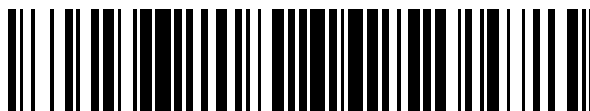


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 847 904**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4422	(2006.01)		
A61K 31/549	(2006.01)		
A61K 45/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)		
A61P 9/06	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2014 PCT/JP2014/069135**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15012205**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2014 E 14830125 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020 EP 3025711**

54 Título: **Medicamento para la prevención o el tratamiento de la hipertensión**

30 Prioridad:

23.07.2013 JP 2013152343

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.08.2021

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**ARAI, KIYOSHI;
HOMMA, TSUYOSHI y
MIZUNO, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 847 904 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

Medicamento para la prevención o el tratamiento de la hipertensión

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un producto farmacéutico para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de hipertensión, una enfermedad cardíaca [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia (incluyendo muerte súbita), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca], una enfermedad renal (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefrosclerosis), una enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral o hemorragia intracerebral), o un trastorno vascular (arteriosclerosis, reestenosis después de PTCA o trastorno vascular periférico).

Técnica antecedente

10 En la actualidad, los antagonistas del receptor de angiotensina II y los antagonistas del calcio se usan ampliamente como productos farmacéuticos para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión, una enfermedad cardíaca o similar.

15 Se conoce que los receptores de mineralocorticoides (MR) (receptores de aldosterona) desempeñan un papel importante en la regulación del equilibrio de electrolitos y la presión arterial en el cuerpo, y se conoce que los antagonistas de MR que tienen una estructura esteroidea tal como espironolactona y eplerenona son útiles para el tratamiento de hipertensión e insuficiencia cardíaca.

20 Los antagonistas del receptor de angiotensina II que son inhibidores del sistema renina-angiotensina son particularmente efectivos en la hipertensión dependiente de renina y exhiben una actividad protectora contra trastornos cardiovasculares y trastornos renales. Además, los antagonistas del calcio antagonizan (inhiben) la función de los canales de calcio de manera que se tenga una actividad natriurética además de una actividad vasodilatadora y, por lo tanto, son eficaces también en la hipertensión por retención de líquidos (independiente de renina).

Por consiguiente, se espera que, mediante el uso de un antagonista de MR y un antagonista del receptor de angiotensina II o un antagonista del calcio en combinación, puedan suprimirse simultáneamente múltiples causas de presión arterial alta y pueda conseguirse un efecto terapéutico o profiláctico estable y suficiente sobre la hipertensión independientemente de las causas de la enfermedad.

25 Además, los diuréticos se usan también ampliamente como productos farmacéuticos para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión, una enfermedad cardíaca o similar. Los diuréticos son eficaces en el tratamiento de la hipertensión debido a su efecto diurético. Por lo tanto, se espera que, mediante el uso de un antagonista de MR y un diurético en combinación, puedan suprimirse simultáneamente múltiples causas de presión arterial alta debido a la actividad diurética del diurético, y pueda conseguirse un efecto terapéutico o profiláctico estable y suficiente sobre la hipertensión independientemente de las causas de la enfermedad.

30 1-(2-hidroxi)etil-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (en adelante denominado "compuesto (I)") se divulga en PTL 1, PTL 2, PTL6 y PTL7, y se conoce que es útil para el tratamiento de la hipertensión, la nefropatía diabética y similares.

35 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo (en adelante denominado "olmesartán medoxomilo") es un antagonista del receptor de angiotensina II y se conoce que es útil como un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión, una enfermedad cardíaca y similar (PTL 3).

40 Olmesartán medoxomilo está disponible comercialmente como comprimido Olmetec (marca registrada) o Benicar (R), cada uno de los cuales contiene olmesartán medoxomilo como ingrediente activo en una cantidad de 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg, y contiene además hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, lactosa y estearato de magnesio como aditivos.

Además,

45 3-etil-5-metil-(±)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato (en adelante denominado "amlodipina") es un compuesto conocido como un excelente antagonista del calcio y es útil como un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión, una enfermedad cardíaca y similares (PTL 4)

50 La amlodipina está disponible comercialmente como comprimidos Norvasc (marca registrada), que contienen besilato de amlodipina como ingrediente activo en una cantidad de 3,47 mg o 6,93 mg (2,5 mg o 5 mg en términos de amlodipina) y contienen además celulosa cristalina, hidrogenofosfato de calcio anhidro, carboximetil almidón de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de titanio, talco y cera de carnauba como aditivos. Además, el 1,1-dióxido de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamida (en adelante denominado "hidroclorotiazida") es un compuesto conocido como un diurético basado en tiazida excelente y se describe, por ejemplo, en PTL 5 y similares.

