

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 523**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2001** **E 10179109 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019** **EP 2305232**

54 Título: **Combinaciones sinérgicas que comprenden un inhibidor de renina para enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

17.11.2000 GB 0028151

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

10.12.2019

73 Titular/es:

**NODEN PHARMA DAC (100.0%)
D'Olier Chambers, 16A D'Olier Street
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**HEWITT, WILLIAM;
VASELLA, DANIEL LUCIUS y
WEBB, RANDY LEE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

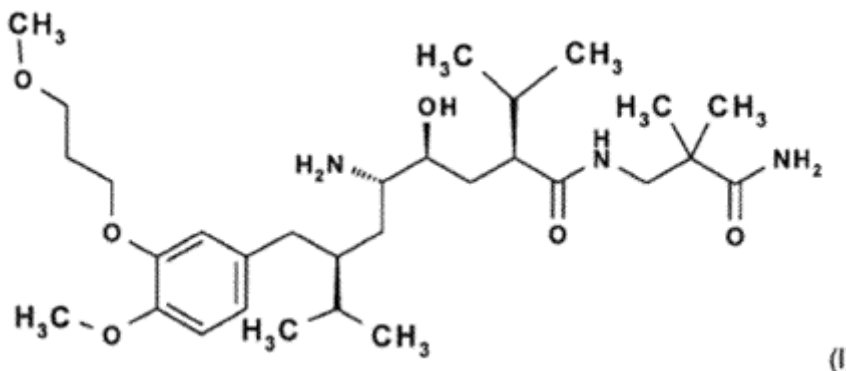
ES 2 734 523 T3

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

Combinaciones sinérgicas que comprenden un inhibidor de renina para enfermedades cardiovasculares.

La invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, respectivamente, que comprende el inhibidor de renina de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador.

La presente divulgación prevé adicionalmente una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, respectivamente, que comprende el inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en:

- (i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (ii) un inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (iv) un bloqueador de canales de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (v) un inhibidor de la aldosterona sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (vi) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (vii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina dual/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (viii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "al menos un agente terapéutico", por lo tanto, significa que, además del compuesto de fórmula (I) y la hidroclorotiazida, uno o más, por ejemplo, dos, además de tres, ingredientes activos como se especifica en la presente divulgación, se pueden combinar

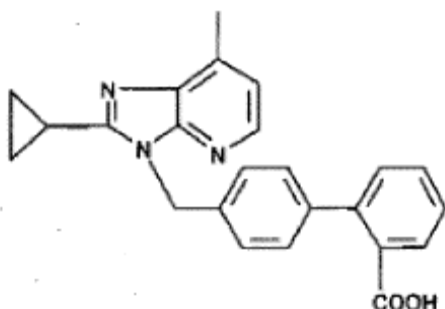
Los inhibidores de la renina inhiben la acción de la enzima natural renina. Este último pasa de los riñones a la sangre donde efectúa la escisión del angiotensinógeno, liberando el decapeptido angiotensina I, que luego se escinde en los pulmones, los riñones y otros órganos para formar el octapeptido angiotensinógeno II. El octapeptido aumenta la presión arterial tanto directamente por la vasoconstricción arterial como indirectamente al liberar de las glándulas suprarrenales la hormona que retiene los iones de sodio, aldosterona, acompañada por un aumento en el volumen de líquido extracelular. Ese aumento se puede atribuir a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina producen una reducción en la formación de angiotensina I. Como resultado, se produce una menor cantidad de angiotensina II. La concentración reducida de esa hormona peptídica activa es la causa directa de, por ejemplo, el efecto hipotensor de los inhibidores de la renina.

Rahuel et al., Chemistry & Biology, 2000, 7, 493-504 describen el inhibidor de renina de fórmula (I) con afinidad y especificidad in vitro para la renina y la eficacia oral en la reducción de la presión arterial en los tífes dependientes de Na^+ .

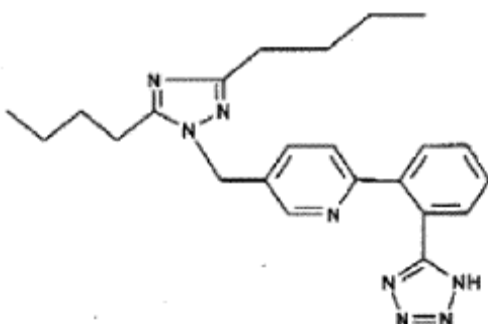
El inhibidor de renina de fórmula (I), definido químicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida, se describe específicamente en el documento EP 678503 A. Especialmente preferida es la sal de hemi-fumarato de la misma.

- 5 Se entiende que los antagonistas del receptor AT₁ (también llamados antagonistas del receptor de la angiotensina II) son aquellos ingredientes activos que se unen al subtipo de receptor AT₁ del receptor de la angiotensina II, pero no dan como resultado la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden, por ejemplo, emplearse como antihipertensivos o para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

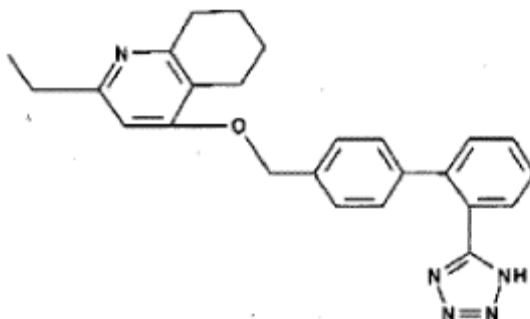
- 10 La clase de antagonistas del receptor AT₁ comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, esencialmente preferidos son los no peptídicos. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en valsartán (cf. EP 443983), losartán (cf. EP253310), candesartán (cf. 459136), eprosartán (cf. EP 403159), irbesartán (cf. EP454511), olmesartán (cf. EP 503785), tasosartán (cf. EP539086), telmisartán (cf. EP 522314), el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula



- 15 el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula

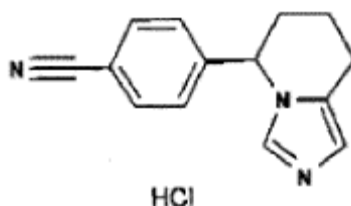


o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

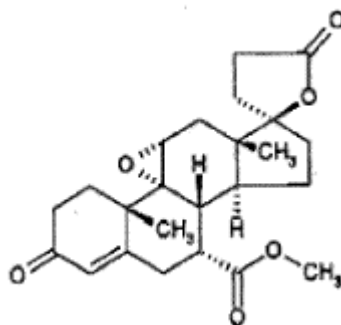
- 20 Los antagonistas del receptor AT₁ preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, el más preferido es el valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se entiende que los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa (también llamados inhibidores de la β-hidroxi-β-metilglutaril-co-enzima-A reductasa) son aquellos agentes activos que se pueden usar para disminuir los niveles de lípidos, incluido el colesterol en la sangre.

