

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 024**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2010 PCT/EP2010/062979**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11036047**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2010 E 10747897 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2480224**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por MCP-1**

30 Prioridad:

23.09.2009 EP 09425368

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

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**GUGLIELMOTTI, ANGELO;
GARRONE, BEATRICE;
BLE', ALESSANDRO y
BIONDI, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones:

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

ES 2 637 024 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

Composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por MCP-1.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por MCP-1.

10 Más en particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de 1-bencil-3-hidroximetil-indazol, un agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB y/o un agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina. La combinación mostró una actividad aditiva y sinérgica en la reducción de niveles de MCP-1, mejorando significativamente de esta forma la inhibición de la respuesta inflamatoria y reduciendo consecuentemente las complicaciones que tienen lugar en pacientes que padecen de enfermedades inflamatorias.

15 **Antecedentes de la técnica**

20 Como se sabe, la MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1) es una proteína que pertenece a la subfamilia β de las quimiocinas. La MCP-1 tiene una acción quimiotáctica potente sobre monocitos y ejerce su acción también sobre linfocitos T, mastocitos y basófilos (Rollins B.J., *Chemokines, Blood* 1997; 90: 909-928; M. Baggiolini, *Chemokines and leukocyte traffic, Nature* 1998; 392: 565-568).

25 Otras quimiocinas pertenecientes a la subfamilia β son, por ejemplo, MCP-2 (proteína quimiotáctica de monocitos 2), MCP-3, MCP-4, MIP-1 α y MIP-1 β , RANTES.

La subfamilia β difiere de la subfamilia α en que, en su estructura, las dos primeras cisteínas están adyacentes en la subfamilia β , mientras que están separadas por un aminoácido intermedio en la subfamilia α .

30 La MCP-1 es producida por diversos tipos de células (leucocitos, plaquetas, fibroblastos, células endoteliales y células de músculos lisos).

Entre todas las quimiocinas conocidas, la MCP-1 muestra la especificidad más elevada por monocitos y macrófagos, para los que constituye no solo un factor quimiotáctico, sino también un estímulo de activación, induciendo, en consecuencia, procesos de producción de numerosos factores inflamatorios (superóxidos, ácido araquidónico y derivados, citocinas/quimiocinas) y amplificando la actividad fagocítica.

35 La secreción de quimiocinas en general, y de MCP-1 en particular, viene inducida normalmente por diversos factores proinflamatorios, por ejemplo interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), interferón- γ (interferón gamma) y lipopolisacárido (LPS) bacteriano.

40 La prevención de la respuesta inflamatoria mediante bloqueo del sistema quimiocina/receptor de quimiocina representa una de las dianas principales de intervención farmacológica (Gerard C. y Rollins B.J., *Chemokines and disease. Nature Immunol.* 2001; 2:108-1 15).

45 Existe una gran evidencia que sugiere que la MCP-1 desempeña un papel clave durante procesos inflamatorios y se ha señalado como una diana novedosa y validada en diversas patologías.

50 La evidencia de una contribución fisiopatológica considerable de MCP-1 se ha obtenido en el caso de pacientes con enfermedades inflamatorias articulares y renales (artritis reumatoide, lupus nefrítico, nefropatía diabética y rechazo tras un trasplante).

55 No obstante, más recientemente, la MCP-1 se ha señalado entre los factores implicados en patologías inflamatorias del sistema nervioso (esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al VIH) y otras patologías y afecciones, con y sin un componente inflamatorio obvio, incluidas dermatitis atópica, colitis, patologías pulmonares intersticiales, reestenosis, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras una intervención quirúrgica (por ejemplo angioplastia, arteriectomía, trasplante, reemplazo de órgano y/o tejido, implante de prótesis), cáncer (adenomas, carcinomas y metástasis) e incluso enfermedades metabólicas tales como resistencia a la insulina, diabetes y obesidad.

60 Además, a pesar del hecho de que el sistema de quimiocinas está implicado en el control y la superación de infecciones víricas, estudios recientes han demostrado que la respuesta de determinadas quimiocinas, y en particular de la MCP-1, puede desempeñar un papel perjudicial en el caso de interacciones huésped-patógeno. En particular, la MCP-1 se ha señalado entre las quimiocinas que contribuyen al daño a órganos y tejidos en patologías mediadas por virus alfa caracterizadas por infiltración de monocitos/macrófagos en las articulaciones y los músculos (Mahalingam S. *et al.*, *Chemokines and viruses: friend or foes? Trends in Microbiology* 2003; 11:

383-391; Rulli N. *et al.*, Ross River Virus: molecular and cellular aspects of disease pathogenesis. 2005; 107: 329-342).

5 La patente europea EP-B-0 382 276 describe una serie de derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol que presentan actividad analgésica. A su vez, la patente europea EP-B-0 510 748 describe, por otra parte, la utilización de estos derivados para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Finalmente, la patente europea EP-B-1 005 332 describe la utilización de estos derivados para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades derivadas de la producción de MCP-1.

10 Se cree que el ácido 2-metil-2-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il]metoxi]propanoico es capaz de inhibir, de una forma dependiente de la dosis, la producción de MCP-1 y TNF- α inducida *in vitro* en monocitos por LPS y *Candida albicans*, aunque este mismo compuesto no mostró ningún efecto en la producción de citocinas IL-1 e IL-6 y de quimiocinas IL-8, MIP-1a y RANTES (Sironi M. *et al.*, "A small synthetic molecule capable of preferentially inhibiting the production of the CC chemokine monocyte chemoattractant protein-1", European Cytokine Network. Vol. 10, Nº 3, 437-41, septiembre de 1999).

15 La angiotensina II (A-II) es un potente vasoconstrictor que provoca la contracción de los músculos que rodean los vasos sanguíneos, estrechando significativamente, por lo tanto, los vasos sanguíneos. Este estrechamiento aumenta la presión dentro de los vasos arteriales, provocando una tensión arterial elevada (hipertensión).

20 Su generación en la cascada de renina-angiotensina es consecuencia de la acción de una enzima segregada por los riñones, la renina, sobre la 2-globulina del plasma sanguíneo, angiotensinógena, para producir angiotensina I (A-I). La A-I se convierte después mediante la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en la hormona octapéptida, A-II.

25 Además del sistema renina-angiotensina, los canales de calcio desempeñan un papel importante en la regulación de la tensión arterial. En tejidos tanto vasculares como cardíacos, la contracción de células musculares tiene lugar cuando las células se despolarizan por la entrada de calcio a través de canales de calcio presentes en la célula. El calcio citosólico aumentado se une a calmodulina, activando la quinasa de cadena ligera de miosina, que fosforila la miosina. La miosina fosforilada puede interactuar después con actina, lo que tiene como consecuencia la contracción del músculo. Los bloqueadores de canales de calcio inhiben la contracción del músculo y promueven la relajación. En el músculo liso vascular esto tiene como consecuencia la dilatación del vaso, una reducción de la tensión arterial (efecto antihipertensivo) y una reducción en la fuerza requerida para el bombeo de sangre por el corazón.

