejo para inducir la nefritis. A las dos semanas después de administrar el antisuero, los animales se dividieron en los siguientes 4 grupos y se inició la medicación.

1) Grupo de control: 0,5% de CMC (OAD) + agua destilada (BID), n = 6

2) Grupo de enalapril (Ejemplo Comparativo): maleato de enalapril 10 mg/kg (OAD) + agua destilada (BID), n=5

3) Grupo de BPS (Ejemplo Comparativo): 0,5% CMC (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n=6

10 4) Grupo de enalapril + BPS (la presente invención): maleato de enalapril 10 mg/kg (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 6

15 Después del inicio de la medicación, se recogió sangre en intervalos de una semana, y se midió el nivel de creatinina en sangre. Los datos se representaron gráficamente tomando el inverso de la concentración de creatinina en sangre medida durante cinco semanas después del comienzo de la medicación a lo largo de la ordenada y tomando el tiempo a lo largo de la abscisa, y la pendiente de la línea de regresión se definió como la tasa de progreso de la insuficiencia renal de cada animal. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

20 Como se muestra en la Tabla 3, en el grupo de enalapril y el grupo de BPS, no se observó ninguna diferencia en el efecto de supresión del progreso de la insuficiencia renal en la dosis utilizada en el presente documento, en comparación con el grupo de control. Por otro lado, en el grupo de enalapril + BPS en el que se administraron ambos fármacos, el progreso de la insuficiencia renal se suprimió significativamente en comparación con el grupo de control (p < 0,05).

Por lo tanto, con la administración combinada de BPS y el inhibidor de la ACE enalapril en dosis bajas a las que cada fármaco no muestran efecto cuando se administran de forma individual, se pudo obtener un notable efecto de supresión del progreso de la insuficiencia renal.

25 Tabla 3

Grupo	Tasa del progreso de la insuficiencia renal (dl/mg x semana)	Nivel de creatinina en sangre a las 6 semanas después de la inducción (mg/dl)
Control	0,41±0,04	1,83±0,47
Enalapril	0,41±0,04	1,83±0,44
BPS	0,32±0,04	0,93±0,18
Enalapril + BPS	0,24±0,05*	0,60±0,08

Promedio ± error estándar

\*: p <0,05, en comparación con el grupo control (prueba t)

Ejemplo 5

30 Se administró a ratas de 9 semanas de edad WKY, antisuero de membrana basal glomerular anti rata de conejo para inducir la nefritis. A las dos semanas después de administrar el antisuero, los animales se dividieron en los siguientes 4 grupos y se inició la medicación.

- 1) Grupo de control: 0,5% CMC (OAD) + agua destilada (BID), n = 6
- 2) Grupo de lisinopril (Ejemplo Comparativo): lisinopril 10 mg/kg (OAD) + agua destilada (BID), n = 5
- 3) Grupo de BPS (Ejemplo Comparativo): 0,5% CMC (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 5
- 4) Grupo de lisinopril + BPS (la presente invención): lisinopril 10 mg/kg (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 6

Después del inicio de la medicación, se recogió sangre en intervalos de una semana, y se midió el nivel de creatinina en sangre. Los datos se representaron gráficamente tomando el inverso de la concentración de creatinina en sangre medida durante cinco semanas después del comienzo de la medicación a lo largo de la ordenada y tomando el tiempo a lo largo de la abscisa, y la pendiente de la asíntota se definió como la tasa de progreso de la insuficiencia renal de cada animal.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Como se muestra en la Tabla 4, en el grupo de lisinopril y el grupo de BPS, no se observó casi ninguna diferencia en el efecto de supresión del progreso de la insuficiencia renal en comparación con el grupo de control. Por otro lado, en el grupo de lisinopril + BPS en el que se administraron ambos fármacos, el progreso de la insuficiencia renal se suprimió significativamente en comparación con el grupo de control (p <0,05).

