(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 654 768**

(51) Int. CI.:

A61K 38/10 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/JP2013/065637**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13180310**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13730377 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2854815**

(54) Título: **Fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística**

(30) Prioridad:

31.05.2012 US 201261653524 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2018

(73) Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo, 101-8535, JP

(72) Inventor/es:

FUJIKI, HIROYUKI;
AIHARA, MIKI y
KINOSHITA, SHIZUO

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística

Campo técnico

La presente invención se refiere a un fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística (PKD).

Técnica anterior

La enfermedad renal poliquística se clasifica como ADPKD (enfermedad renal poliquística autosómica dominante) y ARPKD (enfermedad renal poliquística autosómica recesiva). En ambos tipos de enfermedad renal poliquística, se desarrollan muchos quistes en la corteza y la médula renal, que conduce a disfunción renal acompañada de una atrofia sustancial y fibrosis. A medida que progresa la enfermedad, los riñones desarrollan hipertrofia que conduce a una insuficiencia renal que requiere diálisis.

En células epiteliales quísticas en las que los quistes se desarrollan a partir de células tubulares, el AMP cíclico (AMPc) activa la proteína cinasa A (PKA), y se activan una serie de vías de MAP cinasa (MAPK) para inducir la proliferación celular. En las células epiteliales quísticas, se potencia la expresión del receptor de vasopresina (V2R) y se eleva la actividad de la adenilato ciclasa, que también aumenta los niveles de AMPc y acelera la proliferación celular.

Se ha informado que los antagonistas de los receptores de la vasopresina tienen una respuesta completa en modelos animales de enfermedad renal poliquística, y el tolvaptán está avanzando en los estudios clínicos (véase, por ejemplo, la Bibliografía de patente (PTL) 1 y la Bibliografía no de patente (NPL) 1, 2 y 3).

También se espera que la octreotida, que es un derivado de la somatostatina que suprime la actividad de la adenilato ciclasa, sea útil como agente para tratar la ADPKD, y recientemente se han informado resultados de sus pruebas clínicas (véase la Bibliografía no de patente (NPL) 4).

Lista de referencias

Bibliografía de patente

PTL 1: JP4-154765A

PTL 2: el documento WO 2005/000893 A2 describe composiciones farmacéuticas parenterales que comprenden un análogo de somatostatina y novedosos análogos de somatostatina.

Bibliografía no de patente

NPL 1: Nat. Med., 2003, 9(10):1323-6

NPL 2: J. Am. Soc. Nephrol., 2005, 16:846-851

NPL 3: Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008, 3:1212-1218

NPL 4: J. Am. Soc. Nephrol., 2010, 21:1052-1061

NPL 5: Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 2009, 18(2) revisa los avances en la patogénesis y el tratamiento de PKD.

Sumario de la invención

Problema técnico

Es un objeto de la presente invención proporcionar un fármaco de combinación que tenga efectos preventivos y/o terapéuticos sorprendentemente excelentes sobre la enfermedad renal poliquística.

Solución al problema

Para resolver el problema anterior, los presentes inventores realizaron una amplia investigación sobre fármacos de combinación que pueden aumentar sorprendentemente los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre la enfermedad renal poliquística. Como resultado, los inventores confirmaron que el uso combinado de tolvaptán y un derivado de somatostatina, octreotida, puede producir efectos terapéuticos sorprendentes (por ejemplo, reducción del peso renal) sobre la enfermedad renal poliquística, en comparación con el uso de cualquier compuesto solo. Además, los inventores confirmaron que una combinación de tolvaptán y el derivado de somatostatina puede proporcionar efectos terapéuticos sorprendentes sobre la enfermedad renal poliquística, incluso cuando la dosis de tolvaptán y/o el derivado de somatostatina es tan baja como para ser ineficaz si cualquiera de los compuestos se usa solo. Como resultado de la investigación adicional basándose en este hallazgo, se ha llevado a cabo la presente invención.

Más específicamente, la presente invención proporciona los siguientes fármacos de combinación.

Punto 1. Un fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística que comprende una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina, en el que el profármaco se representa por un compuesto producido por fosforilación o acilación del grupo hidroxi de tolvaptán y en el que el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos.

Punto 2. El fármaco según el Punto 1, que comprende una combinación de una composición farmacéutica (una preparación farmacéutica) que comprende tolvaptán o un profármaco como se define en el Punto 1 con una composición farmacéutica (una preparación farmacéutica) que comprende un derivado de somatostatina como se define en el Punto 1.

Punto 3. El fármaco según el Punto 1 o 2 que comprende una dosis baja de tolvaptán o un profármaco como se define en el Punto 1 que sería ineficaz si se usara sola.

Punto 4. El fármaco según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3, en el que el derivado de somatostatina es octreotida, pasireotida, lanreotida, vapreotida, o una sal de los mismos.

Punto 5. Un fármaco de combinación para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística que comprende un fármaco administrado por vía oral que contiene tolvaptán o un profármaco del mismo y una preparación inyectable que comprende un derivado de somatostatina, en el que el profármaco es un compuesto producido por fosforilación o acilación del grupo hidroxi de tolvaptán y el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos.

Punto 6. El fármaco de combinación según el Punto 5, que comprende una dosis baja de tolvaptán o el profármaco como se define en el Punto 5 que sería ineficaz si se usara sola.