30 Por lo tanto, los inhibidores de renina, que inhiben la acción de la renina, los inhibidores de ACE, que inhiben la producción de A-II, los bloqueadores o antagonistas del receptor de A-II (ARB), que inhiben la función de A-II, y los bloqueadores o antagonistas de canales de calcio (CCB) son útiles generalmente en el tratamiento de hipertensión, pero no forman parte de la invención tal como se reivindica.

35 La administración de inhibidores de ACE, inhibidores de renina, ARB o CCB tiene como consecuencia la dilatación de los vasos y la reducción de la tensión arterial, facilitando de esta forma el bombeo de sangre por parte del corazón. Los inhibidores de ACE, los inhibidores de renina, los ARB y los CCB pueden utilizarse también, por lo tanto, para mejorar la insuficiencia cardíaca, así como la hipertensión. Además, reducen la progresión de la enfermedad renal debida a hipertensión o diabetes.

40 Como resultado de amplios estudios, varias publicaciones de patente y de la literatura describen ejemplos útiles de inhibidores de ACE, inhibidores de renina, ARB o CCB para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y de hipertensión.

45 Por ejemplo, el documento WO2008/084504 describe diversos fármacos de la clase de los ARB, que incluyen candesartán (Atacand, Astra-Zeneca), eprosartán (Teveten, Solvay y Biovail), irbesartán (Avapro, BMS), losartán (Cozaar, Merck), olmesartán (Benicar, Medoxomil; Sankyo y Forest), telmisartán (Micardis, Boehringer Ingelheim), valsartán (Diovan, Novartis) y prazosartán (Kotobuki).

50 El documento WO02/092081 describe diversos fármacos de la clase de los ARB, que incluyen candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán.

55 Se describen inhibidores de renina tales como aliskireno, ditekireno, enalkireno, remikireno, terlakireno, ciprokireno y zankireno en diversas patentes y solicitudes de patente tales como los documentos US 5.559.111, EP 173.481, EP 311.012, EP 416.373, EP 266.950, EP 456.185 y EP 509.354.

60 El documento US2008/0139511 describe diversos fármacos de la clase de los inhibidores de ACE, que incluyen benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.

La patente US nº 5.977.159 describe la utilización de un inhibidor de ACE para el tratamiento de síntomas dispépticos, seleccionándose el inhibidores de ACE de entre alacepril, alatriopril, altiopril calcio, ancovenina, benazepril, clorhidrato de benazepril, benazeprilato, benzazepril, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, 5 captopril-glutati6n, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilato, converstatina, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilato, enalkireno, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodio, fosinopril, fosinopril sodio, fosinoprilato, ácido fosinoprílico, glicopril, hemorfina-4, idapril, imidapril, indolapril, indolaprilato, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilato, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilato, pivalopril, pivopril, quinapril, clorhidrato de quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, espirapril, clorhidrato de espirapril, espiraprilato, espiropril, clorhidrato de espiropril, temocapril, clorhidrato de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilato, utibapril, zabicipril, zabiciprilato, zofenopril y zofenoprilato.

Los bloqueadores o antagonistas de canales de calcio (CCB) se utilizan ampliamente solos o en combinaci6n con otros fármacos antihipertensivos en el tratamiento de insuficiencia cardiaca e hipertensi6n. Los CCB incluyen dihidropiridina, fenilalquilamina y derivados de benzotiazepina, y se describen ampliamente en referencias de patente y de la literatura, tales como, por ejemplo, en las patentes US nº 6.268.377 y 5.209.933.

Las estatinas (o inhibidores de HMG-CoA reductasa) son una clase de fármacos que reducen los niveles de colesterol en personas con enfermedades vasculares o en riesgo de padecerlas. Las estatinas reducen el colesterol inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa, que es la enzima limitante de la velocidad de la ruta del mevalonato de la síntesis de colesterol. La inhibici6n de esta enzima en el hígado tiene como consecuencia la reducci6n de la síntesis de colesterol, así como un aumento de la síntesis de receptores de LDL, lo que tiene como consecuencia un aclaramiento aumentado de lipoproteínas de baja densidad (LDL) del torrente sanguíneo.

Las estatinas se dividen en dos grupos en funci6n de su fuente. Las estatinas derivadas de la fermentaci6n incluyen lovastatina, mevastatina, pravastatina, simvastatina. Las estatinas sintéticas incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina.

Las estatinas se describen en una serie de publicaciones de patente y de la literatura, tales como, por ejemplo, las patentes US nº 691.1472, US nº 7.459.447, US nº 7.498.359, US nº 7.183.285 y Akira Endo, "The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors" J. Lipid Res. Vol. 33 (1992), p. 1569-82.

Sumario de la invenci6n

A pesar de la actividad desarrollada hasta la fecha, existe aún la necesidad de composiciones farmacéuticas novedosas que sean eficaces en el tratamiento de enfermedades basadas en la sobreexpresi6n de MCP-1 o que estén influenciadas concurrentemente por la sobreexpresi6n de MCP-1.

El solicitante ha descubierto, sorprendentemente, que el ácido 2-((1-bencil-3-indazolil)metoxi)-2-metilpropi6nico (tambi6n conocido como bindarit) administrado en combinaci6n con un agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB y/o un agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina ejerce una actividad aditiva y sinérgica en la reducci6n de niveles de MCP-1, mejorando significativamente, de esta forma, la inhibici6n de la respuesta inflamatoria y reduciendo consecuentemente las complicaciones que tienen lugar en pacientes que padecen de enfermedades inflamatorias.

Además, dado que el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias es de naturaleza cr6nica y que podrían experimentarse posibles efectos indeseables y/o adversos, pueden ajustarse dosis de administraci6n combinada de ácido 2-((1 -bencil-3-indazolil)metoxi)-2-metilpropi6nico (tambi6n conocido como bindarit) con un agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB y/o un agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina, por ejemplo considerando el tipo de patología que se va a tratar, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma de dosificaci6n, la vía de administraci6n elegida, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto y el agente o los agentes elegidos, a fin de mejorar la tolerabilidad sin reducir la eficacia.

En consecuencia, un primer aspecto de la presente invenci6n se refiere a una composici6n farmacéutica, que comprende bindarit, por lo menos uno de entre (i) un agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB y/o (ii) un agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable y éster del mismo, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que (i) y (ii) son tal como se definen en la reivindicaci6n 1.