- 5 La clase de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina y velostatina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 Los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, más preferidos son fluvastatina y pitavastatina y también atorvastatina o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 La interrupción de la degradación enzimática de la angiotensina I a la angiotensina II con los llamados inhibidores de la ACE (también llamados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) es una variante exitosa para la regulación de la presión arterial y, de este modo, también pone a disposición un método terapéutico para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Los inhibidores de la ACE comprenden compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril y trandolapril, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 Los inhibidores de la ACE preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, más preferidos son benazepril y enalapril.
- La clase del CCB comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no DHP, tales como CCB de tipo diltiazem y de tipo verapamilo.
- 25 Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un representante de DHP seleccionado del grupo que consiste en amlodipino, felodipino, riosidina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y nivaldipino, y es preferiblemente un representante no DHP seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamilo, mibefradil, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se usan terapéuticamente, por ejemplo, como antihipertensivo, antianginal pectoris o fármacos antiarrítmicos. Los CCB preferidos comprenden amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y verapamilo, o, por ejemplo, dependiente del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Especialmente preferido como DHP es amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el besilato de la misma. Un representante especialmente preferido de los que no son DHP es el verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato del mismo.
- 30 El inhibidor de la aldosterona sintasa es una enzima que convierte la corticosterona en aldosterona mediante la hidroxilación de la corticosterona para formar 18-OH-corticosterona y la 18-OH-corticosterona en aldosterona. Se sabe que la clase de inhibidores de la aldosterona sintasa se aplica para el tratamiento de la hipertensión y el aldosteronismo primario comprende inhibidores de la aldosterona sintasa esteroideos como no esteroideos, siendo este último el más preferido.
- 35 Se da preferencia a los inhibidores de la aldosterona sintasa disponibles comercialmente o a los inhibidores de la aldosterona sintasa que han sido aprobados por las autoridades sanitarias.
- 40 La clase de inhibidores de la aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en los inhibidores de la aromatasa no esteroidea anastrozol, fadrozol (incluido el enantiómero (+) de los mismos), así como el inhibidor de la aromatasa esteroidea exemestano, o en cada caso donde corresponda, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 El inhibidor de la aldosterona sintasa no esteroideo más preferido es el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol (patentes de los Estados Unidos 4617307 y 4889861) de fórmula



Un antagonista esteroideo de aldosterona preferido es la eplerenona (véase el documento EP 122232 A) de la fórmula



o espirolactona.

Los compuestos que tienen un efecto inhibidor sobre la enzima convertidora de angiotensina y la endopeptidasa neutra, llamados inhibidores duales de la ACE/NEP, se pueden usar para el tratamiento de patologías cardiovasculares.

Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina dual/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) preferido es, por ejemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o Z 13752A (cf. WO 97/24342) o, si corresponde, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La endotelina (ET) es un péptido vasoconstrictor muy potente sintetizado y liberado por el endotelio vascular. La endotelina existe en tres isoformas (ET-1, ET-2 y ET-3). (ET significará cualquiera o todas las isoformas de ET). Se han informado niveles elevados de ET en el plasma de pacientes con, por ejemplo, hipertensión esencial. El antagonista del receptor de endotelina se puede usar para inhibir los efectos vasoconstrictores inducidos por la ET.

Un antagonista de endotelina preferido es, por ejemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), enrasentan (cf. WO 94/25013), atrasentan (cf. WO 96/06095), especialmente clorhidrato de atrasentan, darusentan (cf. EP 785926 A), BMS 193884 (cf. EP 702012 A), sitaxentan (cf. US 5594021), especialmente, sitaxsentan sódico, YM 598 (cf. EP 882719 A), S 0139 (cf. WO 97/27314), J 104132 (cf. EP 714897 A o WO 97/37665), adicionalmente, tezosentan (cf. WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clortalidona. La composición según las presentes reivindicaciones comprende hidroclorotiazida.

De este modo, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador.

Además, también se prefieren combinaciones, tales como preparaciones combinadas o composiciones farmacéuticas, respectivamente, que comprenden el inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente activo seleccionado del grupo que consiste en valsartán, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, benazepril, enalapril, amlodipino, especialmente el besilato del mismo, el enantiómero (+) de fadrozol, eplerenona, omapatrilato, Z 13752A, sitaxsentan, especialmente sitaxsentan sódico, y darusentan, y que comprende como tercer agente activo hidroclorotiazida.

La estructura de los agentes activos identificados por nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo, IMS World Publications). Cualquier persona experta en el arte está completamente capacitada para identificar los agentes activos y, en base a estas referencias, también está capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto in vitro como in vivo.

Los ingredientes activos correspondientes o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también se pueden usar en forma de un solvato, tal como un hidrato o incluyendo otros solventes, usados para la cristalización.

Los compuestos a combinar pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases.

Lo más sorprendente es el hallazgo experimental de que la administración combinada del inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal del mismo con hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma resulta no solo en un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico, pero también en los beneficios adicionales resultantes del tratamiento combinado y otros efectos beneficiosos sorprendentes en comparación con una

monoterapia que aplica solo uno de los compuestos farmacéuticamente activos usados en las combinaciones descritas en este documento.

En particular, tanto más sorprendente es el hallazgo experimental de que la combinación de la presente invención da como resultado no solo un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico, sino también beneficios adicionales resultantes de un tratamiento combinado, tal como una sorprendente prolongación de la eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico y sorprendentes efectos beneficiosos sobre enfermedades y afecciones, como se especifica en lo que sigue.

Se puede demostrar mediante modelos de prueba establecidos y especialmente en los modelos de prueba descritos en este documento que la combinación del inhibidor de renina de fórmula (I) con hidrocloreotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador da como resultado una prevención más eficaz o preferiblemente un tratamiento de las enfermedades especificadas a continuación.

Si se toma simultáneamente, esto resulta no solo en un beneficio adicional mejorado, especialmente un efecto terapéutico sinérgico, sino también en beneficios adicionales resultantes del tratamiento simultáneo, tal como una prolongación sorprendente de la eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico y sorprendentes efectos beneficiosos, por ejemplo, menos aumento de peso, en enfermedades y afecciones asociadas con la diabetes mellitus, para una serie de combinaciones como se describe en este documento. Además, para un paciente humano, especialmente para personas mayores, es más conveniente y fácil de recordar tomar dos comprimidos al mismo tiempo, por ejemplo, antes de una comida, que espaciado en el tiempo, según un programa de tratamiento más complicado. Más preferiblemente, ambos ingredientes activos se administran como una combinación fija, esto es, como un comprimido único, en todos los casos descritos en este documento. Tomar un solo comprimido es incluso más fácil de manejar que tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Adicionalmente, el embalaje se puede realizar con menos esfuerzo.