Tabla 4

Grupo	Tasa de progreso de la insuficiencia renal (dl/mg por semana)	Nivel de creatinina en sangre a las 6 semanas después de la inducción (mg/dl)
Control	0,43±0,02	1,49±0,41
Lisinopril	0,39±0,08	1,20±0,34
BPS	0,37±0,07	1,49±0,59
Lisinopril+BPS	0,27±0,05*	0,81±0,32

Promedio ± error estándar

\*: p <0,05, en comparación con el grupo de control (prueba de Wilcoxon)

Ejemplo 6

Se administró a ratas de 9 semanas de edad WKY, antisuero de membrana basal glomerular anti rata de conejo para inducir la nefritis. A las dos semanas después de administrar el antisuero, los animales se dividieron en los siguientes 4 grupos y se inició la medicación.

- 1) Grupo de control: 0,5% CMC (OAD) + agua destilada (BID), n = 6
- 2) Grupo de perindopril (Ejemplo Comparativo): perindopril erbumina 10 mg/kg (OAD) + agua destilada (BID), n = 6
- 3) Grupo de BPS (Ejemplo Comparativo): 0,5% CMC (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 6
- 4) Grupo de perindopril + BPS (la presente invención): perindopril erbumina 10 mg/kg (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 6

Después del inicio de la medicación, se recogió sangre en intervalos de una semana, y se midió el nivel de creatinina en sangre. Los datos se representaron gráficamente tomando el inverso de la concentración de creatinina en sangre medida durante seis semanas después del inicio de la medicación a lo largo de la ordenada y tomando el tiempo a lo largo de la abscisa, y la pendiente de la asíntota se definió como la tasa de progreso de la insuficiencia renal de cada animal.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Como se muestra en la Tabla 5, la tendencia a suprimir el progreso de la insuficiencia renal fue observada en el grupo de perindopril y el grupo de BPS en comparación con el grupo de control. Además, en el grupo de perindopril + BPS en el que se administraron ambos fármacos, se observó una fuerte tendencia a la supresión del progreso de la insuficiencia renal en comparación con el grupo de control.

Tabla 5

Grupo	Tasa del progreso de la insuficiencia renal (dl/mg x semana)	Nivel de creatinina en la sangre a las 6 semanas después de la inducción (mg/dl)
Control	0,35 ± 0,04	1,45 ± 0,32
Perindopril	0,30 ± 0,05	1,09 ± 0,42
BPS	0,29 ± 0,03	0,93 ± 0,18
Perindopril + BPS	0,21 ± 0,07	0,75 ± 0,16

## Ejemplo 7

5 Se administró a ratas de 9 semanas de edad WKY, antisuero de membrana basal glomerular anti rata de conejo para inducir la nefritis. A las dos semanas después de administrar el antisuero, los animales se dividieron en los siguientes 4 grupos y se inició la medicación.

1) Grupo de control: 0,5% CMC (OAD) + agua destilada (BID), n = 11

2) Grupo de candesartán (Ejemplo Comparativo): candesartán cilexetil 10 mg/kg (OAD) + agua destilada (BID), n = 11

10 3) Grupo de BPS (Ejemplo Comparativo): 0,5% CMC (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 11

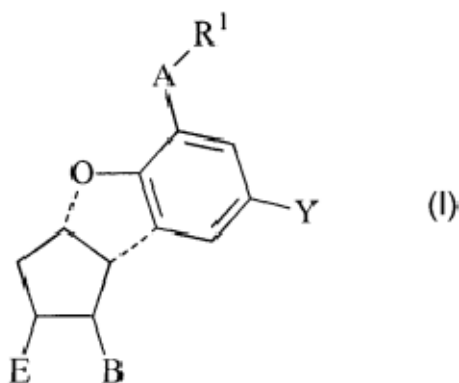
4) Grupo de candesartán + BPS (la presente invención): candesartán cilexetil 10 mg/kg (OAD) + beraprost sódico 100 µg/kg (BID), n = 12