En un segundo aspecto, la presente invenci6n se refiere a la utilizaci6n de una composici6n que comprende bindarit, por lo menos uno de entre (i) un agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB y/o (ii) un agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable y éster del mismo, para preparar una composici6n farmacéutica para el tratamiento o la prevenci6n de enfermedades inflamatorias basadas en la expresi6n de MCP-1; en la que (i) y (ii) son tal

como se definen en la reivindicación 1.

5 Como se sabe en la técnica, las enfermedades inflamatorias basadas en la expresión de MCP-1 comprenden en particular enfermedades articulares, enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades del sistema nervioso, enfermedades metabólicas, rechazo de aloinjerto y cáncer. Ventajosamente, la presente invención se refiere a la utilización de la composición anterior para el tratamiento o la prevención de enfermedades renales y enfermedades cardiovasculares.

10 Además, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, en particular enfermedades inflamatorias, y ventajosamente enfermedades renales y enfermedades cardiovasculares, caracterizado por la administración a una persona con necesidad de ello de una cantidad eficaz de una composición que comprende bindarit, por lo menos uno de entre (i) un agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB y/o (ii) un agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable y éster del mismo; en la que (i) y (ii) son tal como se definen en la reivindicación 1.

Breve descripción de las figuras

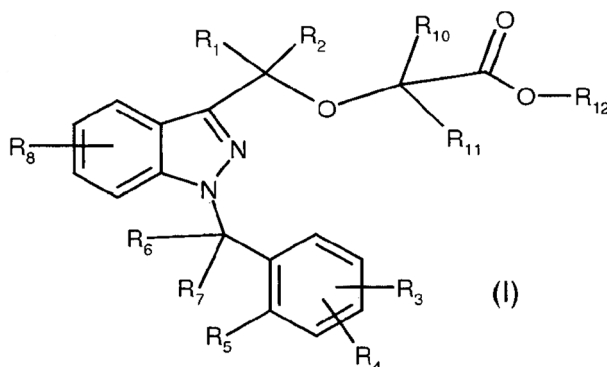
20 La figura 1 es un diagrama cartesiano que ilustra los resultados del Ejemplo 1, que se describe más adelante en el presente documento.

La figura 2 es un diagrama cartesiano que ilustra los resultados del Ejemplo 2, que se describe más adelante en el presente documento.

25 La figura 3 es un diagrama cartesiano que ilustra los resultados del Ejemplo 3, que se describe más adelante en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

30 En general, los derivados de 1-bencil-3-hidroxiimetilindazol se representan mediante la fórmula (I) siguiente:



en la que

- 35 R₁ y R₂ son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6,
- R₃, R₄ y R₈ son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C5, un grupo alcoxi C1-C3 o un átomo de halógeno,
- 40 R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C5, un grupo alcoxi C1-C3, un átomo de halógeno, o R₅ forma, conjuntamente con uno de entre R₆ y R₇, un ciclo que tiene cinco o seis átomos de carbono,
- R₆ y R₇ son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C5, o uno de entre R₆ y R₇ forma, conjuntamente con R₅, un ciclo que tiene cinco o seis átomos de carbono,
- 45 R₁₀ y R₁₁ son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C5, y
- R₁₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4.
- 50 Preferentemente, R₁ y R₂ son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3.

Preferentemente, R₃, R₄ y R₈ son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un

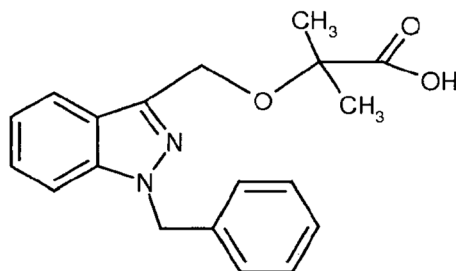
grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de cloro y un átomo de flúor.

5 Ventajosamente, R_5 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de cloro, un átomo de flúor, o R_5 forma, conjuntamente con uno de entre R_6 y R_7 , un ciclo que tiene seis átomos de carbono.

Preferentemente, R_6 y R_7 son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, o uno de entre R_6 y R_7 forma, conjuntamente con R_5 , un ciclo que tiene seis átomos de carbono.

10 Ventajosamente, R_{10} y R_{11} son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3 y R_{12} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3.

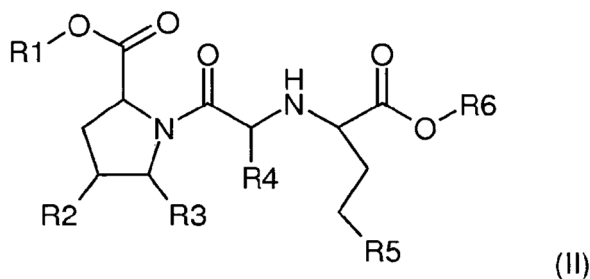
15 El derivado de 1-bencil-3-hidroxiacetilindazol que se va a utilizar en la composición de la presente invención es el ácido 2-((1-bencil-3-indazolil)metoxi)-2-metilpropiónico (o bindarit) que tiene la fórmula estructural siguiente.



20 El agente hipotensor seleccionado de entre inhibidores de ACE que se va a utilizar en la composición de la presente invención se selecciona de entre el grupo que consiste en alacepril, altiopril calcio, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutati3n, ceronapril, converstatina, enalapril, enalaprilato, epicaptopril, fosinopril, fosinopril sodio, fosinoprilato, hemorfina-4, indolapril, indolaprilato, lisinopril, moveltipril, pentopril, perindopril, perindoprilato, quinapril, clorhidrato de quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, espirapril, clorhidrato de espirapril, espiraprilato, trandolapril, trandolaprilato, zabicipril, zabiciprilato, zofenopril, zofenoprilato, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

25 Ventajosamente, el agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE que se va a utilizar en la composición de la presente invención se selecciona de entre el grupo que consiste en captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y perindopril.

30 Preferentemente, el agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE que se va a utilizar en la composición de la presente invención se representa mediante la fórmula (II) siguiente:



35 en la que

R_1 es un átomo de hidrógeno o R_1 forma una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable;

40 R_2 y R_3 son iguales o diferentes entre sí y son, independientemente, un átomo de hidrógeno; o R_2 y R_3 forman conjuntamente un ciclo aromático o alifático que tiene cinco o seis átomos de carbono;

R_4 es un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alquil C1-C4-amino;

45 R_5 es un grupo metilo o fenilo;

R_6 es un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo o etilo.

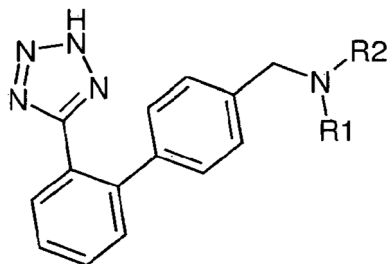
En particular, el agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE que se va a utilizar en la

composición de la presente invención es ramipril.