El término "sinérgico" como se usa en este documento significa que el efecto logrado con las composiciones de la presente invención es mayor que la suma de los efectos que resultan de las composiciones que comprenden los ingredientes activos de esta invención por separado.

La persona experta en el arte pertinente está completamente capacitada para seleccionar un modelo de prueba animal relevante y estándar para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos beneficiosos indicados anteriormente y en lo que sigue en este documento.

Las actividades farmacéuticas efectuadas por la administración de la combinación de agentes activos usados según la presente invención se pueden demostrar, por ejemplo, usando los modelos farmacológicos correspondientes conocidos en la técnica pertinente. El experto en la técnica pertinente está completamente capacitado para seleccionar un modelo de prueba animal relevante para probar lo indicado anteriormente en este documento y en lo que sigue las indicaciones terapéuticas y los efectos beneficiosos.

Los efectos beneficiosos sobre la presión arterial se pueden demostrar, por ejemplo, en el modelo de prueba descrito en R.L. Webb et al., in J. Hypertension, 16:843-852, 1998.

Métodos:

La combinación según la presente invención que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar por diversas vías de administración. La siguiente descripción ilustra las posibles pruebas de composiciones de acuerdo con la presente divulgación usando una infusión continua a través de minibombas osmóticas implantadas subcutáneamente. Cada agente se puede probar en un amplio intervalo de dosis para determinar el nivel óptimo de fármaco para cada agente en combinación para obtener la respuesta máxima. Para estos estudios, se prefiere usar grupos de tratamiento que consistan de al menos 6 animales por grupo. Cada estudio se realiza mejor en el que los efectos del grupo de tratamiento de combinación se determinan al mismo tiempo que se evalúan los componentes individuales. Aunque los efectos de los fármacos se pueden observar con la administración aguda (tal como 1 día), es preferible observar las respuestas en un entorno crónico como se muestra a continuación, en el que los experimentos se realizaron durante un período de observación de dos a tres semanas. El estudio a largo plazo tiene una duración suficiente para permitir el desarrollo completo de las respuestas compensatorias y, por lo tanto, el efecto observado probablemente representará las respuestas reales del sistema de prueba que representan los efectos sostenidos o persistentes. Los efectos sobre la presión arterial representan un efecto antihipertensivo sinérgico cuando los dos agentes se usan en combinación.

Análisis estadístico:

La terapia de combinación puede compararse con la de los grupos de monoterapia determinando el cambio máximo en la presión arterial o el área bajo la curva (AUC) para el cambio en la presión arterial a lo largo del tiempo en cada uno de los grupos de tratamiento. Todos los valores se representan como la media del grupo $\pm$ SEM. La significación estadística se obtiene cuando $p < 0.05$. Los valores de AUC para cada uno de los grupos de tratamiento se pueden

comparar estadísticamente mediante un ANOVA de una vía seguido del análisis post-hoc apropiado, por ejemplo, realizando una prueba de Tukey.

Resultados:

5 La presión arterial se puede reducir en un grado similar usando dosis más bajas de cada uno de los componentes cuando se administran en combinación que cuando se administran las monoterapias individuales. Un hallazgo inesperado adicional es que la presión arterial se puede disminuir en mayor medida con la combinación que cuando el compuesto individual de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo a una dosis más alta.

10 Estos efectos beneficiosos se pueden demostrar, por ejemplo, en el modelo de prueba descrito por G. Jeremic et al. in J. Cardiovasc. Pharmacol. 27:347-354, 1996.

15 Por ejemplo, el valioso potencial de la combinación de la presente invención para la prevención y el tratamiento del infarto de miocardio (incluyendo la indicación posterior al infarto de miocardio para retrasar la progresión a la insuficiencia cardíaca congestiva) se puede encontrar usando un modelo de prueba de acuerdo con la siguiente divulgación, en la que se observan los efectos del compuesto de fórmula (I) y el clorhidrato de fadrozol, un inhibidor de la aldosterona sintasa, como activos.

Diseño del estudio

En el estudio que se va a realizar, se usa la oclusión de la arteria coronaria permanente (CAO) en ratas como modelo de infarto agudo de miocardio. Los experimentos se llevan a cabo con 5 grupos de tratamiento caracterizados por las siguientes características:

- 20 • animales de operación simulada
- CAO + vehículo
- CAO + compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el hemi-fumarato, del mismo.
- CAO + inhibidor de la aldosterona sintasa
- 25 • CAO + compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el hemi-fumarato, del mismo, + inhibidor de la aldosterona sintasa.

Las siguientes dosis y vías de administración se pueden aplicar:

Para el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol

Minibombas osmóticas de Alza 0.4 mg/kg/d.

30 Durante el estudio se miden las siguientes variables:

- tamaño del infarto
- volumen de la cámara LV
- densidad de colágeno intersticial y perivascular en el miocardio LV preservado
- contenido de proteínas COL-I y COL-III en el miocardio LV preservado mediante transferencia de Western
- 35 • área de sección transversal de cardiomiocitos y longitud en secciones de miocardio LV
- concentraciones en plasma de renina y aldosterona.
- concentración en orina de sodio, potasio y aldosterona.
- presión arterial en animales conscientes
- presión arterial carotídea y LV en animales anestesiados.

40 Metodología

Tamaño del infarto: secciones histológicas transversales de seis μm de espesor del ventrículo izquierdo se tiñen con nitroazul de tetrazolio y se adquieren mediante una cámara de video B/W XC-77CE CCD (Sony). La imagen resultante se procesa en un sistema de análisis de imágenes KS 300 (Carl Zeiss Vision) usando un software específicamente desarrollado (Porzio et al., 1995). Un solo operador cegado al tratamiento define interactivamente

los límites del tabique interventricular, y el área infartada en cada sección se identifica de manera semiautomática como el área de tejido ventricular no teñido. El software calcula automáticamente para cada componente de la sección ventricular definida como la cámara, el tabique, el área infartada, la pared del LV infartada y la pared del LV viable, un conjunto de parámetros geométricos (Porzio et al., 1995).