Lista de citas**Literatura de patentes**

PTL 1: WO 2006/012642 (Publicación de patente US Nº US2008-0234270)

PTL 2: WO 2008/056907 (Publicación de patente US Nº US2010-0093826)

5 PTL 3: Patente japonesa Nº 2082519 (patente US Nº 5.616.599)

PTL 4: Patente japonesa Nº 1401088 (patente US Nº 4.572.909)

PTL 5: Patente US Nº 3.025.292

PTL 6: JP 2010 111657 A

PTL 7: WO 2008/126831 A1

10 **Sumario de la invención**Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un producto farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión o una enfermedad derivada de hipertensión, más específicamente, proporcionar un producto farmacéutico para la profilaxis y/o el tratamiento de la hipertensión, una enfermedad cardíaca [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia (incluyendo muerte súbita), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca], una enfermedad renal (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefroesclerosis), una enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral o hemorragia intracerebral) o un trastorno vascular (arteriosclerosis, reestenosis después de PTCA, o trastorno vascular periférico) (particularmente un producto farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión).

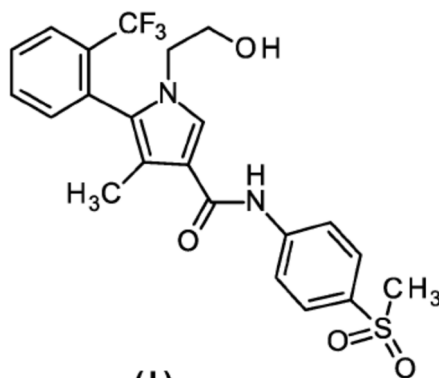
Solución al problema

Como resultado de estudios intensivos para conseguir el objeto anterior, los presentes inventores descubrieron que, combinando un antagonista MR específico con un antagonista del receptor de angiotensina II o un antagonista del calcio, se consigue una excelente actividad reductora de la presión sanguínea. Además, los presentes inventores descubrieron que dicho producto farmacéutico es extremadamente eficaz en la profilaxis y/o el tratamiento de la hipertensión, una enfermedad cardíaca [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia (incluyendo muerte súbita), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca], una enfermedad renal (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefroesclerosis), una enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral o hemorragia intracerebral) o un trastorno vascular (arteriosclerosis, reestenosis después de PTCA o trastorno vascular periférico). La presente invención se ha completado en base a los descubrimientos anteriores.

Es decir, la presente invención proporciona los siguientes puntos (1) a (9).

(1) Un producto farmacéutico para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre el grupo que consiste en hipertensión, angina de pecho derivada de hipertensión, infarto de miocardio derivado de hipertensión, arritmia derivada de hipertensión, muerte súbita derivada de hipertensión, insuficiencia cardíaca derivada de hipertensión, hipertrofia cardíaca derivada de hipertensión, nefropatía diabética derivada de hipertensión, glomerulonefritis derivada de hipertensión, nefroesclerosis derivada de hipertensión, infarto cerebral derivado de hipertensión, hemorragia intracerebral derivada de hipertensión, arteriosclerosis derivada de hipertensión, reestenosis posterior de PTCA derivada de hipertensión y trastorno vascular periférico derivado de hipertensión, caracterizado por

(i) un antagonista del receptor de mineralocorticoides que comprende una sustancia seleccionada de entre el grupo que consiste en un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:



(I)

y un atropisómero del mismo, y una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y

(ii) uno o ambos componentes seleccionados de entre los siguientes componentes (A) y (B), para su administración simultánea o por separado en un intervalo de tiempo:

5 (A) un antagonista del receptor de angiotensina II en el que el antagonista del receptor de angiotensina II es 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo; y

(B) un antagonista del calcio en el que el antagonista del calcio es amlodipina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

10 (2) El producto farmacéutico según el punto (1) anterior para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de la hipertensión y/o de la nefropatía diabética derivada de hipertensión.

(3) El producto farmacéutico según el punto (1) anterior para su uso en el tratamiento de la hipertensión.

(4) El producto farmacéutico según el punto (1) anterior para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética derivada de hipertensión.

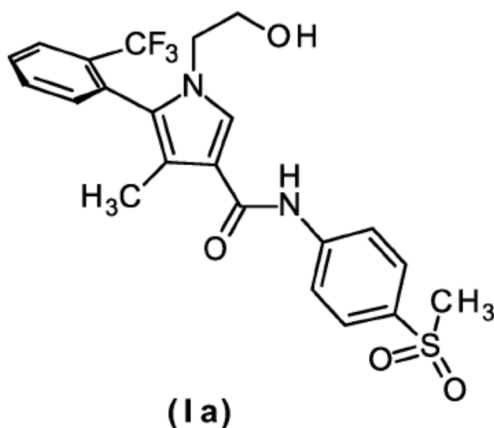
15 (5) El producto farmacéutico para el uso según uno cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en el que el producto farmacéutico está en forma de composición farmacéutica.