5 El agente hipotensor seleccionado de entre ARB que se va a utilizar en la composición de la presente invención se selecciona de entre el grupo que consiste en candesartán, cilexetilo, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán y prazosartán.

Ventajosamente, el agente hipotensor seleccionado de entre ARB que se va a utilizar en la composición de la presente invención se selecciona de entre el grupo que consiste en candesartán, irbesartán, losartán y valsartán.

10 Preferentemente, el agente hipotensor seleccionado de entre ARB que se va a utilizar en la composición de la presente invención se representa mediante la fórmula (III) siguiente:

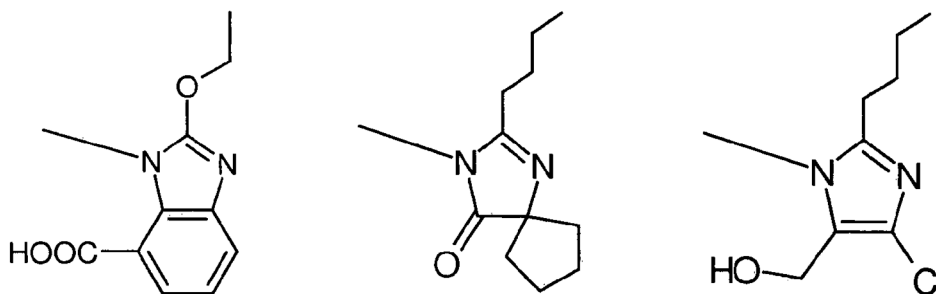


(III)

15 en la que

R1 y R2 son iguales o diferentes entre sí y son, independientemente, un grupo alquilo C1-C5, opcionalmente sustituido con un grupo oxo o un grupo carbonilo; o R1 y R2 forman conjuntamente un heterociclo aromático o alifático, que comprende 1 o 2 átomos de N y está opcionalmente sustituido.

20 Ventajosamente, dicho heterociclo aromático tiene una de las fórmulas siguientes:

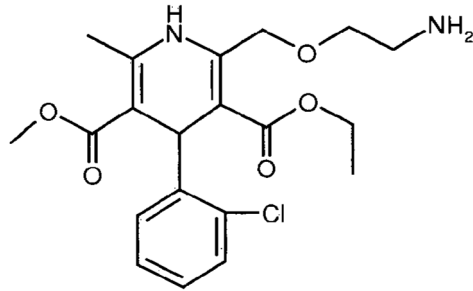


25 En particular, el agente hipotensor seleccionado de entre ARB que se va a utilizar en la composición de la presente invención es losartán o irbesartán.

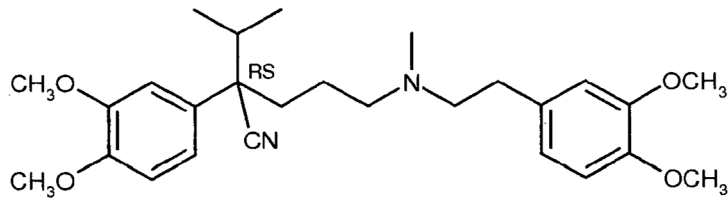
30 En general, el agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de renina podría seleccionarse de entre el grupo que consiste en aliskireno, ditekireno, enalkireno, remikireno, terlakireno, ciprokireno y zankireno.

Ventajosamente, el agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de renina podría seleccionarse de entre el grupo que consiste en aliskireno y remikireno.

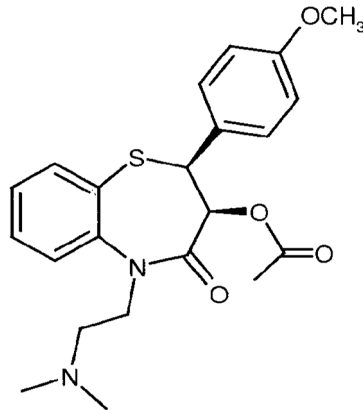
Más en particular, el amlodipino tiene la fórmula siguiente:



5 el verapamilo tiene la fórmula siguiente:



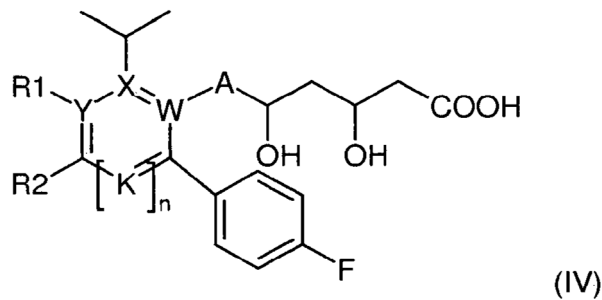
10 y el diltiazem tiene la fórmula siguiente:



15 El agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina que se va a utilizar en la composición de la presente invención se selecciona de entre el grupo que consiste en lovastatina, mevastatina, pravastatina y simvastatina.

20 Ventajosamente, el agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina que se va a utilizar en la composición de la presente invención se selecciona de entre el grupo que consiste en lovastatina, pravastatina y simvastatina.

25 Preferentemente, el agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina que se va a utilizar en la composición de la presente invención se representa mediante la fórmula (IV) siguiente:



25 en la que

A es un grupo-CH₂CH₂- o un grupo-CH=CH-;

W, X, Y y K son iguales o diferentes entre sí y son, independientemente, un átomo de C o de N;

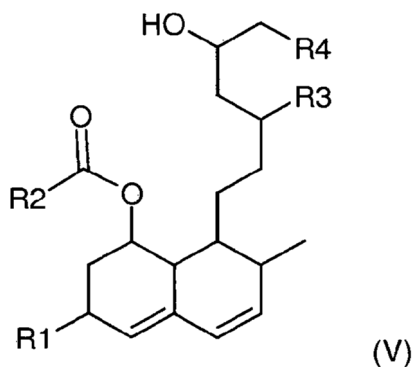
n es 0 o 1;

R1 es un átomo de hidrógeno o un grupo N-fenil-formamida cuando Y es un átomo de C;

R2 es un átomo de hidrógeno; un grupo fenilo; un grupo N-alkil-alkilsulfonamida, en el que los grupos alquilo contienen, independientemente, de 1 a 3 átomos de C; o

R1 y R2, cuando Y es un átomo de C, forman conjuntamente un ciclo aromático o alifático que tiene cinco o seis átomos de carbono.

Preferentemente, el agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina que se va a utilizar en la composición de la presente invención se representa mediante la fórmula (V) siguiente:



en la que

R1 es un grupo metilo o un grupo hidroxilo;

R2 es un grupo alquilo C1-C5 lineal o ramificado;

R3 es un grupo hidroxilo;

R4 es un grupo carboxilo; o

R3 y R4, conjuntamente, forman un grupo δ -lactona.