- 5 Histología: los corazones se fijan in situ, por perfusión retrógrada con formaldehído al 4% regulado después de la detención en diástole por inyección i.v. de KCl 0.5 M. Después de la fijación, el ventrículo izquierdo (LV) y la pared libre del ventrículo derecho se pesan por separado; el diámetro más largo de LV se mide con un calibrador. Las secciones histológicas del LV se tiñen con hematoxilina y eosina para un examen cualitativo y para cuantificar el área de sección transversal de los cardiomiocitos con una rutina de análisis de imagen semiautomática. La deposición de colágeno intersticial en LV se evalúa en secciones teñidas con rojo Sirius con una rutina de análisis de imagen semiautomática (Masson et al., 1998).

- 10 Contenido de colágeno en el miocardio preservado del LV: el tejido del LV en el miocardio preservado se homogeneiza, se somete a electroforesis con PAGE-SDS y se realiza una electrotransferencia sobre una membrana de nitrocelulosa. Las transferencias se exponen a anticuerpos primarios, esto es, antisuero de tipo I o tipo III de colágeno de rata de conejo (Chemicon). Los anticuerpos primarios son reconocidos por anticuerpos secundarios conjugados a fosfatasa alcalina (para colágeno tipo I) o peroxidasa (colágeno tipo III).

- 15 Volumen de la cámara del ventrículo izquierdo: el volumen de la cámara del LV se determina en corazones detenidos en diástole (KCl) y se fija en formalina bajo una presión hidrostática equivalente a la presión diastólica final del LV medida. Una barra métrica se inserta en el LV para medir la longitud interior del LV. Los diámetros transversales de la cámara LV se miden en dos secciones transversales de 1 mm de espesor cerca de la base y el vértice del ventrículo (Jeremic et al., 1996). El volumen de la cámara se calcula a partir de una ecuación que integra diámetros transversales y longitud interna.

- 20 Hemodinámica sistémica y ventricular izquierda: se inserta un transductor de presión de microtip (Millar SPC-320) conectado a un registrador (Windograf, Gould Electronics) en la arteria carótida derecha para registrar las presiones arteriales sistólica y diastólica. El transductor de presión avanza hasta el LV para medir las presiones sistólica (LVSP) y diastólica final (LVEDP) del LV, la primera derivada de la presión del LV a lo largo del tiempo (+dP/dt) y la frecuencia cardíaca.

- 25 Presión arterial no invasiva: la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca se miden mediante el método del manguito de la cola (Letica LE 5002) en ratas conscientes.

- 30 Electrolitos de la orina, hormonas: las ratas se alojan individualmente en jaulas metabólicas y la orina de 24 h se recolecta en 1 ml de HCl 6N. Se mide la ingesta de agua. Las catecolaminas en orina se extraen en columnas Bondelut C₁₈ (Varian), se separan por HPLC (Columna analítica Apex-11 C18, 3 µm. 50x4.5 mm, Jones Chromatography) y se cuantifican con un detector electroquímico (Coulchem II, ESA) (Goldstein et al., 1981). La aldosterona en plasma y orina y la angiotensina II en plasma se determinan con radioinmunoensayos específicos.

- 35 (Aldoctk-2, DiaSorin and Angiotensin II, Nichols Diagnostics). Se miden por fotometría de llama el sodio y el potasio en orina.

Tamaño de la muestra

- 40 10 animales analizables en cada grupo de tratamiento son suficientes para detectar diferencias biológicamente significativas. En el análisis final solo se incluyen ratas con un tamaño de infarto de al menos el 10% del área de la sección del LV.

- 45 La disfunción endotelial está siendo reconocida como un factor crítico en las enfermedades vasculares. El endotelio desempeña un papel bimodal como fuente de diversas hormonas o subproductos con efectos opuestos: vasodilatación y vasoconstricción, inhibición o promoción del crecimiento, fibrinólisis o trombogénesis, producción de antioxidantes o agentes oxidantes. Los animales hipertensos genéticamente predispuestos con disfunción endotelial constituyen un modelo válido para evaluar la eficacia de una terapia cardiovascular.

- 50 La disfunción endotelial se caracteriza por, por ejemplo, un aumento del estrés oxidativo, que causa una disminución del óxido nítrico, un aumento de los factores implicados en la coagulación o la fibrinólisis, tal como el inhibidor activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el factor tisular (TF), el activador del plasminógeno tisular (tPA), moléculas de adhesión aumentadas tales como ICAM y VCAM, factores de crecimiento aumentados tales como bFGF, TGFb, PDGF, VEGF, todos los factores que causan inflamación del crecimiento celular y fibrosis.

El tratamiento, por ejemplo, de la disfunción endotelial se puede demostrar mediante una prueba farmacológica según la siguiente divulgación, en la que se observan los efectos de la composición de fórmula (I) y del inhibidor de ACE, enalapril, como activos.

Material y métodos

SHR machos de 20-24 semanas, compradas en RCC Ltd (Fullingsdorf, Suiza), se mantienen en una sala con control de temperatura y luz con acceso libre a comida para ratas (Nafag 9331, Gossau, Suiza) y agua del grifo. El experimento se realiza de acuerdo con las pautas de NIH y está aprobado por la oficina veterinaria de Canton (Bew 161, Kantonales Veterinaramt, Liestal, Suiza). Todas las ratas se tratan con el inhibidor de la síntesis de NO L-NAME (Sigma Chemicals) administrado en agua potable (50 mg/l) durante 12 semanas. La dosis diaria promedio de L-NAME calculada a partir del agua consumida fue de 2.5 mg/kg/d (intervalo 2.1-2.7).

Las ratas se pueden dividir en 5 grupos: grupo 1, control (n = 40); Grupo 2, el compuesto de fórmula (I) en forma de hemi-fumarato (ren1; n = 40); Grupo 3, enalapril (ena1; n = 30); Grupo 4, una combinación (ena1ren1) de enalapril y el compuesto de fórmula (I) en forma de hemi-fumarato; (n = 30) y el Grupo 5, el compuesto de fórmula (I) en forma de hemi-fumarato (ren2 - dosis más alta; n = 30). Los fármacos se administran en líquidos para beber. La dosis de enalapril se selecciona del trabajo de Sweet et al. (1987), lo que indica un aumento significativo de la supervivencia en ratas con infarto de miocardio curado. El efecto presor de Ang II a 1 mg/kg obtenido en ratas normotensas de control puede reducirse después del tratamiento con el compuesto de fórmula (I) en forma de hemi-fumarato (Gervais et al. 1999).