Punto 7. El fármaco de combinación según el Punto 5 o 6, en el que el derivado de somatostatina es octreotida, pasireotida, lanreotida, vapreotida, o una sal de los mismos.

Punto 8. El fármaco según el Punto 5 a 7, en el que la preparación inyectable que comprende el derivado de somatostatina es un fármaco administrado por vía subcutánea.

Punto 9. El fármaco según el Punto 5 a 7, en el que la preparación inyectable que comprende el derivado de somatostatina es un fármaco administrado por vía intramuscular.

Punto 10. Uso de una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina en la fabricación de un fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística.

Punto 11. Un fármaco que comprende una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina, en el que el profármaco es un compuesto producido por fosforilación o acilación del grupo hidroxi de tolvaptán y el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedad renal poliquística.

Punto 12. Tolvaptán o un profármaco del mismo en combinación con un derivado de somatostatina, en el que el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedad renal poliquística.

Punto 13. Tolvaptán o profármaco del mismo en combinación con un derivado de somatostatina para su uso según el Punto 12, en el que el tolvaptán o un profármaco del mismo se administra por vía oral y el derivado de somatostatina se administra por vía subcutánea o por vía intramuscular.

Punto 14. Un kit para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística que comprende un fármaco administrado por vía oral que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo y una preparación inyectable (en particular, un fármaco administrado por vía subcutánea o un fármaco administrado por vía intramuscular) que comprende un derivado de somatostatina, en el que el profármaco es un compuesto producido por fosforilación o acilación del grupo hidroxi de tolvaptán y el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos.

Punto 15. El fármaco según uno cualquiera de los Puntos 1 a 9, en el que el tolvaptán o un profármaco del mismo es tolvaptán y el derivado de somatostatina es octreotida.

Punto 16. El uso según el Punto 10, en el que el tolvaptán o un profármaco del mismo es tolvaptán y el derivado de somatostatina es octreotida.

Punto 17. El fármaco según el Punto 11, en el que el tolvaptán o un profármaco del mismo es tolvaptán y el derivado de somatostatina es octreotida.

Punto 18. Tolvaptán o un profármaco del mismo en combinación con un derivado de somatostatina, en el que el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales para su uso según el Punto 12 o 13, en el que el tolvaptán o un profármaco del mismo es tolvaptán y el derivado de somatostatina es octreotida.

Punto 19. El kit según el Punto 14, en el que el tolvaptán o un profármaco del mismo es tolvaptán y el derivado de somatostatina es octreotida.

Efectos ventajosos de la invención

El fármaco que comprende una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina según la presente invención proporciona efectos terapéuticos sorprendentes sobre la enfermedad renal poliquística (por ejemplo, un efecto supresor del aumento de peso renal, un efecto de mejora de la función renal, etc.), en comparación con cualquier compuesto usado solo. Una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina proporciona efectos terapéuticos sorprendentes sobre la enfermedad renal poliquística, incluso cuando la dosis de tolvaptán o un profármaco del mismo y/o el derivado de somatostatina es tan baja como para ser ineficaz si cualquier compuesto se usa solo.

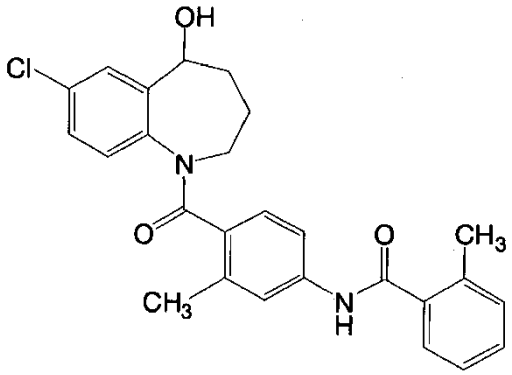
Debido a que el fármaco de combinación de la presente invención puede así mantener la eficacia del fármaco mientras que reduce los efectos secundarios, pueden esperarse que proporcione altos efectos terapéuticos mientras que se mantiene la calidad de vida (QOL) de los pacientes con enfermedad renal poliquística.

Descripción de realizaciones

Una característica del fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística según la presente invención es que comprende una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina.

1. Tolvaptán y un profármaco del mismo

El tolvaptán es el nombre común para 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzoazepina, representada por la fórmula (1).



(1)

El tolvaptán contiene un átomo de carbono unido a hidroxi como carbono asimétrico, como se muestra en la fórmula (I). Por tanto, el tolvaptán tiene un par de enantiómeros (enantiómeros R y S) basados en el carbono asimétrico. El término "tolvaptán" se usa para incluir enantiómero R, enantiómero S, y una mezcla de los dos enantiómeros en cualquier proporción. El tolvaptán es preferentemente el enantiómero R, enantiómero S, o un compuesto racémico (una mezcla igual de enantiómero R y enantiómero S); y es más preferentemente un compuesto racémico.