En particular, el agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina que se va a utilizar en la composición de la presente invención es simvastatina o atorvastatina.

En particular, las patologías asociadas con la expresión de MCP-1 son enfermedades articulares, tales como artritis reumatoide, artritis inducida por infecciones víricas, artritis psoriática, artrosis (Haringman_JJ y Tak PP, *Chemokine blockade: a new era in the treatment of rheumatoid arthritis?*, *Arthritis Res Ther* 2004; 6:93-97; Tak PP, *Chemokine inhibition in inflammatory arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006; 20:929-939; Iwamoto T *et al.*, *Molecular aspects of rheumatoid arthritis: chemokines in the joints of patients*, *FEBS Journal* 2008; 275:4448-4455; Mahalingam S. *et al.*, *Chemokines and viruses: friend or foes?* *Trends in Microbiology*, 2003; 11 : 383-391; Rulli N. *et al.*, *Ross River Virus: molecular and cellular aspects of disease pathogenesis*, 2005; 107: 329-342), enfermedades renales, tales como lupus nefrítico, nefropatía diabética, glomerulonefritis, enfermedad hepática poliquística (Segerer S *et al.*, *Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal Disease: From Basic Science To Pathophysiologic and Therapeutic Studies*, *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 :152-176; Galkina E y Ley K., *Leukocyte Recruitment and Vascular Injury in Diabetic Nephropathy*, *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:368-377; Wada T *et al.*, *Chemokines in renal diseases. International Immunopharmacology*, 2001; 1:637-645) enfermedades pulmonares, tales como enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis (Baier RJ *et al.*, *CC Chemokine Concentrations Increase in Respiratory Distress Syndrome and Correlate With Development of Bronchopulmonary Dysplasia*, *Pediatric Pulmonology* 2004; 37:137-148; Shinoda H *et al.*, *Elevated CC Chemokine Level in Bronchoalveolar Lavage Fluid Is Predictive of a Poor Outcome of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, *Respiration* 2008; de Boer WI., *Perspectives for cytokine antagonist therapy in COPD*, *Drug Discovery Today* 2005; 10(2):93-106), enfermedades del sistema nervioso, tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al VIH (Sokolova A *et al.*, *Monocyte Chemoattractant Protein-1 Plays a Dominant Role in the Chronic Inflammation Observed in Alzheimer's Disease*, *Brain Pathology* 2009;19(3):392-8; Cinque P *et al.*, *Elevated cerebrospinal fluid levels of monocyte chemotactic protein- 1 correlate with HIV-1 encephalitis and*

local viral replication, AIDS 1998; 12:1327-1332; Mahad DJ and Ransohoff RM, *The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)*, Seminars in Immunology. 2003; 15:23-32), dermatitis atópica, psoriasis (Vestergaard C *et al.*, *Expression of CCR2 on Monocytes and Macrophages in Chronically Inflamed Skin in Atopic Dermatitis and Psoriasis*, Acta Derm Venereol 2004; 84:353-358; Homey B y Møller S., *Chemokines and other mediators as therapeutic targets in psoriasis vulgaris*, Clinics in Dermatology 2008; 26:539-545), enfermedades cardiovasculares, tales como vasculitis, reestenosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina, enfermedades coronarias agudas (Egashira K., *Molecular Mechanisms Mediating Inflammation in Vascular Disease: Special Reference to Monocyte Chemoattractant Protein-1*, Hypertension. 2003; 41 [parte 2]:834-841; Schmidt AM y Stern DM, *Chemokines on the Rise: MCP-1 and Restenosis*, Arterioscler Thromb Vase Biol. 2001; 21 :297-299; Kitamoto S *et al.*, *Stress and Vascular Responses Anti-inflammatory Therapeutic Strategy Against Atherosclerosis and Restenosis After Coronary Intervention*, J Pharmacol Sci 2003; 91 :192-196; de Lemos JA *et al.*, *Serial Measurement of Monocyte Chemoattractant Protein-1 After Acute Coronary Syndromes*, J Am Coll Cardiol. 2007; Vol. 50, Nº 22: 21 17-2124), cánceres, tales como adenomas, carcinomas y metástasis (Conti C y Rollins BJ, *CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) and cancer*, Seminars in Cancer Biology 2004;14:149-154; Craig MJ y Loberg RD, *CCL2 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) in cancer bone metastases*, Cancer Metastasis Rev 2006; 25:61 1 - 619; Hu H *et al.*, *Tumor Cell-Microenvironment Interaction Models Coupled with Clinical Validation Reveal CCL2 and SNCG as Two Predictors of Colorectal Cancer Hepatic Metastasis*, Clin Cancer Res 2009;15(17):5485-93), enfermedades metabólicas, tales como resistencia a la insulina, diabetes de tipo II y obesidad (Xia M y Sui Z, *Recent development in CCR2 antagonists*, Expert Opin Ther Patents 2009; 19(3):295-303; Kanda H *et al.*, *MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity*, J. Clin. Invest. 116:1494-1505; Weisberg SP *et al.*, *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*, J. Clin. Invest. 2003; 112:1796-1808; Sartipy P y Loskutoff DJ, *Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance*, PNAS 2003; 100(12): 7265-7270) y rechazo de aloinjerto tras intervenciones quirúrgicas tales como, por ejemplo, angioplastia, arterectomía, técnicas de recuperación de la circulación, trasplantes, reemplazo de órganos, reemplazo de tejidos e implantes prostéticos (Stasikowska O, *Chemokines and chemokine receptors in glomerulonephritis and renal allograft rejection*, Med Sci Monit, 2007; 13(2): RA31 - 36; Sekine Y *et al.*, *Monocyte Chemoattractant Protein-1 and RANTES Are Chemotactic for Graft Infiltrating Lymphocytes during Acute Lung Allograft Rejection*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000; Vol. 23, p. 719-726; Piemonti L *et al.*, *Human Pancreatic Islets Produce and Secrete MCP-1/CCL2: Relevance in Human Islet Transplantation*, Diabetes 2002; 51:55-65).

Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara en formas farmacéuticas adecuadas que comprenden una dosis eficaz de:

- por lo menos bindarit,
- por lo menos uno de entre (i) un agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, o (ii) un agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, y
- por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que (i) y (ii) son tal como se definen en la reivindicación 1.

En función de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (I), el agente hipotensor y el agente reductor del colesterol pueden formar sales de adición con ácidos o bases, orgánicos o minerales, fisiológicamente aceptables.

Los ejemplos típicos de ácidos minerales fisiológicamente aceptables adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico.

Los ejemplos típicos de ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables adecuados son ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.