15 Como se muestra en la Fig. 2, en el grupo de candesartán y el grupo de BPS, no se observó diferencia en la tasa de mortalidad a la dosis utilizada en este documento, en comparación con el grupo de control. Por otro lado, en el grupo de candesartán+ BPS en el que se administraron ambos fármacos, la tasa de supervivencia fue significativamente mejorada cuando se comparó con el grupo de control ( $p < 0,05$ ). Por lo tanto, con la administración combinada de candesartán que es un ARB y BPS en dosis bajas a las que cada fármaco no muestra el efecto cuando se administra de forma individual, se observó un notable efecto de mejora de la mortalidad causada por la insuficiencia renal.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en la mejora del efecto terapéutico o profiláctico de la administración de un inhibidor(es) del sistema renina-angiotensina en una enfermedad(es) renal(es) en el que dicho inhibidor del sistema renina-angiotensina se selecciona entre el grupo que consiste en el maleato de enalapril, lisinopril, perindopril erbumina, losartán, candesartán cilexetil, telmisartán, y candesartán, en donde dicho compuesto comprende como ingrediente eficaz un derivado de la prostaglandina I, que es el beraprost o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la fórmula (I):



- [en donde R<sup>1</sup> es
- 10 COOR<sup>2</sup>, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,
- A es
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, en donde m es 3,
- Y es hidrógeno,
- 15 B es -X-C(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup>, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno,
- X es -CH=CH-,
- R<sub>12</sub> es -C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>-C≡C-R<sup>17</sup>, en donde u es 3, C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> es un alquileo ramificado y R<sup>17</sup> es metilo,
- E es -OH,
- en donde dicha fórmula incluye los compuestos isómeros d, isómeros l y compuestos racémicos].
- 20 2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad renal es la nefropatía diabética, glomerulonefritis, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, o insuficiencia renal crónica.
3. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad renal es la insuficiencia renal crónica.
- 25 4. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho efecto de administrar el inhibidor del sistema renina-angiotensina es el efecto de supresión de la elevación de la creatinina sérica con el tiempo durante dicha enfermedad(es) renal(es).
5. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho efecto de administrar la sustancia inhibidora del sistema renina-angiotensina es el efecto de supresión de la disminución secuencial en el inverso de la creatinina del suero con el tiempo.
- 30 6. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho efecto de la administración del inhibidor del sistema renina-angiotensina es el efecto de supresión de la disminución en la tasa de filtración glomerular con el tiempo durante dicha enfermedad(es) renal(es).
7. Una composición para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad renal, que comprende administrar dicho derivado de la prostaglandina I como se define en la reivindicación 1 y dicho inhibidor del sistema renina-angiotensina como se define en la reivindicación 1.
- 35

8. Un kit para uso en la terapia o profilaxis de las enfermedades renales, que comprende separadamente dicho derivado de la prostaglandina I, como se define en la reivindicación 1, y un fármaco que contiene como ingrediente eficaz un inhibidor del sistema renina-angiotensina como se define en la reivindicación 1, en donde dicho kit es para la administración del derivado de la prostaglandina I y el inhibidor del sistema renina-angiotensina en el mismo tiempo o en diferentes tiempos.
- 5