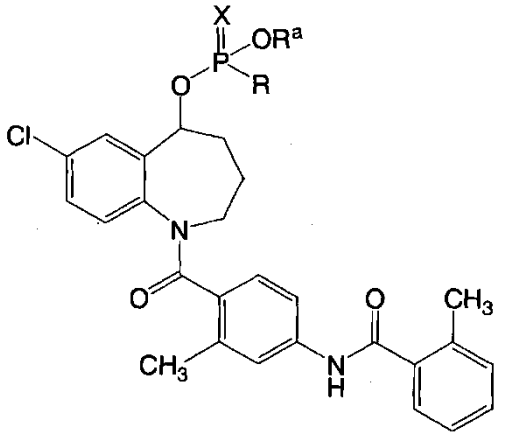
El tolvaptán puede ser cristalino, amorfo, o una mezcla de los dos. Cuando los cristales tienen dos o más polimorfismos, el tolvaptán incluye todos los polimorfismos.

El tolvaptán puede ser de forma que uno o más átomos en la molécula del tolvaptán estén sustituidos por uno o más isótopos del mismo. Ejemplos de tales isótopos incluyen deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), ^{13}C, ^{14}N, ^{18}O, y similares.

El tolvaptán puede estar en forma de, por ejemplo, un anhídrido, un solvato (por ejemplo, un hidrato, un alcoholato, etc.), una sal, o co-cristales.

El tolvaptán puede ser un profármaco. El profármaco es un compuesto obtenido modificando un compuesto activo (tolvaptán) en vista de la solubilidad mejorada en agua, estabilización mejorada, biodisponibilidad mejorada, etc.

Un ejemplo de un profármaco es un compuesto producido por fosforilación del grupo hidroxi de tolvaptán. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un compuesto de benzazepina representado por la siguiente fórmula (1a) o una sal del mismo, que se desvela en el documento JP2009-521397A.



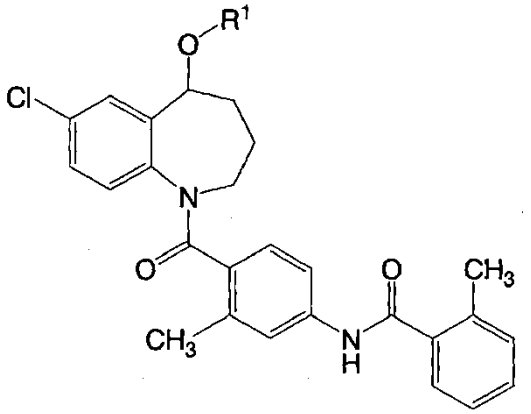
(1a)

(en la que R es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi que opcionalmente tiene un grupo protector, un grupo mercapto que opcionalmente tiene un grupo protector, o un grupo amino que opcionalmente tiene uno o dos grupos protectores; R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi; y X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre).

En la fórmula (1a), no hay limitación particular al "grupo protector" para el grupo hidroxi que tiene opcionalmente un grupo protector, el grupo mercapto que tiene opcionalmente un grupo protector, o el grupo amino que tiene opcionalmente uno o dos grupos protectores, representados por R. Ejemplos típicos de grupos protectores incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo, grupos alquilo C_{1-6}, tales como metilo y etilo), grupos fenil-alquilo inferior (por ejemplo, grupos fenil-alquilo C_{1-6}, tales como bencilo y fenetilo), grupos alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, grupos alcoxi C_{1-6}-carbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), y similares.

Ejemplos del grupo protector de hidroxi representado por R^a en la fórmula (1a) son aquellos mencionados anteriormente como ejemplos del "grupo protector" incluido en R.

Otros ejemplos de profármacos incluyen un compuesto obtenido acilando el grupo hidroxi de tolvaptán. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un compuesto de benzazepina representado por la siguiente fórmula (1b) o una sal del mismo, que se desvela en el documento WO2009/001968 (JP2010-531293A).



(1b)

en la que R^1 es un grupo de (1-1) a (1-7) a continuación:

(1-1) un grupo $-CO-(CH_2)_n-COR^2$

(en el que n es un número entero de 1 a 4, R^2 es (2-1) un grupo hidroxi; (2-2) un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, un grupo alcanoílo inferior, un grupo alcanoiloxi inferior, un grupo alcoxicarboniloxi inferior, un grupo cicloalquiloxicarboniloxi, o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo; o (2-3) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi-alquilo inferior);

(1-2) un grupo $-CO-(CH_2)_m-NR^3R^4$

(en el que m es un número entero de 0 a 4, R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^4 es (4-1) un átomo de hidrógeno; (4-2) un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquil inferior-amino, un grupo alcoxi inferior-carbonilo, o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo; o (4-3) un grupo alcoxi inferior-carbonilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoiloxi inferior, o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo, R^3 y R^4 pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros uniendo R^3 y R^4 entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que R^3 y R^4 se unen, directamente o mediante un átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con (4-4) un grupo alquilo inferior (estando el grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi-alcoxi inferior); (4-5) un grupo alcoxi inferior-carbonilo; (4-6) un grupo alquilcarbonilo (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o un grupo alcoxi inferior-carbonilo); (4-7) un grupo arilcarbonilo; o (4-8) un grupo furilcarbonilo);

(1-3) un grupo $-CO-(CH_2)_p-O-CO-NR^5R^6$

(en el que p es un número entero de 1 a 4, R^5 es un grupo alquilo inferior, y R^6 es un grupo alcoxi inferior-carbonil- alquilo inferior);