(6) El producto farmacéutico para el uso según uno cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, que comprende además un diurético seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroclorotiazida, meticlotiazida, bencilhidroclorotiazida, triclorometiazida, ciclopentiazida, politiazida, etiazida, ciclotiazida, bendroflumetiazida e hidrofumetiazida.

20 (7) El producto farmacéutico para el uso según el punto (6) anterior, en el que el diurético es hidroclorotiazida.

(8) El producto farmacéutico para el uso según el punto (1) anterior, en el que el antagonista del receptor de mineralocorticoides es (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida representada por la fórmula (Ia) siguiente:

25



30

y el antagonista del calcio es amlodipina.

35 (9) El producto farmacéutico para el uso según uno cualquiera de los puntos (1) a (8) anteriores, en el que el producto farmacéutico se formula como una preparación individual.

Efectos ventajosos de la invención

Un producto farmacéutico que comprende un antagonista del receptor de angiotensina II o un antagonista del calcio y un antagonista de MR como ingredientes activos de la presente invención tiene una excelente actividad reductora de la presión arterial y tiene también baja toxicidad y, por lo tanto, es útil como producto farmacéutico (preferentemente un agente profiláctico o un agente terapéutico (particularmente un agente terapéutico) para la hipertensión, una enfermedad cardíaca [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia (incluyendo muerte súbita), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca], una enfermedad renal (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefroesclerosis), una enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral o hemorragia intracerebral) o un trastorno vascular (arteriosclerosis, reestenosis después de PTCA o trastorno vascular periférico), más preferentemente un agente profiláctico o un agente terapéutico (particularmente un agente terapéutico) para la hipertensión o una enfermedad cardíaca, y de manera particularmente preferente un agente profiláctico

45

o un agente terapéutico (particularmente un agente terapéutico) para la hipertensión}. Además, el producto farmacéutico se usa preferentemente para un animal de sangre caliente y más preferentemente se usa para un ser humano.

Descripción de las realizaciones

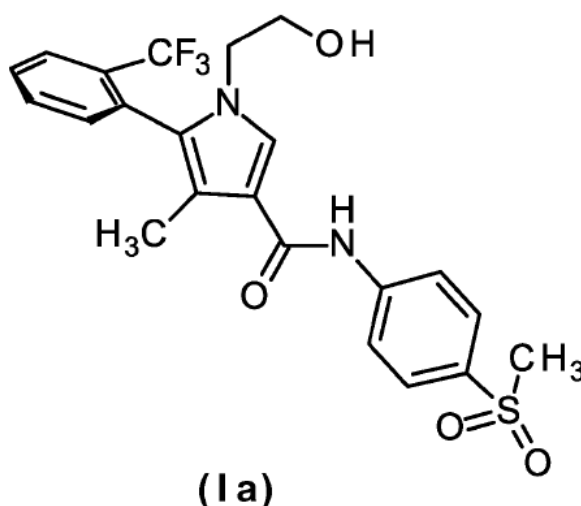
5 El producto farmacéutico para su uso de la presente invención se caracteriza por comprender un antagonista del receptor de mineralocorticoides que comprende una sustancia seleccionada de entre el grupo que consiste en un compuesto representado por la fórmula (I) anterior, un atropisómero del mismo, y una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y

(A) un antagonista del receptor de angiotensina II en el que el antagonista del receptor de angiotensina II es 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo; y/o

10 (B) un antagonista del calcio en el que el antagonista del calcio es amlodipina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

15 El compuesto representado por la fórmula (I) anterior, un atropisómero del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que sirve como ingrediente activo de la presente invención, son conocidos y puede producirse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en los documentos WO 2006/012642 (publicación de patente US N° US2008-0234270), WO 2008/056907 (publicación de patente US N° US2010-0093826) o similares. El compuesto (I) o un atropisómero del mismo es preferentemente el siguiente compuesto atropisómero (Ia).

[Fórmula química 3]



30 Como la sustancia seleccionada del compuesto representado por la fórmula (I) anterior o un atropisómero del mismo, puede usarse también un hidrato o un solvato. Como el compuesto representado por la fórmula (I) anterior, puede usarse también un atropisómero en forma pura o una mezcla arbitraria de atropisómeros.

El antagonista del receptor de la angiotensina II a ser usado como el componente (A) es olmesartán medoxomilo.

35 El olmesartán medoxomilo se describe en el documento JP-A-5-78328, la patente US N° 5.616.599, y similares, y su nombre químico es 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo, y el olmesartán medoxomilo, tal como se usa en la presente memoria, abarca una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

El antagonista del calcio a ser usado como el componente (B) es amlodipina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

40 La amlodipina puede producirse fácilmente según el procedimiento descrito en la patente japonesa N° 1401088 (patente US N° 4.572.909) o similar. La amlodipina puede formar sales farmacológicamente aceptables y la presente invención abarca también estas sales. La sal farmacológicamente aceptable puede ser una sal de adición de ácido o una sal de adición de base. Los ejemplos de las mismas incluyen besilatos, clorhidratos, bromhidratos, fumaratos, citratos, tartratos, maleatos, camsilatos, lactatos, mesilatos, nicotinatos y gluconatos. La sal no está limitada en este sentido, sino que es preferentemente un besilato.