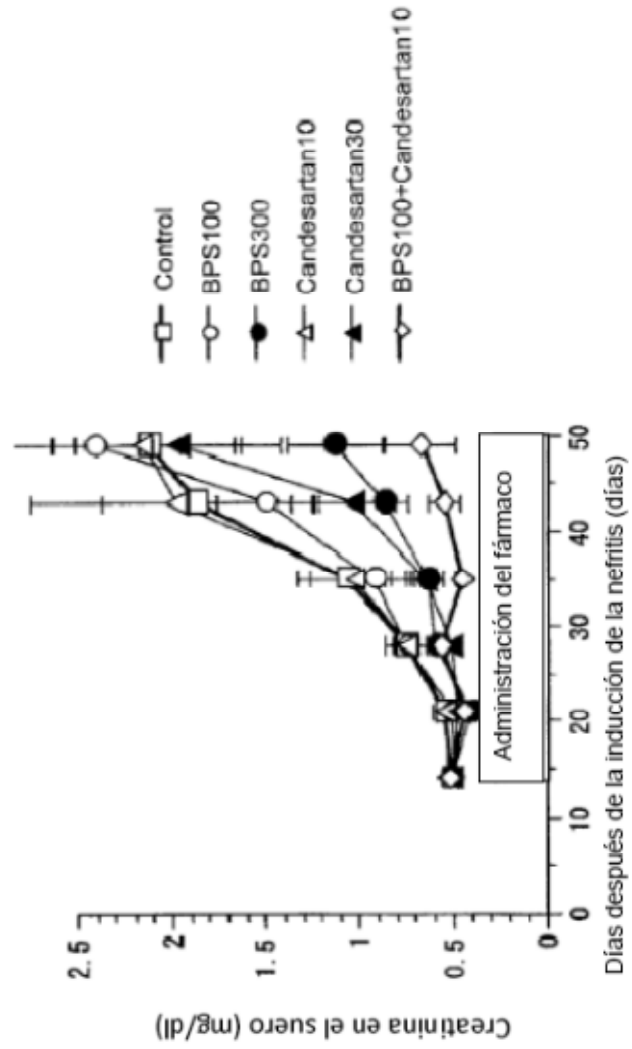


Fig. 1

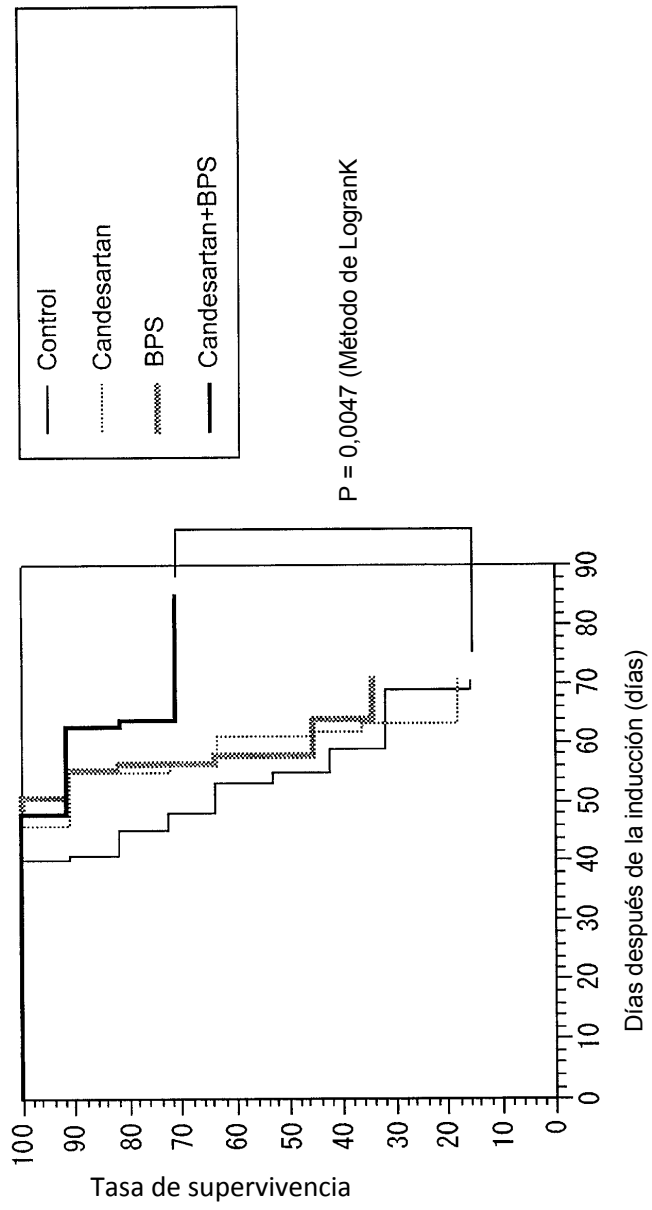


Fig. 2