El peso corporal se mide cada semana. La presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca se registran mediante pletismografía del manguito de la cola 3 y 2 semanas antes de comenzar el estudio y 2 semanas después de la administración del fármaco. La orina se recolecta durante un período de 24 horas de ratas mantenidas en jaulas individuales (metabólicas) la semana antes de comenzar el tratamiento y en las semanas 4 y 12 para la medición de volumen y la determinación de proteínas, creatinina, sodio y potasio usando métodos de laboratorio estándar. En los mismos puntos de tiempo, las muestras de sangre se extraen del plexo retro-orbital (máximo 1 ml) para los análisis de creatinina, Na^+ y K^+ .

Se sacrificaron diez ratas de cada grupo a las 4 semanas para la recolección del riñón y el corazón para el análisis morfológico. Las ratas restantes se sacrifican a las 12 semanas. Se registra el peso cardíaco y renal. El muestreo terminal de sangre se realiza en EDTA al 5% a las 4 (estudio de morfometría) y 12 (final del estudio) semanas para la aldosterona, determinación por radioinmunoensayo usando un kit de aldosterona-RIA DPC Coat-a-Count (Bühlmann, Suiza).

Análisis estadístico:

Todos los datos se expresan como la media $\pm$ SEM. El análisis estadístico se realiza usando un ANOVA de una vía, seguido de una prueba de intervalo múltiple de Duncan y una prueba de Newman-Keuls, para la comparación entre los diferentes grupos. Los resultados con un valor de probabilidad inferior a 0.05 se consideran estadísticamente significativos.

Resultados:

Incluso en dosis que no reducen la presión arterial, tanto el compuesto de fórmula (I) en forma de tratamiento con hemi-fumarato como enalapril conducen a mejoras significativas en las tasas de supervivencia.

La observación sorprendente es que, en este modelo, el bloqueo del RAS con dosis bajas del inhibidor de renina de fórmula (I) y, por ejemplo, y el enalapril mejoraron la supervivencia a pesar de la disfunción renal persistente y la presión arterial alta. No hay disminución de la proteinuria y no hay reducción de las lesiones renales. Las secciones de riñón y corazón muestran glomerulosclerosis, necrosis fibrinoide y fibrosis. Estos resultados demuestran claramente que la supervivencia de SHR con disfunción endotelial es independiente del efecto reductor de la presión arterial del tratamiento y puede estar relacionada con un efecto directo sobre el endotelio.

Una mejora de la regresión de la aterosclerosis sin afectar los niveles de lípidos en suero puede, por ejemplo, demostrarse usando el modelo animal descrito por H. Kano et al. in *Biochemical and Biophysical Research Communications* 259, 414-419 (1999).

Que las combinaciones según la presente invención se pueden usar para la regresión de una aterosclerosis inducida por dieta de colesterol, se puede demostrar usando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por C. Jiang et al, in *Br. J. Pharmacol.* (1991), 104, 1033-1037.

Que las combinaciones según la presente invención se pueden usar para el tratamiento de la insuficiencia renal, especialmente la insuficiencia renal crónica, se puede demostrar usando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por D. Cohen et al. in *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 32: 87-95 (1998).

Otros beneficios al aplicar la composición de la presente invención son que se pueden usar dosis más bajas de los fármacos individuales que se combinarán según la presente invención para reducir la dosis, por ejemplo, que las dosis no solo necesitan ser a menudo más pequeñas, sino también se aplican con menos frecuencia, o se pueden usar para disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requisitos de los pacientes que se van a tratar.

Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente de los agentes activos según la combinación de la presente invención se pueden administrar simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija.

5 La composición farmacéutica según la presente invención como se describe en este documento anteriormente y en lo que sigue se puede usar para uso simultáneo o uso secuencial en cualquier orden, para uso separado o como una combinación fija.

10 De acuerdo con la anterior, la invención se refiere además a una composición como la descrita anteriormente, que comprende el inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un portador, para uso en la prevención de, retraso de la progresión de, tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, reestenosis después de una angioplastia transluminal percutánea y reestenosis después de una cirugía de bypass de la arteria coronaria;

15 (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto de miocardio (MI), enfermedades coronarias, hipertensión en ancianos, hipertensión dislipídica familiar, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o afecciones asociadas con o sin hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión,

20 (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis e hipercolesterolemia, (e) glaucoma, adicionalmente

(f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

(g) retinopatía diabética, y

(h) enfermedad vascular periférica.

25 Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación del inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento para la prevención de retraso de la progresión o tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en

30 (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, reestenosis después de una angioplastia transluminal percutánea, y reestenosis después de una cirugía de bypass de la arteria coronaria;

35 (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto de miocardio (MI), enfermedades coronarias, hipertensión en ancianos, hipertensión dislipídica familiar, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o afecciones asociadas con o sin hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión, que comprende administrar la composición farmacéutica de la presente invención;

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis e hipercolesterolemia;

(e) glaucoma; adicionalmente

40 (f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

(g) retinopatía diabética, y

(h) enfermedad vascular periférica.

45 Otros beneficios al aplicar la composición de la presente invención son que se pueden usar dosis más bajas de los fármacos individuales que se combinarán según la presente invención para reducir la dosis, por ejemplo, que las dosis no solo necesitan ser a menudo más pequeñas, sino también se aplican con menos frecuencia, o se pueden usar para disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está según los deseos y requisitos de los pacientes que se van a tratar.

Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente de los agentes activos según la combinación de la presente invención se pueden administrar simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija.

5 La composición farmacéutica según la presente invención como se describe en este documento anteriormente y en lo que sigue se puede usar para uso simultáneo o uso secuencial en cualquier orden, para uso separado o como una combinación fija.

Un aspecto adicional de la presente invención es un kit para la prevención, el retraso de la progresión, el tratamiento de una enfermedad o afección según la presente invención que comprende

10 (a) una cantidad del inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una primera forma de dosificación unitaria;

(b) una cantidad de hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

(c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas unitarias.

15 En una variación de la misma, la presente invención también se refiere a un "kit de partes", por ejemplo, en el sentido de que los componentes que se van a combinar según la presente invención se pueden dosificar de forma independiente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con distintivas cantidades de los componentes, esto es, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes entonces, por ejemplo, se pueden administrar de forma simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad o afección tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría usando solo uno cualquiera de los componentes.

20 La presente divulgación descripción se refiere adicionalmente a un paquete comercial que comprende la composición según la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial.