45 El diurético usado opcionalmente es un compuesto conocido y se describe, por ejemplo, en la patente US N° 2,554,816, la

patente US N° 2.980.679, la patente US N° 2.783.241, la patente UK N° 795.174, la patente US N° 2.835.702, la patente UK N° 851.287, la patente US N° 3.356.692, la patente US N° 3.055.904, la patente US N° 2.976.289, la patente US N° 3.058.882, Pharmacometrics, vol. 21, 607 (1982), la patente US N° 3.183.243, la patente US N° 3.360.518, la patente US N° 3.567.777, la patente US N° 3.634.583, la patente US N° 3.025.292, la patente US N° 3.108.097, la patente US N° 3.009.911, la patente US N° 3.265.573, la patente US N° 3.254.076, la patente US N° 3.255.241, la patente US N° 3.758.506, la patente US N° 3.163.645, y similares, y puede ser un compuesto basado en sulfonamida, tal como acetazolamida, metazolamida, etoxzolamida, clofenamida, diclorfenamida, disulfamida, mefrusida, clortalidona, quinetazona, furosemida, clopamida, tripamida, indapamida, clorexolona, metolazona, xipamida, bumetadina, piretanida, o X-54; un compuesto basado en tiazida tal como hidroclorotiazida, metilclotiazida, bencilhidroclorotiazida, tricloremetiazida, ciclopentiazida, politiazida, etiazida, ciclotiazida, bendroflumetiazida o hidroflumetiazida; un compuesto basado en ácido fenoxiacético, tal como ácido etacrínico, ácido tienílico, indacrinona o quincarbato; triamtereno; amilorida; espironolactona; canrenoato de potasio; torasemida; MK-447; o trananox sódico, y es preferentemente un compuesto basado en tiazida y más preferentemente hidroclorotiazida.

El nombre químico de la hidroclorotiazida es 1,1-dióxido de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiaziazin-7-sulfonamida, y la hidroclorotiazida, tal como se usa en la presente memoria, abarca una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y la sal puede ser, por ejemplo, una sal de haluro de hidrógeno tal como un fluorhidrato, un clorhidrato, un bromhidrato o un yodhidrato; un nitrato; un perclorato; un sulfato; un fosfato; un alcanosulfonato C1-C4 que puede estar sustituido con halógeno, tal como un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato o un etanosulfonato; un aril sulfonato C6-C10 que puede estar sustituido con alquilo C1-C4 tal como un bencenosulfonato o un p-toluenosulfonato; una sal de ácido graso C1-C6 tal como un fumarato, un succinato, un citrato, un tartrato, un oxalato o un maleato; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, un glutamato o un aspartato, y es preferentemente un clorhidrato, un nitrato, un sulfato o un fosfato, y de manera particularmente preferente un clorhidrato.

Además, en el caso en el que los compuestos anteriores tienen un carbono asimétrico, el diurético de la presente invención abarca también isómeros ópticos y mezclas de isómeros de los mismos. Además, abarca también los hidratos de los compuestos.

En la invención, la frase administrada "simultáneamente" no está particularmente limitada siempre y cuando sea una forma de administración capaz de realizar la administración sustancialmente al mismo tiempo, sin embargo, es preferente realizar la administración como una composición individual.

En la invención, la frase administrada "por separado en un intervalo de tiempo" no está particularmente limitada siempre y cuando sea una forma de administración capaz de realizar la administración por separado en momentos diferentes, sin embargo, por ejemplo, se refiere a que en primer lugar, se administra el antagonista de MR y, a continuación, después de un tiempo predeterminado, se administra el antagonista del calcio, o en primer lugar, se administra el antagonista del calcio, y, a continuación, después de un tiempo predeterminado, se administra el antagonista MR de la misma manera que se ha descrito anteriormente.

Una composición farmacéutica para la administración simultánea o por separado en un intervalo de tiempo del antagonista de MR y del antagonista del receptor de angiotensina II o del antagonista del calcio de la presente invención puede reducir adicionalmente la presión arterial al permitir que el antagonista de MR y el componente (A) o el componente (B) actúen tal como se describe específicamente en los Ejemplos de la presente descripción. En base a la actividad descrita anteriormente, el producto farmacéutico de la presente invención puede usarse para la profilaxis o el tratamiento (particularmente el tratamiento) de la hipertensión, una enfermedad cardíaca [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia (incluyendo muerte súbita), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca], una enfermedad renal (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefrosclerosis), una enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral o hemorragia intracerebral) o un trastorno vascular (arteriosclerosis, reestenosis después de ACTP o trastorno vascular periférico). Incidentalmente, usando el antagonista de MR y el antagonista del receptor de angiotensina II o el antagonista del calcio de la presente invención en combinación, se consigue un efecto más excelente en comparación con el caso en el que cada agente se administra individualmente.