Los ejemplos típicos de bases minerales fisiológicamente aceptables adecuadas son hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de amonio, calcio, magnesio, sodio y potasio, por ejemplo hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio.

Los ejemplos típicos de bases orgánicas fisiológicamente aceptables adecuadas son: arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, N-(2-hidroxi-etil)piperidina, N-(2-hidroxi-etil)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

En función de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (I), el agente hipotensor y el agente reductor del colesterol pueden formar ésteres con ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables.

5 Los ejemplos típicos de ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables adecuados son ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.

10 La composición de la presente invención también incluyen los estereoisómeros y enantiómeros del compuesto de fórmula (I), del agente hipotensor y del agente reductor del colesterol descritos anteriormente.

15 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "fisiológicamente aceptable" tienen el objetivo de definir, sin ninguna limitación particular, cualquier material adecuado para preparar una composición farmacéutica que se va a administrar a un ser vivo.

20 Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica anterior son, por ejemplo, deslizantes, aglutinantes, disgregantes, materiales de carga, diluyentes, saborizantes, colorantes, fluidizantes, lubricantes, conservantes, humectantes, absorbentes y edulcorantes.

25 Ejemplos útiles de vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y derivados de la misma, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, goma tragacanto, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, ceras, aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles, tales como propilenglicol, polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar y similares.

30 Ejemplos de formas de dosificación adecuadas son comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para administración oral, emplastos con medicamento, soluciones, pastas, cremas y pomadas para administración transdérmica, supositorios para administración rectal y soluciones estériles para administración por inyección o mediante aerosol.

35 Otras formas de dosificación son formas de liberación mantenida y formas basadas en liposoma, para administración por vía oral o por vía de inyección.

40 Las formas de dosificación también pueden contener otros ingredientes convencionales tales como: conservantes, estabilizantes, tensioactivos, tampones, reguladores de la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes y similares.

45 Cuando se requiere para tratamientos particulares, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros ingredientes farmacéuticamente activos cuya administración simultánea es útil.

50 La cantidad del compuesto de fórmula (I), el agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB y/o (ii) el agente reductor del colesterol seleccionado de entre estatinas, o una sal farmacéuticamente aceptable y éster del mismo, en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro de un intervalo amplio en función de factores conocidos, por ejemplo el tipo de patología que se va a tratar, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma de dosificación, la vía de administración elegida, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto y el agente o los agentes elegidos.

No obstante, la cantidad óptima puede determinarla fácilmente y de forma rutinaria un experto en la materia.

55 Normalmente, la cantidad de compuesto de fórmula (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que asegure un nivel de administración comprendido entre 0,1 y 100 mg/kg/día. Preferentemente, el nivel de administración se encontrará entre 1 y 50 mg/kg/día y de forma incluso más preferida entre 2 y 35 mg/kg/día.

60 Más en particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad de bindarit capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 10 y 20 mg/kg/día.

65 Normalmente, la cantidad de agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que asegure un nivel de administración comprendido entre 0,005 y 2,5 mg/kg/día, preferentemente entre 0,01 y 1 mg/kg/día.

Más en particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad de ramipril capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 0,04 y 0,08 mg/kg/día.

5 Normalmente, la cantidad de agente hipotensor seleccionado de entre ARB o una sal farmacéuticamente aceptable y éster del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que asegure un nivel de administración comprendido entre 0,05 y 15 mg/kg/día, preferentemente entre 0,2 y 10 mg/kg/día.

10 Más en particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad de losartán capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 0,2 y 2 mg/kg/día o una cantidad de irbesartán capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 1,0 y 10 mg/kg/día.

15 En general, en el caso de que esté previsto utilizar un inhibidor de renina, la cantidad de agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de renina o una sal farmacéuticamente aceptable y éster del mismo en las composiciones farmacéuticas será tal que asegure un nivel de administración comprendido entre 1 y 20 mg/kg/día, preferentemente entre 2,5 y 10 mg/kg/día.

Más en particular, la composición farmacéutica podría comprender una cantidad de aliskireno capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 2,5 y 5 mg/kg/día.

20 Normalmente, la cantidad de agente hipotensor seleccionado de entre CCB o una sal farmacéuticamente aceptable y éster del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que asegure un nivel de administración comprendido entre 0,05 y 15 mg/kg/día, preferentemente entre 0,08 y 10 mg/kg/día.

25 Más en particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad de amlodipino capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 0,08 y 0,17 mg/kg/día o una cantidad de verapamilo capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 3,00 y 6,00 mg/kg/día o una cantidad de diltiazem capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 2,00 y 8,00 mg/kg/día.

30 Normalmente, la cantidad de agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que asegure un nivel de administración comprendido entre 0,03 y 2,0 mg/kg/día, preferentemente entre 0,1 y 1,0 mg/kg/día.

35 Más en particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad de simvastatina capaz de asegurar un nivel de administración comprendido entre 0,1 y 1 mg/kg/día.

Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse según técnicas que son bien conocidas por los químicos farmacéuticos, incluidas mezclado, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

40 En particular, la forma de dosificación preferida es un comprimido para administración oral. Más en particular, el comprimido para administración oral comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), preferentemente bindarit, con por lo menos un agente hipotensor o reductor del colesterol seleccionado de entre el grupo que consiste en ramipril, losartán, irbesartán, aliskireno, amlodipino, verapamilo, diltiazem, simvastatina y atorvastatina.

45 De forma incluso más particular, la composición farmacéutica según la presente invención, preferentemente un comprimido para administración oral, comprende de 300 a 1200 mg de bindarit, y una cantidad de por lo menos un agente hipotensor o reductor del colesterol seleccionado de entre el grupo que consiste en ramipril, losartán, irbesartán, amlodipino, verapamilo, diltiazem y simvastatina mostrado en la tabla A. La tabla A también muestra la utilidad y el intervalo de preferencia de la relación en peso entre la cantidad de bindarit y la cantidad de agente hipotensor o reductor del colesterol en cuestión en la composición farmacéutica según la presente invención.

55 Tabla A

	Cantidad mínima mg	Cantidad máxima mg	Relación en peso	
			Intervalo útil	Intervalo preferido
ramipril	2,5	10	30-480	100-150
losartán	25	100	3-48	10-15
irbesartán	75	300	1-16	2-8
amolodipino	5	10	30-240	60-120
verapamilo	120	480	0,5-10	1-5
diltiazem	180	360	1,5-10	3-5
simvastatina	10	40	7,5-120	10-50

Los ejemplos siguientes tienen la finalidad de ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1

5 Efecto sobre niveles de MCP-1 en plasma en ratones

La capacidad del compuesto para inhibir niveles en circulación de MCP-1 inducidos por LPS (lipopolisacárido) en ratones se ha analizado administrando bindarit solo o en combinación con ramipril o losartán, como prototipos de fármacos antihipertensivos, o simvastatina, como prototipo de fármacos reductores del colesterol. El ramipril es un inhibidor de ACE (enzima convertidora de angiotensina) y el losartán es un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB).