(1-4) un grupo $-CO-(CH_2)_q-X-R^7$

(en el que q es un número entero de 1 a 4, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo sulfonilo, y R^7 es un grupo carboxi-alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior-carbonil-alquilo inferior);

(1-5) un grupo $-CO-R^8$

(en el que R^8 es (8-1) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoiloxi inferior, o un grupo fenilo (estando el grupo fenilo sustituido con un grupo dihidroxifosforiloxi en el que los grupos hidroxi están opcionalmente sustituidos con grupos bencilo, y un grupo alquilo inferior), (8-2) un grupo alcoxi inferior sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoiloxi inferior, o un grupo dihidroxifosforiloxi, (8-3) un grupo piridilo, o (8-4) un grupo alcoxi inferior-fenilo);

(1-6) un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupos alquiltio inferior, un grupo dihidroxifosforiloxi y grupos alcanoiloxi inferior; y

(1-7) un resto de aminoácido o péptido opcionalmente protegido con uno o más grupos protectores.

En la fórmula (1b), el término "inferior" se refiere a "C_{1-6}", a menos que se especifique de otro modo.

Ejemplos de grupos alcanoílo inferior incluyen grupos alcanoílo C_{2-6} lineales o ramificados, tales como acetilo, n-propionilo, n-butirilo, isobutirilo, n-pentanoílo, terc-butilcarbonilo y n-hexanoílo.

Ejemplos de grupos alcanoiloxi inferior incluyen grupos alcanoiloxi C_{2-6} lineales o ramificados, tales como acetiloxi, n-propioniloxi, n-butiriloxi, isobutiriloxi, n-pentanoiloxi, terc-butilcarboniloxi y n-hexanoiloxi.

Ejemplos de grupos alcoxicarboniloxi inferior incluyen grupos alcoxicarboniloxi en los que el resto alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, n-propoxicarboniloxi, isopropoxicarboniloxi, n-butoxicarboniloxi, isobutoxicarboniloxi, terc-butoxicarboniloxi, sec-butoxicarboniloxi, n-pentiloxicarboniloxi, neopentiloxicarboniloxi, n-hexiloxicarboniloxi, isohexiloxicarboniloxi y 3-metil pentiloxicarboniloxi.

Ejemplos de grupos cicloalquiloxicarboniloxi incluyen grupos cicloalquiloxicarboniloxi en los que el resto cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C_{3-8}, tal como ciclopropiloxicarboniloxi, ciclobutiloxicarboniloxi, ciclopentiloxicarboniloxi, ciclohexiloxicarboniloxi, cicloheptiloxicarboniloxi y ciclooctiloxicarboniloxi.

Ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos cicloalquilcarbonilo en los que el resto cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C_{3-8}, tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo y ciclooctilcarbonilo.

Ejemplos de grupos alcoxi inferior incluyen grupos alcoxi C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi y 3-metilpentiloxi.

Ejemplos de grupos hidroxi-alquilo inferior incluyen grupos alquilo C_{1-6} lineales o ramificados que tienen uno a tres grupos hidroxi, tales como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 3,3-dimetil-3-hidroxipropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo y 2,3,4-trihidroxibutilo.

Ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos alquilo C_{1-10} lineales o ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

Ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen grupos alquilo C_{1-6} lineales o ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

Ejemplos de átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos de grupos alquil inferior-amino incluyen grupos amino sustituido con de uno a dos grupos alquilo C_{1-6} lineales o ramificados tales como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, di-n-pentilamino, di-n-hexilamino, N-metil-N-etilamino, N-etil-N-n-propilamino, N-metil-N-n-butilamino y N-metil-N-n-hexilamino.

Ejemplos de grupos alcoxi inferior-carbonilo incluyen grupos alcoxicarbonilo en los que el resto alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, isohexiloxicarbonilo y 3-metilpentiloxicarbonilo.

Ejemplos de anillos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros formados por la unión de R^3 y R^4 entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen R^3 y R^4, directamente o mediante un átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno, incluyen pirrolidina, imidazolidina, piperazina, piperidina y morfolina.

Ejemplos de grupos hidroxi-alcoxi inferior incluyen grupos hidroxialcoxi que tienen uno o dos grupos hidroxi, siendo el resto alcoxi un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi y 2-metil-3-hidroxipropoxi.

Ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos alquilcarbonilo en los que el resto alquilo es un grupo alquilo C_{1-20} lineal o ramificado, tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, 3-metilpentilcarbonilo, n-heptilcarbonilo, n-octilcarbonilo, n-nonilcarbonilo, n-decilcarbonilo, n-undecilcarbonilo, n-dodecilcarbonilo, n-tridecilcarbonilo, n-tetradecilcarbonilo, n-pentadecilcarbonilo, n-hexadecilcarbonilo, n-heptadecilcarbonilo, n-octadecilcarbonilo, n-nonadecilcarbonilo y n-icosilcarbonilo.

Ejemplos de grupos arilcarbonilo incluyen fenilcarbonilo y (1- o 2-)naftilcarbonilo.

Ejemplos de grupos furilcarbonilo incluyen (2- o 3-)furilcarbonilo.

Ejemplos de grupos alcoxi inferior-carbonil-alquilo inferior incluyen grupos alcoxicarbonilalquilo en los que el resto alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, y el resto alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 5-isopropoxicarbonil pentilo, 6-n-propoxicarbonilhexilo, 1,1-dimetil-2-n-butoxicarboniletilo, 2-metil-3-terc-butoxicarbonilpropilo, 2-n-pentiloxicarboniletilo y n-hexiloxicarbonilmetilo.