25 Estas preparaciones farmacéuticas se destinan por lo general a la administración enteral, tal como oral, y también rectal o parenteral, a homeotermos, con las preparaciones que comprenden el compuesto farmacológico activo ya sea solo o junto con las sustancias farmacéuticas auxiliares habituales. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas pueden consistir desde aproximadamente 0.1 % a 90 %, de preferencia desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 80%, del compuesto activo. Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral, y también para administración ocular, están, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, tales como comprimidos recubiertos, comprimidos, cápsulas o supositorios y también ampollas. Estos se preparan de una manera que se conoce per se, por ejemplo, usando procedimientos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, solubilización o liofilización. De este modo, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, si se desea granular una mezcla que se haya obtenido, y, si es preciso o necesario, procesar la mezcla o granular en comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos después de haber añadido sustancias auxiliares apropiadas.

35 La dosificación de los compuestos activos puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, especies homeotérmicas, edad y/o condición individual.

40 Las dosificaciones preferidas para los ingredientes activos de la combinación farmacéutica según la presente invención son dosificaciones terapéuticamente eficaces, especialmente aquellas que están disponibles comercialmente.

Normalmente, en el caso de la administración oral, se debe estimar una dosis diaria aproximada desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 360 mg, por ejemplo, para un paciente de aproximadamente 75 kg de peso.

45 La dosificación de los compuestos activos puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, especies homeotérmicas, edad y/o condición individual.

La preparación farmacéutica se suministrará por lo general en forma de unidad de dosificación apropiada, por ejemplo, una cápsula o comprimido, y que comprende una cantidad, que junto con el (los) componente (s) adicional (es) conjuntamente eficaces, por ejemplo,

50 Las dosis de inhibidor de renina de fórmula (I) se administran a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos, de, por ejemplo, aproximadamente 70 kg de peso corporal, especialmente las dosis eficaces en la inhibición de la enzima renina, por ejemplo, para bajar la presión arterial y/o para mejorar los síntomas del glaucoma, son desde aproximadamente 3mg a aproximadamente 3g, de preferencia desde aproximadamente 10mg a aproximadamente 1 g, por ejemplo, desde aproximadamente 20mg a 200mg, por persona por día, divididos preferiblemente en 1 a 4 dosis únicas que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Por lo general, los niños

reciben aproximadamente la mitad de la dosis para adultos. La dosis necesaria para cada individuo se puede controlar, por ejemplo, midiendo la concentración en suero del ingrediente activo y ajustándola a un nivel óptimo. Las dosis únicas comprenden, por ejemplo, 10, 40 o 100 mg por paciente adulto.

5 El valsartán, como representante de la clase de antagonistas del receptor AT₁, se puede suministrar en forma de unidad de dosificación apropiada, por ejemplo, una cápsula o comprimido, y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 320 mg. de valsartán que puede ser aplicado a pacientes. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, comenzando por ejemplo, con una dosis diaria de 20 mg o 40 mg de valsartán, aumentando a través de 80 mg diarios y más aun 160 mg diarios hasta 320 mg diarios. Preferiblemente, el valsartán se aplica dos veces al día con 10 una dosis de 80 mg o 160 mg, respectivamente, cada uno. Las dosis correspondientes se pueden tomar, por ejemplo, por la mañana, a mediodía o por la noche. Se prefiere administración b.i.d.

En el caso de los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, las formas unitarias de dosificación preferidas de los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa son, por ejemplo, comprimidos o cápsulas que comprenden, por ejemplo, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg, preferiblemente, cuando se usa fluvastatina, por 15 ejemplo, 20 mg, 40 mg u 80 mg (equivalente al ácido libre) de fluvastatina, por ejemplo, administrados una vez al día.

En el caso de los inhibidores de la ACE, las formas de dosificación unitaria preferidas de los inhibidores de la ACE son, por ejemplo, comprimidos o cápsulas que comprenden, por ejemplo, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg, de benazepril; desde aproximadamente 6.5 20 mg a 100 mg, preferiblemente 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg, de captopril; desde aproximadamente 2.5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 20 mg, de enalapril; desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente 10 mg o 20 mg, de fosinopril; desde aproximadamente 2.5 mg a aproximadamente 4 mg, preferiblemente 2 mg o 4 mg, de perindopril; desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente 5 mg, 10 mg o 20 mg, de quinapril, o desde 25 aproximadamente 1.25 mg a aproximadamente 5 mg, preferiblemente 1.25 mg, 2.5 mg, o 5 mg, de ramipril. Se prefiere la administración t.i.d.

Se prefieren especialmente las combinaciones de dosis bajas.

Los siguientes ejemplos, que no son de la invención, ilustran la divulgación anterior, por ejemplo, proporcionando formulaciones de muestra, técnicas de preparación y formas de dosificación unitaria de muestra.

30 Ejemplo de formulación 1 (no de la invención):

Comprimidos recubiertos con película:

Componentes	Composición por unidad	Normas
Granulación		
Valsartán [= ingrediente activo]	80.00	
Celulosa macrocristalina/ Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
Crospovidona	20.00	NF, Ph. Eur
Sílice coloidal anhidra/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/ NF
Estearato de magnesio	2.5	NF, Ph. Eur
Mezcla		
Sílice coloidal anhidra/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/ NF
Estearato de magnesio	2.00	NF, Ph. Eur
Recubrimiento		
Agua purificada*)	-	

Rojo pálido DIOLACK 00F34899	7.00	
Masa total del comprimido	167.00	
*) Eliminado durante el procedimiento.		

El comprimido recubierto con película se fabrica, por ejemplo, de la siguiente manera:

Una mezcla de valsartán, celulosa microcristalina, crospovidona, parte de la sílice coloidal anhidra/dióxido de silicio coloidal/Aerosile 200, dióxido de silicio y estearato de magnesio se premezcla en un mezclador de difusión y luego se tamiza a través de un molino de cribado. La mezcla resultante se premezcla nuevamente en un mezclador de difusión, se compacta en un compactador de rodillos y luego se tamiza a través de un molino de cribado. A la mezcla resultante, se le añade el resto de sílice coloidal anhidra/dióxido de silicio coloidal/Aerosile 200 y la mezcla final se prepara en un mezclador de difusión. Toda la mezcla se comprime en una máquina rotativa de comprimidos y los comprimidos se recubren con una película usando pálido rojo Diolack en una bandeja perforada.

10 Ejemplo de formulación 2 (no de la invención):

Comprimidos recubiertos con película:

Componentes	Composición por unidad (mg)	Normas
Granulación		
Valsartán [= ingrediente activo]	160.00	
Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	108.00	NF, Ph. Eur
Crospovidona	40.00	NF, Ph. Eur
Sílice coloidal anhidra/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/ NF
Estearato de magnesio	5.00	NF, Ph. Eur
Mezcla		
Sílice coloidal anhidra/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/ NF
Estearato de magnesio	4.00	NF, Ph. Eur
Recubrimiento		
Marrón claro Opadry 00F33172	10.00	
Masa total del comprimido	330.00	

El comprimido recubierto con película se fabrica, por ejemplo, como se describe en el ejemplo de formulación 1.