El antagonista de MR y el antagonista del receptor de angiotensina II o el antagonista del calcio que sirven como los ingredientes activos de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse en forma de formas de dosificación unitarias separadas, conteniendo cada una un solo agente, o pueden prepararse físicamente en la forma de una forma de dosificación unitaria mezclando estos agentes.

En el caso en el que la composición farmacéutica de la presente invención se usa como un agente profiláctico o un agente terapéutico para cualquiera de las enfermedades indicadas anteriormente, el antagonista de MR y el antagonista del receptor de angiotensina II o el antagonista del calcio que sirven como los ingredientes activos de la composición farmacéutica de la presente invención pueden administrarse por vía oral en forma de un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, un jarabe o similar, o por vía parenteral en la forma de una inyección, un supositorio o similar, que se produce según un procedimiento conocido usando los agentes respectivos por sí mismos, o usando también un aditivo farmacológicamente aceptable adecuado, tal como un excipiente, un lubricante, un aglutinante, un desintegrante, un emulsionante, un estabilizador, un corrector o un diluyente. Incidentalmente, el antagonista de MR y los componentes (A) y (B) que formarán parte del producto farmacéutico de la presente invención son agentes que se administrarán generalmente por vía oral y, por lo tanto, el producto farmacéutico de la presente invención se administra idealmente por

vía oral.

5 Los ejemplos del "excipiente" a ser usado incluyen excipientes orgánicos que incluyen derivados de azúcar, tales como lactosa, azúcar blanco blando, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; y pululano; y excipientes inorgánicos que incluyen derivados de silicato, tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminato de metasilicato de magnesio; fosfatos, tales como hidrogenofosfato de calcio; carbonatos, tales como carbonato de calcio; y sulfatos, tales como sulfato de calcio.

10 Los ejemplos del "lubricante" a ser usado incluyen ácido esteárico; sales metálicas de ácido esteárico, tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras, tales como cera de abeja y espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos, tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; estearil fumarato de sodio; benzonato de sodio; D,L-leucina; lauril sulfatos, tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; silicatos, tales como ácido silícico anhidro e hidrato de silicato; y los derivados de almidón indicados anteriormente.

Los ejemplos del "aglutinante" a ser usado incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos similares a los excipientes indicados anteriormente.

15 Los ejemplos del "desintegrante" a ser usado incluyen derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio reticulada internamente; polivinilpirrolidona reticulada; y almidones y celulosas modificados químicamente, tales como carboximetil almidón y carboximetil almidón de sodio.

20 Los ejemplos del "emulsionante" a ser usado incluyen arcillas coloidales, tales como bentonita y Veegum; hidróxidos metálicos, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; tensioactivos aniónicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de calcio; tensioactivos catiónicos, tales como cloruro de benzalconio; y tensioactivos no iónicos, tales como polioxietilén alquil éter, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán y éster de ácido graso de sacarosa.

25 Los ejemplos del "estabilizador" a ser usado incluyen ésteres de p-hidroxibenzoato, tales como metil parabeno y propil parabeno; alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol fenilético; cloruro de benzalconio; fenoles, tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

Los ejemplos del "corrector" a ser usado incluyen edulcorantes, tales como sacarina sódica y aspartamo; acidulantes, tales como ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico; y aromas, tales como mentol, limón y naranja.

30 Los ejemplos del "diluyente" a ser usado incluyen materiales usados generalmente como un diluyente, tales como lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, sulfato de calcio, fosfato de calcio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, almidón, polivinilpirrolidona, aluminato de metasilicato de magnesio y mezclas de los mismos.

35 Las dosis del antagonista del receptor de mineralocorticoides, el antagonista del receptor de angiotensina II y el antagonista del calcio que sirven como los ingredientes activos de la composición farmacéutica de la presente invención pueden variar dependiendo de diversas condiciones, tales como las actividades de los agentes respectivos y los síntomas, la edad, el peso corporal, etc., de un paciente. Las dosis varían dependiendo de los síntomas, la edad, etc., sin embargo, cada agente puede administrarse a una dosis de 0,1 mg (preferentemente 0,5 mg) como un límite inferior y de 1.000 mg (preferentemente 500 mg) como límite superior en el caso de una administración oral, y a una dosis de 0,01 mg (preferentemente 0,05 mg) como un límite inferior y 100 mg (preferentemente 50 mg) como un límite superior en el caso de administración parenteral a un ser humano adulto de 1 a 6 veces al día dependiendo de los síntomas, y los agentes pueden administrarse simultáneamente o por separado en un intervalo de tiempo.