Ejemplos de grupos carboxi-alquilo inferior incluyen grupos carboxialquilo en los que el resto alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 1-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexilo, 1,1-dimetil-2-carboxietilo y 2-metil-3-carboxipropilo.

Ejemplos de grupos alcoxi inferior-fenilo incluyen grupos alcoxifenilo en los que el resto alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxifenilo, etoxifenilo, n-propoxifenilo, isopropoxifenilo, n-butoxifenilo, isobutoxifenilo, terc-butoxifenilo, sec-butoxifenilo, n-pentiloxifenilo, isopentiloxifenilo, neopentiloxifenilo, n-hexiloxifenilo, isohexiloxifenilo y 3-metilpentiloxifenilo.

Ejemplos de grupos alquiltio inferiores incluyen grupos alquiltio C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

Ejemplos de restos de aminoácido o péptido incluyen restos de aminoácidos tales como alanilo, fenilalanilo, sarcosilo, valilo, leucilo, isoleucilo, prolilo, N-etilglicilo, N-propilglicilo, N-isopropilglicilo, N-butilglicilo, N-terc-butilglicilo, N-pentilglicilo, N-hexilglicilo, N,N-dietilglicilo, N,N-dipropilglicilo, N,N-dibutilglicilo, N,N-dipentilglicilo, N,N-dihexilglicilo, N-metil-N-etilglicilo, N-metil-N-propilglicilo, N-metil-N-butilglicilo, N-metil-N-pentilglicilo, y N-metil-N-hexilglicilo; y péptido residuos tales como sarcosil-glicilo, glicil-glicilo, glicil-sarcosilo, sarcosil-sarcosilo, alanil-glicilo, fenilalanil-glicilo, fenilalanil-fenilalanilo, glicil-glicil-glicilo, N-etilglicil-glicilo, N-propilglicil-glicilo, N,N-dimetilglicil-glicilo, N,N-dietilglicil-glicilo, N-metil-N-etilglicil-glicilo, sarcosil-glicil-glicilo, N-etilglicil-glicil-glicilo y N,N-dimetilglicil-glicil-glicilo.

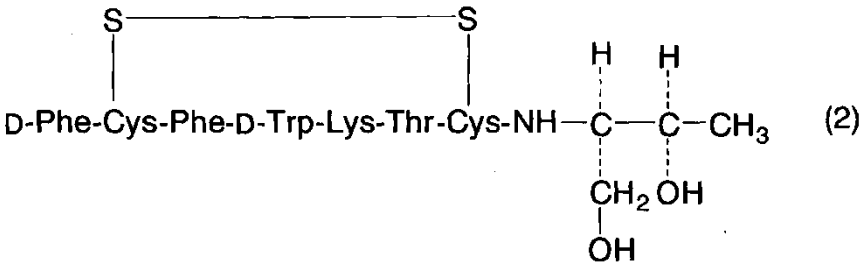
Ejemplos de grupos protectores para aminoácidos o péptidos incluyen aquellos normalmente usados para proteger grupos amino de aminoácidos o péptidos, tales como terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo y acetilo.

En esta memoria descriptiva, un profármaco de tolvaptán (en particular, un compuesto de fórmula (1a) y/o un compuesto de fórmula (1b)) puede usarse junto con o sustituirse por tolvaptán. En la presente invención, tolvaptán es preferible.

2. Derivado de somatostatina

El término "derivado de somatostatina" se refiere a somatostatina, un compuesto que comprende una secuencia de aminoácidos (Phe-Trp-Lys-Thr) esencial para la actividad fisiológica de somatostatina; o sales de los mismos. Ejemplos específicos del mismo incluyen somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida, vapreotida, y similares. Tales compuestos pueden usarse individualmente, o en una combinación de dos o más. La octreotida es preferible.

Octreotida se refiere a un polipéptido cíclico representado por la fórmula (2), y es el nombre común para disulfuro cíclico (2→7) de (-)-D-fenilalanil-L-cisteinil-L-fenilalanil-D-tryptofil-L-lisil-L-treonil-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-L-cisteinamida.



(2)

El derivado de somatostatina puede formar una sal con un ácido farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico y ácido láctico. La sal del derivado de somatostatina es preferentemente clorhidrato o acetato, y más preferentemente diacetato de octreotida. Ésta está comercialmente disponible con el nombre comercial "Sandostatin" (un producto de Novartis Pharma K.K.).

3. Preparación farmacéutica

Una característica del fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística según la presente invención es que comprende una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina. La combinación es preferentemente una combinación de tolvaptán con un derivado de somatostatina. Una combinación de tolvaptán con octreotida, una combinación de tolvaptán con pasireotida, una combinación de tolvaptán con lanreotida, o una combinación de tolvaptán con vapreotida es más preferible. Una combinación de tolvaptán con octreotida es incluso más preferible. Estas combinaciones se aplican a la invención entera.

El fármaco de la presente invención puede estar en forma de una única formulación (una mezcla) que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina; o en forma de formulaciones separadas (concomitantes), comprendiendo una de las formulaciones tolvaptán o una sal del mismo, y comprendiendo la otra un derivado de somatostatina. El fármaco es preferentemente concomitantes.