Ejemplo de formulación 3 (no de la invención):

15

Comprimidos recubiertos con película:

Componentes	Composición por unidad (mg)	Normas
Núcleo: Fase interna		

Valsartán [= ingrediente activo]	40.00	
Sílice, coloidal anhidra (Dióxido de silicio coloidal) [= Deslizante]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
Estearato de magnesio [= Lubricante]	2.00	USP/NF
Crospovidona [Desintegrante]	20.00	Ph. Eur
Celulosa microcristalina [= Agente de unión]	124.00	USP/NF
Fase externa		
Sílice, coloidal anhidra, (Dióxido de silicio coloidal) [= Deslizante]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
Estearato de magnesio [Lubricante]	2.00	USP/NF
Recubrimiento de película		
Marrón Opadry® OOF 16711*	9.40	
Agua purificada**)	-	
Masa total del comprimido	199.44	
*) La composición del agente colorante Marrón Opadry® OOF16711 se detalla a continuación.		
**) Eliminado durante el procedimiento		

Composición Opadry®:

Ingrediente	Composición % aproximado
Óxido de hierro, negro (C.I. No. 77490, E 172)	0.50
Óxido de hierro, Marrón (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Óxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, E 172)	0.50
Óxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, E 172)	0.50
Macrogolum (Ph. Eur)	4.00
Dióxido de titanio (C.I. No. 77891, E 171)	14.00
Hipromelosa (Ph. Eur)	80.00

El comprimido recubierto con película se fabrica, por ejemplo. como se describe en el ejemplo de formulación 1.

5 Ejemplo de formulación 4 (no de la invención):

Cápsulas:

Componentes	Composición por unidad (mg)
Valsartán [= ingrediente activo]	80.00
Celulosa microcristalina	25.10

Crospovidona	13.00
Povidona	12.50
Estearato de magnesio	1.30
Lauril sulfato de sodio	0.60
Cubierta	
Óxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.969
Masa total del comprimido	209.50

El comprimido se fabrica, por ejemplo, de la siguiente manera:

Granulación/Secado

- 5 El valsartán y la celulosa microcristalina se granulan por pulverización en un granulador de lecho fluidizado con una solución de granulación que consiste en povidona y lauril sulfato de sodio disuelto en agua purificada. El granulado obtenido se seca en un secador de lecho fluidizado.

Molienda/Mezcla

El granulado seco se muele junto con crospovidona y estearato de magnesio. La masa se mezcla luego en un mezclador de tornillo cónico durante aproximadamente 10 minutos.

10 Encapsulación

Las cápsulas de gelatina dura vacías se llenan con los gránulos en masa mezclados en condiciones de temperatura y humedad controladas. Las cápsulas llenas son desempolvadas, inspeccionadas visualmente, controladas por su peso y garantizadas hasta por el departamento de control de calidad.

Ejemplo de formulación 5 (no de la invención):

15

Cápsulas:

Componentes	Composición por unidad (mg)
Valsartán [= ingrediente activo]	160.00
Celulosa microcristalina	50.20
Crospovidona	26.00
Povidona	25.00
Estearato de magnesio	2.60
Lauril sulfato de sodio	1.20
Cubierta	
Óxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123

Óxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.969
Masa total del comprimido	342.00

La formulación se fabrica, por ejemplo, como se describe en el ejemplo de formulación 4.

Ejemplo de formulación 6 (no de la invención):

Cápsula de gelatina dura:

Componentes	Composición por unidad (mg)
Valsartán [= ingrediente activo]	80.00
Lauril sulfato de sodio	0.60
Estearato de magnesio	1.30
Povidona	12.50
Crospovidona	13.00
Celulosa microcristalina	21.10
Masa total del comprimido	130.00

5

Ejemplos 7 a 11 (no de la invención):

Ejemplo	7	8	9	10	11
Componentes	Cantidad por unidad (mg)	Cantidad por unidad (mg)	Cantidad por unidad (mg)	Cantidad por unidad (mg)	Cantidad por unidad (mg)
Granulación					
Sustancia farmacéutica, Valsartán	80.000	160.000	40.000	320.000	320.000
Celulosa macrocristalina (NF, Ph.Eur.)/ Avicel PH 102	54.000	108.000	27.000	216.000	216.000
Crospovidona NF, Ph.Eur.)	15.000	30.000	7.500	80.000	60.000
Sílice coloidal anhidra (Ph. Eur.)/Dióxido de silicio coloidal(NF)/Aerosil 200	1.500	3.000	0.750	3.000	6.000
Estearato de magnesio (NF, Ph. Eur.)	3.000	6.000	1.500	10.000	12.000
Mezcla					

ES 2 734 523 T3

Sílice coloidal anhidra (Ph. Eur.)/Dióxido de silicio coloidal(NF)/Aerosil 200	---	---	---	3.000	-
Estearato de magnesio, NF, Ph. Eur.	1.500	3.000	0.750	8.000	6.000
Peso del núcleo/mg	155.000	310.000	77.500	640.000	620.000
Recubrimiento	-	-	3.800	15.000	18.000

Ejemplo 12 (no de la invención):

Cápsula de gelatina dura:

Componente	Cantidad por humedad [mg]
Cápsula	
Fluvastatina sódica ¹⁾	21.481 ²⁾
Carbonato de calcio	62.840
Bicarbonato de sodio	2.000
Celulosa microcristalina	57.220
Almidón pregelatinizado	41.900
Agua purificada ³⁾	Q.S.
Estearato de magnesio	1.050
Talco	9.430
Peso de llenado de la cápsula diana	195.92
Cápsula Cubierta	
Cápsula cubierta de gelatina dura	48.500
Colorante de marca (preimpreso)	
Colorante de color blanco	Trazas
Colorante de color rojo	Trazas
Peso de cápsula diana	244.42
¹⁾ Incluye un exceso de 2% para la humedad. ²⁾ 20 mg de ácido libre es equivalente a 21.06 mg de sal de Na. ³⁾ parcialmente eliminado durante el procesamiento	