45 Además, la relación de las dosis del antagonista de MR y del antagonista del receptor de angiotensina II o del antagonista del calcio que sirven como los ingredientes activos de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar también en gran medida, pero la relación en peso de los mismos puede estar comprendida en el intervalo de 1:1-10000 a 10000:1-10000, preferentemente en el intervalo de 1:1-1000 a 1000:1-1000, más preferentemente en el intervalo de 1:1-100 a 100:1-100. Además, las dosis en el caso en el que el antagonista del receptor de mineralocorticoides que actúa como ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención es (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida, el antagonista del receptor de angiotensina II es olmesartán medoxomilo y el antagonista del calcio es amlodipina pueden variar dependiendo de diversas condiciones, tales como las actividades de los agentes respectivos, y los síntomas, la edad, el peso corporal, etc., de un paciente, y por lo tanto varían dependiendo de los síntomas, la edad, etc., sin embargo, en el caso de la administración oral, la (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida puede administrarse en una dosis diaria de 1,0 mg a 10 mg (preferentemente de 2,5 mg a 5 mg), el olmesartán medoxomilo puede administrarse en una dosis diaria de 5 mg a 80 mg (preferentemente de 10 mg a 40 mg) y la amlodipina puede administrarse en una dosis diaria (en base a las formas libres) de 2,5 mg a 20 mg (preferentemente de 5 mg a 10 mg), dependiendo de los síntomas.

55 Incidentalmente, en el caso en el que el antagonista de MR se usa para la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión en la presente invención, la dosis del antagonista de MR puede ser algo menor que en el caso en el que se usa como un agente reductor de presión que es su uso original, y la dosis del mismo puede reducirse adicionalmente por el excelente

efecto de la administración combinada del mismo con el antagonista del receptor de angiotensina II o el antagonista del calcio.

Ejemplos

5 A continuación, la presente invención se describirá más detalladamente con referencia a los Ejemplos y similares, sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

<Ejemplo 1> Ensayo de administración combinada de antagonista de MR y antagonista del receptor de angiotensina II para evaluar la acción inhibitoria sobre la elevación de la presión arterial

Ratas macho Dahl (DIS/Eis [Dahl-Iwai S], grado SPF, proveedor: Japan SLC, Inc., ratas hipertensas sensibles a la sal) de 7 semanas de edad se dividieron en grupos (6 ratas por cada grupo).

10 En un grupo normal y un grupo de control, se administró por vía oral una solución de metilcelulosa al 0,5% durante 6 semanas, y en los otros grupos, se administró una sustancia de ensayo por vía oral durante 6 semanas. La sustancia de ensayo se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró a un volumen de 2 ml/kg. Además, en los grupos distintos del grupo normal, se administró una dieta ad libitum con un 8% de sal (FR-2 que contenía un 8% de NaCl, fabricada por Funabashi Farm Co., Ltd.) desde el inicio de la administración de la sustancia de ensayo. La composición de los grupos y las sustancias de ensayo administradas [entre paréntesis] es la siguiente.

Grupo 1: grupo normal

Grupo 2: grupo de control

Grupo 3: grupo de administración del compuesto (Ia) [compuesto (Ia) (1,0 mg/kg)]

Grupo 4: grupo de administración de olmesartán medoxomilo [olmesartán medoxomilo (10 mg/kg)]

20 Grupo 5: grupo de administración combinada [compuesto (Ia) (1,0 mg/kg) + olmesartán medoxomilo (10 mg/kg)]

Los resultados obtenidos mediante la medición de la presión arterial sistólica con un esfigmomanómetro no invasivo para ratas y ratones (BP-98A, Softron Co., Ltd.) durante el período de comedero en la sexta semana de administración de la sustancia de ensayo (el día 42 desde el inicio de la administración de la sustancia de ensayo) se muestran en la Tabla 1 (los valores en la tabla representan la media ± error estándar).

25 [Tabla 1]

Grupo de administración	Presión arterial sistólica (mmHg)
Grupo 1: grupo normal	129 ± 5
Grupo 2: grupo de control	219 ± 4
Grupo 3: grupo de administración del compuesto (Ia)	170 ± 4
Grupo 4: grupo de administración de olmesartán medoxomilo	202 ± 8
Grupo 5: grupo de administración combinada	158 ± 3

Con la administración combinada del antagonista de MR y el antagonista del receptor de angiotensina II, se confirmó una excelente acción reductora de la presión (inhibición de la elevación de la presión arterial).

30 **<Ejemplo 2>** Ensayo de administración combinada de antagonista de MR y antagonista del calcio para evaluar la acción inhibitoria sobre la elevación de la presión arterial

Ratas macho Dahl (DIS/Eis [Dahl-Iwai S], grado SPF, proveedor: Japan SLC, Inc., ratas hipertensas sensibles a la sal) de 7 semanas de edad se dividieron en grupos (6 o 9 ratas por cada grupo).