Un ejemplo de tales concomitantes es una combinación de una composición farmacéutica (una preparación farmacéutica) que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo con una composición farmacéutica (una preparación farmacéutica) que comprende un derivado de somatostatina.

La preparación farmacéutica que comprende una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina puede ser una mezcla o concomitantes, y la forma de dosificación de la preparación farmacéutica puede ser adecuadamente seleccionada de aquellas descritas más adelante.

La preparación farmacéutica puede producirse incorporando tolvaptán o un profármaco del mismo y/o un derivado de somatostatina por un método convencional usando un diluyente y/o excipiente comúnmente usado, tal como una carga, una sustancia de relleno, un aglutinante, un humectante, un disgregante, un tensioactivo y un lubricante.

La forma de la preparación farmacéutica puede ser adecuadamente seleccionada de diversas formas según el fin terapéutico. Ejemplos típicos de tales formas incluyen comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, pomadas, inyecciones (disoluciones, suspensiones, emulsiones, etc.), y similares.

Para formar comprimidos, pueden usarse diversos vehículos conocidos en la técnica. Ejemplos de tales vehículos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín y celulosa cristalina; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, disolución de glucosa, disolución de almidón, disolución de gelatina, carboximetilcelulosa, Shellac, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarán,

hidrogenocarbonato de sodio, carbonato cálcico, ésteres de polioxietilensorbitano de ácidos grasos, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; humectantes tales como glicerol y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y sílice coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, sales de ácido esteárico, polvo de ácido bórico y polietilenglicol.

Los comprimidos, si se desea, pueden recubrirse con un material de recubrimiento general para dar comprimidos recubiertos. Ejemplos de tales comprimidos recubiertos incluyen comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos recubiertos entéricos, comprimidos recubiertos de película, comprimidos bicapa y comprimidos multicapa.

Para formar píldoras, pueden usarse diversos vehículos conocidos en la técnica. Ejemplos de tales vehículos incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina y etanol; y disgregantes tales como laminarán y agar.

Para formar supositorios, pueden usarse diversos vehículos conocidos en la técnica. Ejemplos de tales vehículos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos.

Las inyecciones se preparan preferentemente en forma de disoluciones, emulsiones o suspensiones que se esterilizan y son isotónicas con la sangre. Para formar tales disoluciones, emulsiones y suspensiones usando tolvaptán o un profármaco del mismo y/o un derivado de somatostatina, puede usarse cualquier diluyente comúnmente usado en la materia. Ejemplos de tales diluyentes incluyen agua, disolución acuosa de ácido láctico, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y éster de polioxietilensorbitano de ácidos grasos. En este caso, puede incorporarse un agente isotonizante, tal como cloruro sódico, glucosa, manitol o glicerol, en una preparación farmacéutica tal en una cantidad suficiente para hacer la preparación isotónica. Además, pueden añadirse agentes de ajuste del pH comúnmente usados, solubilizantes, tampones, agentes calmantes, etc., además de agentes colorantes, conservantes, aromas, edulcorantes, y/u otras medicinas, si fuera necesario.

La cantidad de tolvaptán o un profármaco del mismo y/o derivado de somatostatina en la preparación farmacéutica de la invención no está particularmente limitado en tanto que sea una cantidad terapéuticamente eficaz como fármaco de combinación, y puede ser adecuadamente seleccionada de un amplio intervalo. Es generalmente preferible que el tolvaptán o un profármaco del mismo y/o un derivado de somatostatina estén contenidos en la preparación farmacéutica en una proporción de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 70 % en peso. Por ejemplo, cuando se usan concomitantes como el fármaco de combinación, la preparación farmacéutica que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo normalmente comprende el tolvaptán o el profármaco del mismo en una cantidad del 0,01 a 70 % en peso, y la preparación farmacéutica que comprende un derivado de somatostatina normalmente comprende el derivado de somatostatina en una cantidad del 0,01 al 70 % en peso.

4. Método de administración y dosificación

El método de administración (vía de administración) de la preparación farmacéutica de la invención no está particularmente limitado. Esta preparación puede administrarse por un método adecuado para la forma de dosificación, la edad y el sexo del paciente, el estado de la enfermedad, y otras condiciones. Por ejemplo, se administran comprimidos, píldoras, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas por vía oral. Las inyecciones se administran por vía intravenosa individualmente o como una mezcla con una transfusión por inyección general, tal como disolución de glucosa o disolución de aminoácidos, o se administra individualmente por vía intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea o por vía intraperitoneal, según se requiera. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

Ejemplos típicos del fármaco de combinación de la presente invención son concomitantes. Un ejemplo de tales concomitantes es una combinación de una composición farmacéutica (una preparación farmacéutica) que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo con una composición farmacéutica (una preparación farmacéutica) que comprende un derivado de somatostatina. En este caso, la preparación farmacéutica que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo puede ser, por ejemplo, un fármaco administrado por vía oral (una preparación oral), un fármaco administrado por vía intramuscular (una preparación de liberación sostenida), o un fármaco administrado por vía intravenosa (una preparación de liberación sostenida); la preparación farmacéutica es preferentemente una preparación oral. La preparación farmacéutica que comprende un derivado de somatostatina puede ser, por ejemplo, un fármaco administrado por vía subcutánea (una inyección subcutánea), un fármaco administrado por vía intramuscular (una preparación de liberación sostenida), o un fármaco administrado por vía oral (una preparación oral), y es preferentemente un fármaco administrado por vía subcutánea.