5 Ejemplo 13 (no de la invención):

ES 2 734 523 T3

Cápsula de gelatina dura

Componente	Cantidad por humedad [mg]
Fluvastatina sódica	42,982 ¹⁾²⁾
Carbonato de calcio	125.680
Bicarbonato de sodio	4.000
Celulosa microcristalina	114.440
Almidón pregelatinizado	83.800
Agua purificada ³⁾	Q.S.
Estearato de magnesio	2.100
Talco	18.860
Peso de llenado de la cápsula diana	391.840
Cápsula Cubierta	
Cápsula cubierta de gelatina dura	76.500
Colorante de marca (preimpreso)	
Colorante de color blanco	Trazas
Colorante de color rojo	Trazas
Peso de cápsula diana	468.34
¹⁾ incluye un exceso de 2% para la humedad ²⁾ 20 mg de ácido libre equivalente a 21.06 mg de sal de Na ³⁾ parcialmente eliminado durante el procesamiento	

Ejemplo 14 (no de la invención):

Comprimidos recubiertos con película, redondos, ligeramente biconvexos, con bordes biselados:

Componente	Cantidad por humedad [mg]
Núcleo del comprimido	
Fluvastatina sódica ¹⁾	84.24 ²⁾
Celulosa microcristalina/Polvo fino de celulosa microcristalina	111.27
Hipromelosa/Hidroxipropil metil celulosa (Methocel K100LVP CR; HPMC100 cps)	97.50
Hidroxipropil celulosa (Klucel HXF)	16.25
Hidrógencarbonato de potasio/Bicarbonato de potasio	8.42
Povidona	4.88

Estearato de magnesio	2.44
Peso del comprimido del núcleo	325.00
Recubrimiento	
Recubrimiento premezcla – Amarillo Opadry (00F22737)	9.75
Peso total	334.75
Agua, purificada ³⁾	C.S.
¹⁾ de la sal de sodio de fluvastatina es equivalente a 80 mg de ácido libre de fluvastatina ²⁾ para ser ajustado a la humedad (LOD) ³⁾ eliminado durante el procesamiento	

Ejemplo 15 (no de la invención):

Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, con bordes biselados

Componente	Unidad p/v. [mg]	Unidad p/v. [mg]	Unidad p/v. [mg]	Unidad p/v. [mg]
Clorhidrato de benazepril	5.00	10.00	20.00	40.00
Monohidrato de lactosa, NF	142.00	132.00	117.00	97.00
Almidón pregelatinizado, NF	8.00	8.00	8.00	8.00
Dióxido de silicio coloidal, NF (Cab-O-Sil, M-5)	1.00	1.00	1.00	1.00
Crospovidona, NF	3.00	3.00	3.00	3.60
Celulosa microcristalina. NF	18.00	18.00	18.00	24.25
Aceite de ricino hidrogenado, NF	8.00	8.00	8.00	1.75
Estearato de magnesio, NF				
Color:				0.50
Amarillo-Marrón (suspensión)		2.00		
Rojo-Marrón (suspensión)			0.50	
Agua purificada, USP	trazas	trazas	trazas	trazas
Opadry				
Color:				
Amarillo	8.38	8.38		
Rosa			8.38	8.38
Total	193.38	190.38	153.88	183.88

5 Ejemplo 16 (no de la invención):

Comprimidos recubiertos con película

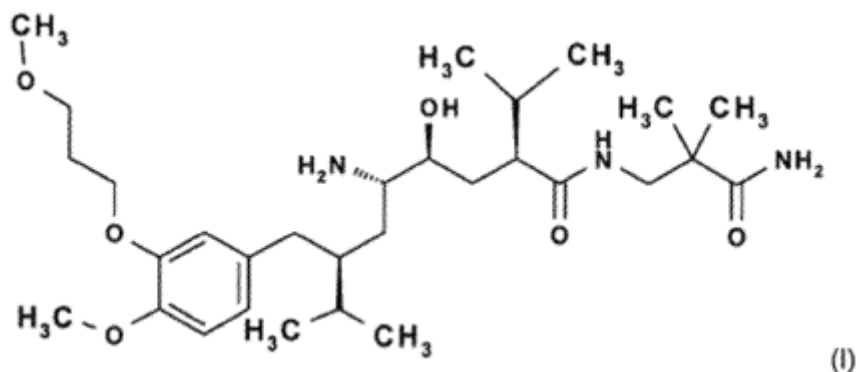
Los siguientes constituyentes se procesan para la preparación de 10 000 comprimidos, cada uno de los cuales contiene 100 mg de ingrediente activo:

Hemi-fumarato del compuesto de fórmula (I)	1000 g
almidón de maíz	680 g
ácido silícico coloidal	200 g
estearato de magnesio	20 g
ácido esteárico	50 g
carboximetil almidón de sodio	250 g
agua	cantidad suficiente

- 5 Una mezcla de uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos anteriores como ingrediente activo, 50 g de almidón de maíz y el ácido silícico coloidal se procesa en una masa húmeda con pasta de almidón preparada a partir de 250 g de almidón de maíz y 2.2 Kg de agua desmineralizada. La masa se fuerza a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de 3 mm y se seca a 45 ° durante 30 minutos en un secador de lecho fluidizado. Los gránulos secos se prensan a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1 mm, se mezclan con una
- 10 mezcla previamente tamizada (tamiz de 1 mm) de 330 g de almidón de maíz, el estearato de magnesio, el ácido esteárico y el carboximetil almidón de sodio, y se comprimen para formar los comprimidos ligeramente biconvexos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de renina de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de renina está presente en forma de hemi-fumarato.

3. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para uso en la prevención, el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en:

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, reestenosis después de una angioplastia transluminal percutánea, y reestenosis después de una cirugía de bypass de la arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto de miocardio (MI), enfermedades coronarias, hipertensión en ancianos, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o afecciones asociadas con o sin hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión;

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis e hipercolesterolemia; y

(e) glaucoma.

4. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para uso en la prevención, el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en:

(f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

(g) retinopatía diabética, y

(h) enfermedad vascular periférica.

5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso simultáneo, separado o secuencial.

6. Un kit para la prevención, el retraso de la progresión o el tratamiento, según se define en la reivindicación 3 o la reivindicación 4, que comprende:

(a) una cantidad del inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una primera forma de dosificación unitaria;

(b) una cantidad de hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

(c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas unitarias.

7. Uso de una combinación del inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento

para la prevención, el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en:

- 5 (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, reestenosis después de una angioplastia transluminal percutánea y reestenosis después de una cirugía de bypass de la arteria coronaria;
- 10 (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto de miocardio (MI), enfermedades coronarias, hipertensión en ancianos, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o afecciones asociadas con o sin hipertensión;
- (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión;
- (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemias, aterosclerosis e hipercolesterolemia; y
- (e) glaucoma.
- 15 8. El uso de una combinación del inhibidor de renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con hidroclorotiazida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento para la prevención, el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en
- (f) hipertensión sistólica aislada (ISH),
- (g) retinopatía diabética, y
- 20 (h) enfermedad vascular periférica.