Los niveles en plasma de MCP-1 se midieron mediante un kit de ELISA comercialmente disponible.

15 Los fármacos se administraron por vía intraperitoneal (ip) 30 minutos antes de la inyección de LPS (50 µg/ratón, ip) a grupos de ocho ratones. A las 3 horas después de la inyección LPS los ratones se anestesiaron y se extrajo sangre mediante punción intracardiaca a fin de obtener plasma (muestras heparinizadas) que se usarán para medir los niveles de MCP-1.

20 Los resultados se resumen en la Tabla 1 siguiente como promedio de ocho mediciones y en la figura 1. El porcentaje de reducción se calculó frente al grupo de vehículo.

Tabla 1

Grupo de administración de fármaco		Nivel de MCP-1 en plasma	
		(µg/ml)	% de reducción
1	Vehículo	71,6	-
2	Bindarit 200 mg/kg	44,8*	45
3	Ramipril 5 mg/kg	50,3*	30
4	Losartán 1 mg/kg	62,2	13
5	Simvastatina 1 mg/kg	66,4	7
6	Bindarit 200 mg + Ramipril 5 mg/kg	26,8*#	63
7	Bindarit 200 mg + Losartán 1 mg/kg	26,9*#	62
8	Bindarit 200 mg + Simvastatina 1 mg/kg	24,2*#	66
*p<0,01 frente al grupo de vehículo, #p<0,01 frente a cada fármaco administrado individualmente			

25 Los datos de la tabla 1 y la figura 1 demuestran con claridad que la combinación de bindarit con ramipril o simvastatina o losartán mostró un efecto aditivo y sinérgico en comparación con la actividad de cada uno de los fármacos administrados individualmente, lo que da como resultado una reducción de más del 60% del nivel en plasma de MCP-1.

30 **Ejemplo 2**

Efecto sobre proteinuria en seres humanos

35 Se trataron un total de 80 pacientes, mujeres y varones, de 30 a 70 años de edad que padecían de diabetes de tipo 2. 40 pacientes recibieron bindarit (600 mg) dos veces al día e irbesartán (300 mg) una vez al día, 40 pacientes recibieron placebo dos veces al día e irbesartán (300 mg) una vez al día. El irbesartán es un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) bien conocido. La duración del tratamiento fue de 8 semanas.

40 Antes de comenzar el tratamiento y al final del mismo se midió la UAE (excreción de albúmina urinaria) mediante un procedimiento nefelométrico.

Se informa de los resultados en la tabla 2 siguiente y en la figura 2.

45 La actividad se presentó como porcentaje de pacientes con una reducción de la UAE igual o superior al 25% con respecto al valor basal (el nivel de UAE antes del comienzo del tratamiento).

Tabla 2

Grupo de administración de fármaco		Porcentaje de pacientes
A	Bindarit 600 mg + Irbesartán 300 mg	47,6%
B	Placebo + Irbesartán 300 mg	27,5%

50

Los datos de la tabla 2 y de la figura 2 demuestran con claridad que al final del estudio el porcentaje de pacientes con una reducción de la UAE igual o superior al 25% con respecto al valor basal fue significativamente superior en el grupo que recibió la combinación de bindarit e irbesartán en comparación con el grupo que recibió la combinación de placebo e irbesartán.

5

Ejemplo 3

Efecto sobre niveles de MCP-1 en plasma en ratones

La capacidad del compuesto para inhibir niveles en circulación de MCP-1 inducidos por LPS (lipopolisacárido) en ratones se analizó administrando bindarit solo o en combinación con verapamilo o nifedipino, como prototipos de fármacos antihipertensivos antagonistas de Ca.

Los niveles en plasma de MCP-1 se midieron mediante un kit de ELISA comercialmente disponible.

15

Los fármacos se administraron por vía intraperitoneal (ip) 30 minutos antes de la inyección de LPS (50 µg/ratón, ip) a grupos de seis ratones. A las 3 horas después de la inyección de LPS los ratones se anestesiaron y se extrajo sangre mediante punción intracardiaca a fin de obtener plasma (muestras heparinizadas) que se usará para medir los niveles de MCP-1.

20

Los resultados se resumen en la tabla 3 siguiente como promedio de seis mediciones y en la figura 3. El porcentaje de reducción se calculó frente al grupo de vehículo.

25 Tabla 3

Grupo de administración de fármaco		Nivel de MCP-1 en plasma	
		(µg/ml)	% de reducción
1	Vehículo	59,7	-
2	Bindarit 200 mg/kg	35,8**	40
3	Verapamilo 10 mg/kg	44,3	26
4	Nifedipino 10 mg/kg	32,2**	45
5	Bindarit 200 mg + Verapamilo 10 mg/kg	15,2**#	74
6	Bindarit 200 mg + Nifedipino 10 mg/kg	9,8**§	84
**p<0,01 frente al grupo vehículo			
#p<0,05 frente a bindarit y verapamilo administrados individualmente			
§p<0,01 frente a bindarit y nifedipino administrados individualmente			

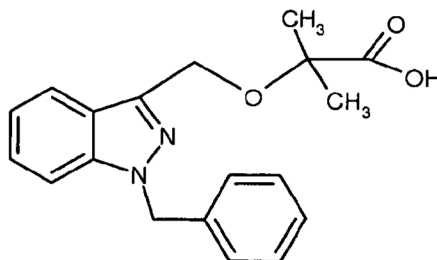
Los datos de la tabla 3 y la figura 3 demuestran con claridad que la combinación de bindarit con verapamilo o nifedipino mostraron un efecto aditivo y sinérgico en comparación con la actividad de cada uno de los fármacos administrados individualmente, lo que da como resultado una reducción de más del 74% y el 84% del nivel en plasma de MCP-1, respectivamente.