Ejemplos de la combinación de concomitantes incluyen, pero no se limitan a, una combinación de un fármaco administrado por vía oral que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo y un fármaco administrado por vía

subcutánea que comprende un derivado de somatostatina, y una combinación de un fármaco que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo y otro fármaco que comprende un derivado de somatostatina, siendo ambos fármacos administrados por vía subcutánea (inyecciones subcutáneas).

La dosis del fármaco de combinación de la presente invención se selecciona adecuadamente según la pauta de dosificación, la edad y sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad, y otras condiciones.

La pauta de dosificación de la preparación farmacéutica que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo es normalmente tal que el tolvaptán o un profármaco del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 300 mg, preferentemente 0,001 a 100 mg, por kg (peso corporal) por día en una o más administraciones.

Incluso cuando se administra tolvaptán o un profármaco del mismo en una dosis baja que sería ineficaz si se usara sola, una combinación de los mismos con un derivado de somatostatina puede proporcionar efectos terapéuticos excelentes sobre la enfermedad renal poliquística. La pauta de dosificación de la preparación farmacéutica que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo cuando se usa en combinación con un derivado de somatostatina es tal que el tolvaptán o un profármaco del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 50 mg, y preferentemente 0,001 a 30 mg, por kg (peso corporal) por día en una o más administraciones.

La pauta de dosificación de la preparación que comprende un derivado de somatostatina es normalmente tal que el derivado de somatostatina se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 10 mg, preferentemente 0,001 a 1 mg, por kg (peso corporal) por día en una o más administraciones.

La preparación farmacéutica que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo con la preparación farmacéutica que comprende un derivado de somatostatina puede administrarse a un ser humano (en particular, un paciente) simultáneamente o con un retardo entre administraciones.

La presente invención incluye el uso de una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina en la fabricación de un fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística.

La presente invención incluye un fármaco de combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo y un derivado de somatostatina para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedad renal poliquística.

La presente invención incluye un método de tratamiento de enfermedad renal poliquística, que comprende administrar una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina a un paciente con enfermedad renal poliquística. Formas de dosificación preferibles son tales que el tolvaptán se administra por vía oral y un derivado de somatostatina se administra por vía subcutánea o por vía intramuscular.

La presente invención incluye un kit para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística que comprende un fármaco administrado por vía oral que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo y una preparación inyectable (en particular, un fármaco administrado por vía subcutánea o un fármaco administrado por vía intramuscular) que comprende un derivado de somatostatina. Ejemplos del kit incluyen un kit que comprende un recipiente que contiene un fármaco administrado por vía oral que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo y un recipiente que contiene un fármaco administrado por vía subcutánea o un fármaco administrado por vía intramuscular que comprende un derivado de somatostatina.

Los contenidos y divulgaciones completos de cada patente y referencia en el presente documento se desvelan incorporados por referencia.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará ahora con los siguientes ejemplos. Sin embargo, la invención no está limitada a los mismos o por ellos.

Ejemplo 1

Se evaluaron los efectos individuales o combinados de tolvaptán, que es un antagonista del receptor de vasopresina, y octreotida, que es un análogo de somatostatina, contra la enfermedad renal poliquística usando ratones pcy, que son animales modelo de PKD.

Los ratones pcy anteriormente mencionados son ratones adultos del modelo de enfermedad renal poliquística, y el modo de herencia es autosómica recesiva. En ratones DBA/2FG-pcy generados introduciendo el gen pcy en ratones DBA/2, se observaron quistes a simple vista a partir de la cuarta semana, y el volumen del riñón aumentó con el tiempo hasta que la 30ª semana. Se ha informado que en comparación con ratones no mutados, ratones pcy tienen niveles de AMPc renal elevados y niveles de ARNm renal elevados de acuaporina-2 y el receptor de vasopresina V2 (V2R). Para detalles, véase la Bibliografía no de patente (NPL) 1.

Basándose en el peso corporal a las 4 semanas de edad y el volumen renal medido por IRM, los ratones pcy (macho) se dividieron en los cuatro siguientes grupos (cada grupo: 9 ratones):

(1) un grupo de control;

(2) un grupo que recibió un pienso que contenía 0,03 % de tolvaptán;

(3) un grupo que recibió octreotida (300 µg/kg x 2/día sc); y

(4) un grupo que recibió un pienso que contenía 0,03 % de tolvaptán, y octreotida (300 µg/kg x 2/día sc).

Como ratones de control normales se usaron ratones DBA/2JJcl (5 ratones). Se administró un pienso MF que contenía 0,03 % de tolvaptán a los grupos que recibieron tolvaptán. Se administró un pienso MF que no contenía tolvaptán a los otros grupos, es decir, el grupo de control y el grupo que recibió octreotida solo. Se diluyó inyección subcutánea de Sandostatin (100 µg/ml) con solución salina fisiológica y se inyectó por vía subcutánea en una cantidad de 300 µg/kg/10 ml al grupo que recibió octreotida dos veces al día, mañana y tarde.