35 En un grupo normal y un grupo de control, se administró por vía oral una solución de metilcelulosa al 0,5% durante 6 semanas, y en los otros grupos, se administró una sustancia de ensayo por vía oral durante 6 semanas. La sustancia de ensayo se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró a un volumen de 2 ml/kg. Además, en los grupos distintos del grupo normal, se administró una dieta ad libitum con un 8% de sal (FR-2 que contenía un 8% de NaCl, fabricada por Funabashi Farm Co., Ltd.) desde el inicio de la administración de la sustancia de ensayo. La composición de los grupos, las sustancias de ensayo administradas [entre paréntesis] y el número de ratas (n) por grupo son los siguientes.

Grupo 1: grupo normal n = 6

Grupo 2: grupo de control n = 9

Grupo 3: grupo de administración del compuesto (Ia) [compuesto (Ia) (0,1 mg/kg)] n = 6

Grupo 4: grupo de administración de amlodipina [amlodipina (1 mg/kg)] n = 6

Grupo 5: grupo de administración combinada [compuesto (Ia) (0,1 mg/kg) + amlodipina (1 mg/kg)] n = 6

- 5 Los resultados obtenidos mediante la medición de la presión arterial sistólica usando un esfigmomanómetro no invasivo para ratas y ratones (BP-98A, Softron Co., Ltd.) durante el período de comedero en la sexta semana de administración de la sustancia de ensayo (el día 41 desde el inicio de la administración de la sustancia de ensayo) se muestran en la Tabla 2 (los valores en la tabla representan la media \pm error estándar).

[Tabla 2]

Grupo de administración	Presión arterial sistólica (mmHg)
Grupo 1: grupo normal	138 \pm 6
Grupo 2: grupo de control	210 \pm 2
Grupo 3: grupo de administración del compuesto (Ia)	207 \pm 7
Grupo 4: grupo de administración de amlodipina	207 \pm 5
Grupo 5: grupo de administración combinada	189 \pm 9

10

Con la administración combinada del antagonista MR y el antagonista del calcio, se confirmó una excelente acción reductora de la presión (inhibición de la elevación de la presión arterial).

<Ejemplo 3 (referencia)> Ensayo de administración combinada de antagonista de MR y diurético para evaluar la acción inhibitoria sobre la elevación de la presión arterial y la proteinuria

- 15 Ratas macho Dahl (DIS/Eis [Dahl-Iwai S], grado SPF, proveedor: Japan SLC, Inc., ratas hipertensas sensibles a la sal) de 7 semanas de edad se dividieron en grupos (6 o 9 ratas por cada grupo).

20 En un grupo normal y un grupo de control, se administró por vía oral una solución de metilcelulosa al 0,5% durante 6 semanas, y en los otros grupos, se administró por vía oral una sustancia de ensayo durante 6 semanas. La sustancia de ensayo se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró a un volumen de 2 ml/kg. Además, en los grupos distintos del grupo normal, se administró una dieta ad libitum con un 8% de sal (FR-2 que contenía un 8% de NaCl, fabricada por Funabashi Farm Co., Ltd.) desde el inicio de la administración de la sustancia de ensayo. La composición de los grupos, las sustancias de ensayo administradas [entre paréntesis] y el número de ratas (n) por cada grupo fueron las siguientes.

Grupo 1: grupo normal n = 6

- 25 Grupo 2: grupo de control n = 9

Grupo 3: grupo de administración del compuesto (Ia) [compuesto (Ia) (0,3 mg/kg)] n = 6

Grupo 4: grupo de administración de hidroclorotiazida [hidroclorotiazida (1 mg/kg)] n = 6

Grupo 5: grupo de administración combinada [compuesto (Ia) (0,3 mg/kg) + hidroclorotiazida (1 mg/kg)] n = 6

30 La presión arterial sistólica se midió usando un esfigmomanómetro no invasivo para ratas y ratones (BP-98A, Softron Co., Ltd.) durante el período de comedero en la sexta semana de administración de la sustancia de ensayo (el día 40 desde el inicio de la administración de la sustancia de ensayo). Además, el día 41 desde el inicio de la administración de la sustancia de ensayo, se realizó una recogida de orina durante 24 horas usando una jaula metabólica (2100-R, Watanabe Isolator Systems Co., Ltd.) y se calculó la excreción diaria de proteínas en la orina por peso corporal.

Los resultados se muestran en la Tabla 3 (los valores en la tabla representan la media \pm error estándar).

35

[Tabla 3]

Grupo de administración	Presión arterial sistólica (mmHg)	Excreción urinaria diaria de proteínas (mg/kg/día)
Grupo 1: grupo normal	150 ± 3	87 ± 5
Grupo 2: grupo de control	225 ± 6	447 ± 88
Grupo 3: grupo de administración del compuesto (Ia)	196 ± 7	190 ± 16
Grupo 4: grupo de administración de hidroclorotiazida	212 ± 3	320 ± 65
Grupo 5: grupo de administración combinada	189 ± 3	167 ± 20

Con la administración combinada del antagonista MR y el diurético, se confirmaron una excelente acción reductora de la presión (inhibición de la elevación de la presión arterial) y una excelente acción inhibidora de la proteinuria.