30

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que comprende:

5 (a) el ácido 2-((1-bencil-3-indazolil)metoxi)-2-metilpropiónico que presenta la fórmula estructural siguiente:



10 (b) por lo menos uno de entre (i) un agente hipotensor seleccionado de entre unos inhibidores de ACE, ARB y CCB, y/o (ii) un agente reductor del colesterol seleccionado de entre unos derivados de estatina, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable y éster del mismo, y

(c) por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable,

15 en la que

dicho inhibidor de ACE se selecciona de entre el grupo que consiste en alacepril, altiopril calcio, benzoil-captopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutati6n, ceronapril, converstatina, enalapril, enalaprilato, epicaptopril, fosinopril, fosinopril sodio, fosinoprilato, hemorfina-4, indolapril, indolaprilato, lisinopril, moveltipril, pentopril, perindopril, perindoprilato, quinapril, clorhidrato de quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, espirapril, clorhidrato de espirapril, espiraprilato, trandolapril, trandolaprilato, zabicipril, zabiciprilato, zofenopril, zofenoprilato,

25 dicho ARB se selecciona de entre el grupo que consiste en candesartán, cilexetilo, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán y prazosartán,

30 dicho CCB se selecciona de entre el grupo que consiste en amlodipino, aranidipino, barnidipino, benidipino, cilnidipino, efonidipino, elgodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, diltiazem, clentiazem, bepridilo, benciclano, etafenona, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, mibefradilo, fendilina, prenilamina, semotiadilo, terodilina, galopamilo y verapamilo,

35 dicho derivado de estatina se selecciona de entre el grupo que consiste en lovastatina, mevastatina, pravastatina y simvastatina.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho inhibidor de ACE se selecciona de entre el grupo que consiste en captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y perindopril.

40 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho ARB se selecciona de entre el grupo que consiste en candesartán, irbesartán, losartán y valsartán.

45 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho CCB se selecciona de entre el grupo que consiste en amlodipino, barnidipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, diltiazem, galopamilo y verapamilo.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho CCB se selecciona de entre el grupo que consiste en amlodipino, verapamilo y diltiazem.

50 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho derivado de estatina se selecciona de entre el grupo que consiste en lovastatina, pravastatina y simvastatina.

55 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición farmacéutica comprende entre 300 y 1200 mg de bindarit, y la cantidad de por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en ramipril, losartán, irbesartán, amlodipino, verapamilo, diltiazem y simvastatina mostrada en la tabla A1 siguiente:

Tabla A1

Compuesto	Cantidad mínima mg	Cantidad máxima mg
ramipril	2,5	10
losartán	25	100
irbesartán	75	300
amlodipino	5	10
verapanilo	120	480
diltiazem	180	360
simvastatina	10	40

- 5 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en el que dicha composición farmacéutica comprende una relación en peso comprendida entre la cantidad de bindarit y la cantidad de dicho por lo menos un compuesto según la tabla A2 siguiente:

Tabla A2

Compuesto	Relación en peso	
	Intervalo útil	Intervalo preferido
ramipril	30-480	100-150
losartán	3-48	10-15
irbesartán	1-16	2-8
amlodipino	30-240	60-120
verapanilo	0,5-10	1-5
diltiazem	1,5-10	3-5
simvastatina	7,5-120	10-50

Fig. 1

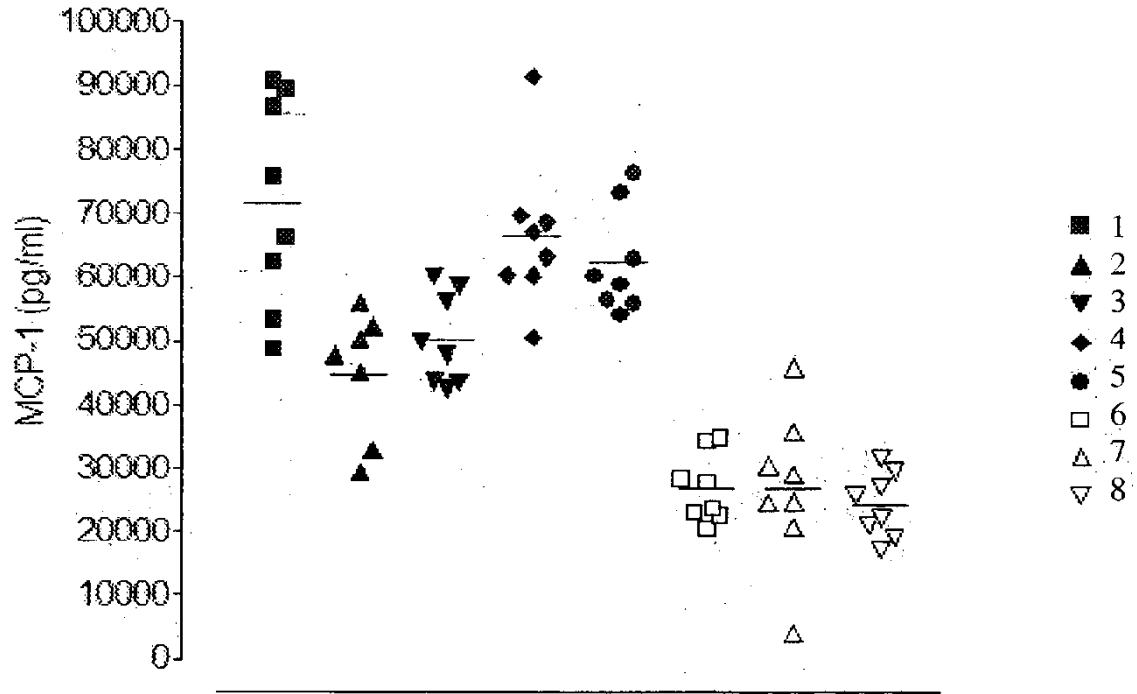


Fig. 2

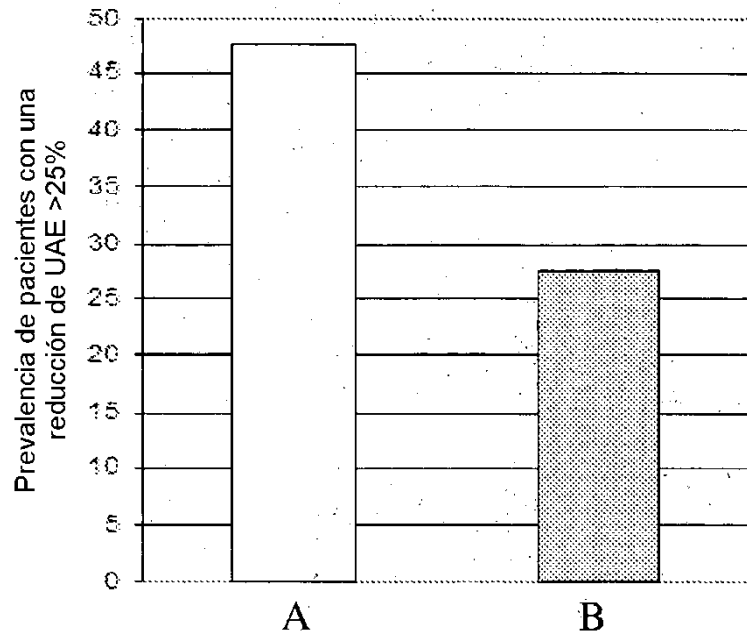


Fig. 3