El tratamiento con fármaco empezó a partir de las 5 semanas de edad, y continuó hasta las 15 semanas de edad. Se recogió orina de cada ratón a las 14 semanas de edad usando jaulas metabólicas durante 19 horas, y se midieron el volumen de orina y la eliminación de albúmina urinaria.

Se sacrificaron los ratones de control DBA y los ratones pcy con anestesia con isoflurano a las 15 semanas de edad para recoger su sangre, y los riñones derecho e izquierdo. Se midieron los parámetros de plasma a partir de la sangre obtenida, y se midió el peso de los riñones derecho e izquierdo.

La Tabla 1 muestra el peso de los riñones (% del peso corporal) durante la autopsia. A las 15 semanas de edad, se observaron hipertrofia renal marcada y quistes en ratones de control pcy, en comparación con los ratones DBA normales. El peso del riñón aumentó 5,2 veces. En comparación con el grupo de control pcy, el grupo que recibió pienso que contenía 0,03 % de tolvaptán y el grupo que recibió por vía subcutánea octreotida no presentaron efectos supresores del peso renal significativos cuando se administró o bien tolvaptán o bien octreotida solo. A diferencia, se observó un efecto supresor del peso renal significativo en el grupo que recibió tanto tolvaptán como octreotida ($p<0,01$), en comparación con el control pcy. El grupo que recibió tanto tolvaptán como octreotida presentó un efecto supresor del peso renal significativamente alto ($p<0,05$), en comparación con los grupos que recibieron o bien tolvaptán o bien octreotida solo.

Tabla 1

Peso renal de ratones pcy (15 semanas de edad) (ajuste del peso corporal: %)

Grupo de ratones		Número de ratones	Peso renal (% de peso corporal)	Resultados del ensayo	
			Media ± EE	Comparación con el grupo de control	Comparación con el grupo que recibe tanto tolvaptán como octreotida
1	DBA normal	5	1,53±0,04	-	-
2	Control pcy	9	8,02±0,66	-	-
3	Pcy que recibió pienso que contenía 0,03 % de tolvaptán solo	9	7,28±0,84	NS	p<0,05
4	Pcy que recibió octreotida solo (300 µg/kg x 2/día sc)	9	6,68±0,65	NS	p<0,05
5	Pcy que recibió pienso que contenía tanto 0,03 % de tolvaptán como octreotida (300 µg/kg x 2/día sc)	9	4,87±0,36	p<0,01	-

Cada valor indica el valor promedio ± EEM.

Para comparación con el grupo de control, se usó la prueba de Dunnett (ambos lados).

Para comparación del grupo que recibió tanto tolvaptán como octreotida con los grupos que recibieron uno cualquiera de tolvaptán y octreotida, se usó el procedimiento de prueba cerrada.

"NS" indica no significativo.

Los resultados anteriores muestran que una combinación de tolvaptán con octreotida puede suprimir sinérgicamente el aumento de tamaño del riñón quístico y mejorar las funciones renales.

REIVINDICACIONES

1. Un fármaco para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística que comprende una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina, en el que el profármaco se representa por un compuesto producido por fosforilación o acilación del grupo hidroxi de tolvaptán y en el que el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos.

2. El fármaco según la reivindicación 1, que comprende una dosis baja de tolvaptán o un profármaco como se define en la reivindicación 1 que sería ineficaz si se usara sola.

3. El fármaco según la reivindicación 1 o 2, en el que el derivado de somatostatina es octreotida, pasireotida, lanreotida, vapreotida, o una sal de los mismos.

4. Un fármaco de combinación para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística que comprende un fármaco administrado por vía oral que contiene tolvaptán o un profármaco del mismo y una preparación inyectable que comprende un derivado de somatostatina, en el que el profármaco es un compuesto producido por fosforilación o acilación del grupo hidroxi de tolvaptán y el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos.

5. El fármaco de combinación según la reivindicación 4, que comprende una dosis baja de tolvaptán o el profármaco como se define en la reivindicación 4 que sería ineficaz si se usara sola.

6. El fármaco de combinación según la reivindicación 4 o 5, en el que el derivado de somatostatina es octreotida, pasireotida, lanreotida, vapreotida, o una sal de los mismos.

7. El fármaco de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la preparación inyectable que comprende el derivado de somatostatina como se define en la reivindicación 4 es un fármaco administrado por vía subcutánea.

8. El fármaco de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la preparación inyectable que comprende el derivado de somatostatina como se define en la reivindicación 4 es un fármaco administrado por vía intramuscular.

9. Un fármaco que comprende una combinación de tolvaptán o un profármaco del mismo con un derivado de somatostatina, en el que el profármaco es un compuesto producido por fosforilación o acilación del grupo hidroxi de tolvaptán y el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedad renal poliquística.

10. Un kit para prevenir y/o tratar enfermedad renal poliquística que comprende un fármaco administrado por vía oral que comprende tolvaptán o un profármaco del mismo y una preparación inyectable que comprende un derivado de somatostatina, en el que el profármaco es un compuesto producido por fosforilación o acilación del grupo hidroxi de tolvaptán y el derivado de somatostatina se representa por uno cualquiera, o una combinación de dos o más, de somatostatina, octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, o sales de los mismos.