5 <Ejemplo de preparación 1>

Comprimido (dosis fija)

Compuesto (Ia)	5,00 mg
Besilato de amlodipina	13,89 mg
Almidón pregelatinizado	105,00 mg
Celulosa cristalina	147,41 mg
Carmelosa de sodio	15,00 mg
Estearato de magnesio	1,20 mg

10 Un polvo que tiene la formulación anterior se mezcla y se comprime con una máquina formadora de comprimidos, formando de esta manera un comprimido (300 mg/comprimido). Este comprimido puede revestirse con azúcar según sea necesario.

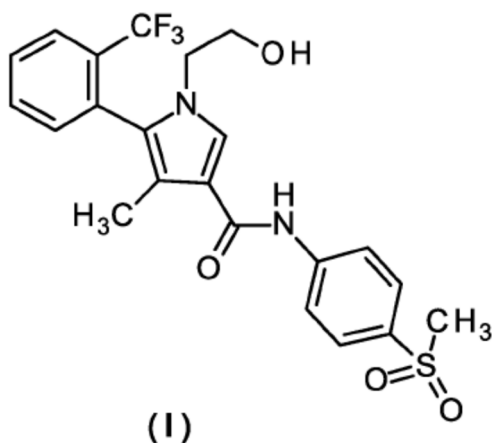
Aplicabilidad industrial

15 Según la presente invención, se obtiene un producto farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión o de una enfermedad derivada de la hipertensión. Más específicamente, se obtiene un producto farmacéutico para la profilaxis y/o el tratamiento de la hipertensión, una enfermedad cardíaca [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia (incluyendo muerte súbita), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca], una enfermedad renal (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefrosclerosis), una enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral o hemorragia intracerebral), o un trastorno vascular (arteriosclerosis, reestenosis después de PTCA o trastorno vascular periférico).

REIVINDICACIONES

1. Producto farmacéutico para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre el grupo que consiste en hipertensión, angina de pecho derivada de hipertensión, infarto de miocardio derivado de hipertensión, arritmia derivada de hipertensión, muerte súbita derivada de hipertensión, insuficiencia cardíaca derivada de hipertensión, hipertrofia cardíaca derivada de hipertensión, nefropatía diabética derivada de hipertensión, glomerulonefritis derivada de hipertensión, nefrosclerosis derivada de hipertensión, infarto cerebral derivado de hipertensión, hemorragia intracerebral derivada de hipertensión, arteriosclerosis derivada de hipertensión, reestenosis después de PTCA derivada de hipertensión circulatoria, y trastorno vascular periférico derivado de hipertensión, **caracterizado por**

(i) un antagonista del receptor de mineralocorticoides que comprende una sustancia seleccionada de entre el grupo que consiste en un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:



y un atropisómero del mismo, y una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y

(ii) uno o ambos componentes seleccionados de entre los siguientes componentes (A) y (B), para la administración simultánea o por separado en un intervalo de tiempo:

(A) un antagonista del receptor de angiotensina II en el que el antagonista del receptor de angiotensina II es 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo; y

(B) un antagonista del calcio en el que el antagonista del calcio es amlodipina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

2. Producto farmacéutico según la reivindicación 1 para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de la hipertensión y/o la nefropatía diabética derivada de hipertensión.

3. Producto farmacéutico según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la hipertensión.

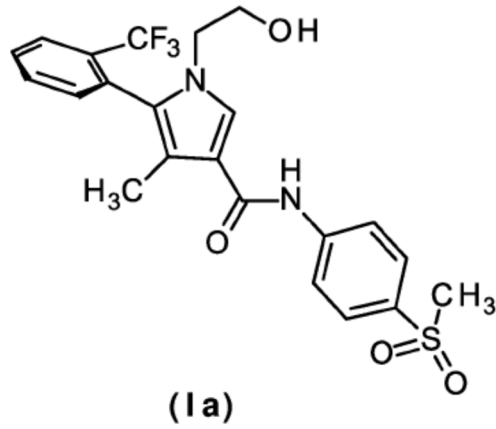
4. Producto farmacéutico según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética derivada de hipertensión.

5. Producto farmacéutico para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el producto farmacéutico está en forma de composición farmacéutica.

6. Producto farmacéutico para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un diurético seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroclorotiazida, meticlotiazida, bencilhidroclorotiazida, triclorometiazida, ciclopentiazida, polítiazida, etiazida, ciclotiazida, bendroflumetiazida e hidroflumetiazida.

7. Producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 6, en el que el diurético es hidroclorotiazida.

8. Producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 1, en el que el antagonista del receptor de mineralocorticoides es (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida representada por la fórmula (Ia) siguiente:



y el antagonista del calcio es amlodipina.

9. Producto farmacéutico para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el producto farmacéutico se formula como una preparación individual.